

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2016025142

Datum 14 april 2016
Betreft herbeoordeling rifaximine (Xifaxan®)

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

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie
2016025142

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 9 november 2015 (CIBG-15-1166) heeft u Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht om advies uit te brengen over een verzoek tot herbeoordeling van het farmaco-economisch model van het geneesmiddel rifaximine (Xifaxan®). Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze herbeoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmaco-economisch herbeoordelingsrapport dat als bijlage is toegevoegd.

Rifaximine is geregistreerd voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar. Het product is beschikbaar in filmomhulde tabletten die 550 mg actieve stof bevatten. De dosering is tweemaal per dag een tablet van 550 mg.

Achtergrond eerste beoordeling (maart 2015)

Zorginstituut Nederland heeft u op 31 maart 2015 geadviseerd om rifaximine (Xifaxan®) niet op te nemen in het GVS. De reden daarvoor was als volgt. Het middel bleek niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen en kon dus niet worden opgenomen op bijlage 1A. Rifaximine kwam echter ook niet in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Rifaximine, toegevoegd aan lactulose, heeft weliswaar ten opzichte van lactulose monotherapie, een therapeutische meerwaarde op grond van een daling van het aantal ziekte-gerelateerde opnames en verbetering van kwaliteit van leven, de farmaco-economische analyse was echter onvoldoende onderbouwd. Met de data die door de fabrikant bij de eerste beoordeling werden aangeleverd viel namelijk geen goede inschatting te maken van de kosteneffectiviteit.

Herbeoordeling

Inmiddels heeft de fabrikant een nieuw farmaco-economisch dossier aangeleverd en voorgelegd voor een herbeoordeling. De aanvrager schat een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van €32.860 per QALY ten opzichte van lactulose.

Het Zorginstituut concludeert dat ondanks de aanpassing van het model, nog steeds geen betrouwbare schatting is te maken van de kosteneffectiviteit in relatie tot de relevant geachte referentiewaarde van €50.000/QALY. Hierdoor blijft er onzekerheid bestaan over de verhouding tussen kosten en opbrengsten die gepaard zouden gaan met opname.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
14 april 2016

Onze referentie
2016025142

Op grond van de uitleg van de regelgeving komt rifaximine hoewel sprake is van een therapeutische meerwaarde, vanwege de onvoldoende onderbouwde farmaco-economische parameters daarmee nog steeds niet in aanmerking voor opname in het GVS.

Overige overwegingen

Rifaximine wordt door meerdere belanghebbende partijen (Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Lever artsen, Nederlandse Leverpatiënten Vereniging) als een belangrijk middel gezien bij een ernstige aandoening, waarvoor slechts weinig alternatieve behandelingen beschikbaar zijn.

Het Zorginstituut constateert dat het aangepaste farmaco-economisch model een duidelijke verbetering is ten opzichte van het oorspronkelijk ingediende model. De kans dat rifaximine kosteneffectief is, lijkt hiermee substantieel toegenomen. De verwachting is dat de fabrikant op korte termijn geen beter farmaco-economisch model kan aanleveren. Dit wordt mede geconcludeerd op basis van ervaring vanuit het buitenland. NICE heeft uiteindelijk het model goedgekeurd, nadat eerdere modellen waren afgekeurd. Het Nederlandse model lijkt het meest op het laatst ingediende model dat door NICE is geaccepteerd.

De behandelkosten en de meerkosten voor het farmaciebudget zijn relatief beperkt. Behandeling met rifaximine kost ca. €4.226 per patiënt per jaar. De meerkosten ten laste van het farmaciebudget worden geschat op € 3,8 - 6,3 miljoen per jaar, waarbij vooral onzekerheid bestaat over het exacte aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling.

Advies

Wij adviseren u op basis van de combinatie van geschetste overwegingen om vergoeding van rifaximine toch mogelijk te maken middels opname op bijlage 1B van het GVS. Wij adviseren u daarbij de vergoeding te beperken tot de patiëntengroep waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld.

Bijlage 2 voorwaarde

Toegevoegd aan lactulose, voor de preventie van de derde en volgende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Farmaco-economisch herbeoordelingsrapport
voor rifaximine (Xifaxan®) bij de behandeling
van recidiverende episodes van manifeste
hepatische encefalopathie bij patiënten vanaf
18 jaar

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 23 november 2015
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2015147951
Auteur(s)	mw. dr. C. Sweegers +31 (0)20 797 85 44
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Norgine B.V.

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—11
1.1	Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.2	Epidemiologie—12
1.3	Ziektebelasting—12
1.4	Onderzoeksvraag—13
2	Methoden—15
2.1	Literatuurstudie—15
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—15
2.3	Analyse techniek—15
2.4	Inputgegevens—17
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses—25
3	Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—33
3.1	Incrementele en totale effecten—33
3.2	Incrementele en totale kosten—33
3.3	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—33
3.4	Gevoeligheidsanalyses—34
4	Discussie en Conclusies—39
5	Literatuur—41

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een herbeoordeling uit te voeren van rifaximine (Xifaxan®), in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit.

Eind 2014 is een eerder FE rapport geschreven¹ waarin de conclusie werd getrokken dat de berekening van de kosteneffectiviteit door de aanvrager van onvoldoende methodologische kwaliteit was. Inmiddels heeft de aanvrager een nieuw FE model aangeleverd dat in dit rapport besproken zal worden.

Rifaximine (Xifaxan®) is geïndiceerd voor recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie (HE) bij patiënten vanaf 18 jaar.² Vergoeding is aangevraagd voor deze indicatie. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de WAR eind 2014 al een therapeutische meerwaarde vastgesteld voor rifaximine + lactulose ten opzichte van lactulose alleen.³

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

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 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een tijdshorizon van 25 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is rifaximine + lactulose vergeleken met lactulose alleen.

Effecten

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, 4,32 QALY per patiënt door inzet van rifaximine. De gezondheidswinst is 0,87 QALY per patiënt ten opzichte van standaardbehandeling. Voor wat betreft LYG is het effect van rifaximine 7,30 jaar, en daarbij is de gezondheidswinst 1,15 levensjaren ten opzichte van de standaardbehandeling.

Kosten

In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €59.041. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €28.603 ten opzichte van de kosten bij de standaardbehandeling.

Kosteneffectiviteit

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €24.984 per LYG en van €32.860 per QALY ten opzichte van lactulose.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de overlevingskans en de tijd tot de eerste HE episode (in het model).

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de aanvrager laten zien dat de kans dat behandeling met rifaximine + lactulose kosteneffectief is ten opzichte van lactulose alleen bij een referentiewaarde van €50.000/QALY (door het Zorginstituut vastgesteld aan de hand van de ziektelast) ongeveer 100% is. De gemiddelde ICER van de 1000 simulaties die de aanvrager deed was €33.125/QALY.

Eindconclusie

In dit rapport wordt de kosteneffectiviteit beschreven van rifaximine ten opzichte van de behandeling met lactulose alleen voor de behandeling van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten vanaf 18 jaar. De aanvrager heeft een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) geschat van €32.860 per QALY. Het Zorginstituut is van mening dat vanwege de vele kritiekpunten (hieronder opgesomd) de farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Belangrijk om hierbij op te merken is dat de manier waarop de utiliteiten in het model verwerkt zijn (in dit geval een omzetting van de SF-36 naar de EQ-5D) een grote invloed heeft op de ICER. De ICER valt veel lager uit wanneer de ziektespecifieke maat voor de utiliteitsberekening wordt gebruikt (de CLDQ; de ICER daalt naar €20.129/QALY). De ICER valt echter veel hoger uit wanneer de SF-36 wordt omgezet naar de SF-6D (de ICER stijgt naar €49.787/QALY). Deze laatste berekening is volgens het Zorginstituut het meest accuraat.

Discussiepunten:

- Het model (en de manier waarop tijdsafhankelijkheid in het model is gebouwd) is geen goede weerspiegeling van het klinisch beloop van de ziekte. De aanvrager onderbouwt niet goed waarom dit type model toch acceptabel is.
- Het Zorginstituut vroeg de aanvrager om de SF-36 resultaten om te zetten naar de SF-6D en deze te gebruiken in de base-case analyse. De aanvrager heeft echter alleen een scenarioanalyse in het dossier opgenomen waarin de utiliteiten op deze manier berekend zijn.
- De aanvrager gebruikt bij de berekening van de utiliteiten alleen de SG resultaten en laat de TTO resultaten buiten beschouwing – dit terwijl de TTO juist het hoofddoel van de utiliteitsstudie was. De aanvrager onderbouwt deze keuze niet. Het Zorginstituut had graag gezien dat de TTO resultaten in de base-case analyse waren gebruikt. De verwachting is dat de ICER daarmee enkele duizenden euro's hoger zou worden.
- De aanvrager gaat ervan uit dat de utiliteit voor de controle-arm in de niet-manifeste toestand gelijk is aan de baseline utiliteit. Ook neemt de aanvrager het verschil tussen de 2 behandelarmen (na 6 maanden) en telt dit op bij de rifaximine-arm. Figuur 3 uit het dossier van de aanvrager laat zien dat deze berekeningen waarschijnlijk niet juist zijn.
- De aanvrager doet de aanname dat mantelzorgers een parttime baan hebben van 20 uur en daarnaast 20 uur mantelzorg leveren. Hoewel deze aanname door een expertpanel is vastgesteld, is de onderbouwing hiervoor niet heel sterk.
- De aanvrager neemt alle niet-medische kosten alleen mee tot aan het 65^e levensjaar. Hoewel dit juist is voor de productiviteitsverliezen, zouden bijvoorbeeld reiskosten en mantelzorgkosten gewoon door moeten lopen.
- De fabrikant lijkt een onjuiste berekening gemaakt te hebben van de kosten voor mantelzorg, deze zouden namelijk veel hoger moeten zijn dan nu berekend. De invloed op de ICER is daarbij een verhoging van €2.162.
- De mortaliteitskansen in de niet-manifeste toestand worden alleen onderzocht in

- de univariate gevoeligheidsanalyses en niet in de probabilistische gevoeligheidsanalyses.
- Het Zorginstituut twijfelt of de univariate gevoeligheidsanalyses de onzekerheid rondom het behandelingseffect van rifaximine op de utiliteitsscore wel juist in kaart brengen. Deze parameter (het behandelingseffect op de utiliteitsscore) is namelijk niet zichtbaar in het Tornado diagram. Het Zorginstituut schat echter in dat de onzekerheid van deze parameter vrij groot is en zeker tot de top 20 van 'onzekere parameters' zou behoren.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 februari 2016.

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 kosteneffectiviteitsratio
ITT	Intention To Treat populatie
KEA	Kosteneffectiviteitsanalyse
KUA	Kostenutiliteitsanalyse
KvL	Kwaliteit van Leven
LYG	Gewonnen levensjaren
NLV	Nederlandse Leverpatiënten Vereniging
NZa	Nederlandse Zorgautoriteit
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis: Probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality Adjusted Life Year: voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
RCT	Gerandomiseerde Klinische Studie
SF-36	Short-Form 36 vragenlijst
SG	Standard Gamble methode
TTO	Time Trade-Off methode
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

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.

Eind 2014 is een eerder FE rapport geschreven waarin de conclusie werd getrokken dat de berekening van de kosteneffectiviteit door de aanvrager van onvoldoende methodologische kwaliteit was.¹ Inmiddels heeft de aanvrager een nieuw FE model aangeleverd dat in dit rapport besproken zal worden. Het betreft hier dus een herbeoordeling.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van rifaximine (Xifaxan®) voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie (HE) bij patiënten vanaf 18 jaar.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut 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 Aandoening en verloop van de ziekte

Ontstaanswijze⁴

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^{4,5}

Hepatische encefalopathie (HE) 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 van HE. 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/niet-manifeste HE (covert HE) of manifest/symptomatisch HE (overt HE). Bij minimal HE zijn er weliswaar neurofysiologische veranderingen, maar geen klinisch bewijs voor mentale veranderingen. Overigens, hepatische encefalopathie is zelf een symptoom van leverinsufficiëntie / -falen.

1.2 Epidemiologie

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.⁶ Er wordt uitgegaan van een prevalentie van 0,5 per 1000. In Nederland, met een populatie van iets minder dan 16,9 miljoen,⁷ komt dit op ongeveer 8000 patiënten met manifeste levercirrose. Volgens (buitenlandse) studies krijgt 30-45% van de patiënten met levercirrose (2400 – 3600 in Nederland) ooit te maken met symptomatische HE.^{8,9} Door een langere overleving dan een jaar (de mediane overleving van patiënten met levercirrose bedraagt ongeveer 48 maanden⁹), ligt het jaarlijks aantal patiënten met de diagnose HE lager. Recent door IMS uitgevoerd marktonderzoek in Nederland geeft aan dat de MDL-artsen het jaarlijks aantal patiënten in Nederland met manifeste HE schatten op 900-1500 patiënten.

1.3 Ziektebelasting

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 0,194.¹⁰

Volgens de Europese richtlijn van de EASL (European Association for the Study of the Liver; 2014¹¹) dient HE gezien te worden als een continuüm dat varieert van onaangetaast cognitief vermogen met intact bewustzijn tot coma. Deze richtlijn wordt ook gedragen door de American Association for the Study of Liver diseases. De West Haven Criteria (WHC),¹² ook wel Conn-scores genoemd, kent 4 gradaties van HE. Bij graad 1 is er sprake van subklinisch/niet-manifest HE (covert HE), bij graad 2 en hoger spreekt men van manifest of symptomatisch HE (overt HE). Naarmate de verschijnselen ernstiger zijn, wordt de graad hoger.

Tabel 1. Gradering van hepatische encefalopathie (HE)

WHC	ISHEN	Verschuiven	Opmerking
Minimaal		neurofysiologische veranderingen zonder klinisch bewijs voor mentale veranderingen	Geen universele criteria voor de diagnose
Graad 1	Subklinisch (covert) HE	Geringe verwardheid, euforie of angst, concentratiestoornissen, niet meer kunnen optellen of aftrekken, gestoord dag-nachtritme	Bevindingen zijn meestal niet reproduceerbaar
Graad 2	Manifeste (overt) HE	Lethargie of apathie, desoriëntatie in tijd, duidelijke persoonlijkheidsveranderingen, inadequaat gedrag, dyspraxia, asterixis (een grove, langzame a-ritmische tremor die optreedt wanneer iemand zijn armen en handen uitsteekt)	Klinische bevindingen zijn variabel maar enigszins reproduceerbaar
Graad 3		Veelal slapend (semi-stupor) maar wekbaar zijn, verwardheid, ernstige desoriëntatie in	Klinische bevindingen zijn

	tijd en plaats, bizar gedrag	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 Nederlandse richtlijn voor acuut leverfalen (2010) is bij HE graad 2 en hoger een behandeling op een intensive care afdeling level III noodzakelijk waarbij de faciliteiten voor kunstmatige beademing en nierfunctie vervangende behandeling aanwezig zijn. Bij HE graad 3 of hoger dient de patiënt te worden geïntubeerd en met de mobiele intensive care unit te worden overgeplaatst.⁶

Het Zorginstituut heeft besloten om bij deze ziektelast een referentiewaarde van €50.000/QALY aan te houden.

1.4

Onderzoeksvraag

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 lactulose alleen, bepaald bij patiënten die minimaal 2 HE episodes hebben meegemaakt.

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.

Een literatuurstudie werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase, Cochrane en websites van internationale HTA agentschappen. Er werd één economische studie van rifaximine in 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.¹³

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

De aanvrager heeft in de FE analyse gekozen om uit te gaan van de populatie zoals geïncludeerd in de RFHE3001 studie¹⁴. 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.

Conclusie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de keuze van de vergelijkende behandeling.

2.3 Analyse techniek

Soort analyse

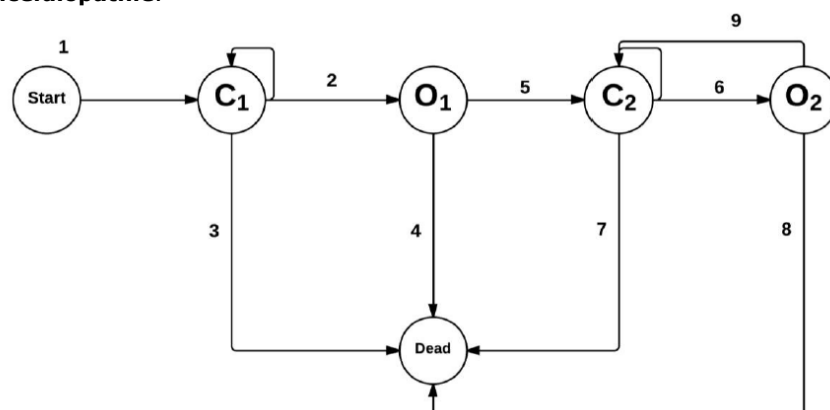
Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de kostenutiliteit van behandeling met rifaximine aan te kunnen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

Economisch model

Modelstructuur

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

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



Gezondheidstoestanden

Het model bevat vijf gezondheidstoestanden. Deze toestanden zijn gekozen op basis van de ISHEN classificatie van HE. Verder is er gebruik gemaakt van een gradering van 5 stadia volgens de West Haven Criteria, opgesteld door Conn (zie tabel 1).¹² 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

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 RFHE3001.¹⁴

Moment van instroom in model

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

Tijdshorizon

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 aanvrager is uitgegaan van een tijdshorizon van 25 jaar. Het Zorginstituut kan zich hierin vinden. In een scenarioanalyse is ook nog gekeken naar de resultaten bij een tijdshorizon van 5 en 10 jaar.

Perspectief

Volgens de richtlijnen moeten farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten dragen of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. In tegenstelling tot het eerder ingediende FE model, wordt er in het nieuwe model wel uitgegaan van een maatschappelijk perspectief.

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%.

Conclusie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de analyse techniek.

2.4 Inputgegevens

Studiepopulatie

De studiepopulatie onderzocht in dit FE onderzoek komt overeen met de studiepopulatie van de pivotal studie RFHE3001.¹⁴ Met data uit deze studie is een kwaliteit van leven studie uitgevoerd, waarvan de resultaten zijn gebruikt in de FE analyse. Tenslotte is een aantal patiënten uit de RFHE3001 studie¹⁴ gevolgd in een langetermijnstudie, waarbij ook nog nieuwe patiënten zijn toegevoegd.¹⁵ Resultaten van deze RFHE3002 studie¹⁵ zijn ook gebruikt in de FE analyse. Tabel 2 geeft de belangrijkste kenmerken van deze studies weer.

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.¹⁶ Hierin zijn vragen gesteld met betrekking tot epidemiologie, behandeling van manifeste HE episodes, zorggebruik van HE patiënten, model aannames, de productiviteit (arbeidsparticipatie) van HE patiënten, en een vraag met betrekking tot declareren van HE zorg. De gestelde vragen en de antwoorden hierop zijn als bijlage toegevoegd aan het dossier.

Effectiviteit

Tabel 2. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	Onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten in de studie
		Aantal	kenmerken			
Bass 2010 RFHE30001 ¹⁴ 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-episodes 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.
Mullen 2014 RFHE30002 ¹⁵ NCT00686920	Open-label, fase 3, eenarmige studie.	322 (392)‡ - 152 mensen waren	- in remissie van HE (≥ 1 episode van HE met Conn score ≥ 2)	Rifaximine* is enige groep	24 mnd	1 ^e : veiligheid

	Extensie studie van RFHE30001, aangevuld met nieuwe deelnemers.	afkomstig uit RFHE30001 (70 uit de rifaximine groep en 82 uit de placebo groep); - 170 nieuwe ptn	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.			
Sanyal 2011 RFHE30001 ¹⁷ NCT00298038	RCT (deelstudie van RFHE30001)	219	Zie Bass et al [].	Rifaximine (n=101) vs Placebo (n=118)	6 mnd	1 ^e HR-QoL via CLDQ (6 domeinen)

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 asterix score, elk 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.

2.4.1

Transitiekansen

De overgangskansen tussen de gezondheidstoestanden (1 t/m 9 in figuur 1) zijn gebaseerd op de pivotal RCT RFHE3001¹⁴ en de open-label extensie studie RFHE3002.¹⁵

Transitie van C1 naar O1

Om de kans te berekenen op een eerstvolgende episode van manifest HE (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 studie¹⁴. In de eerste 6 maanden van de studie is een relatieve reductie van het risico op een eerstvolgende episode van manifest HE waargenomen van 58% in de met rifaximine behandelde groep ten opzichte van de standaard behandeling.

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 RFHE3001¹⁴ dataset van de 'intention to treat' (ITT) populatie. De log-normale verdeling blijkt de best passende verdeling

Transitie van C2 naar O2

De overgangskans voor transitie naar een volgende manifeste toestand (O2) is niet

te bepalen uit de pivotal RFHE3001 studie¹⁴ omdat er te weinig manifeste periodes plaatsvonden. Daarom zijn om deze kans te berekenen data uit de lange termijn open-label RFHE3002 studie¹⁵ gebruikt, waarin ook een deel van de patiënten uit de RFHE3001¹⁴ studie zijn geïncludeerd. De data voor nieuw geïncludeerde patiënten zijn gebruikt om de transitiekans van C2 naar O2 te berekenen. Ook hier zijn de data geëxtrapoleerd met een parametrisch model en past de log-normale distributie het beste.

Algehele mortaliteit

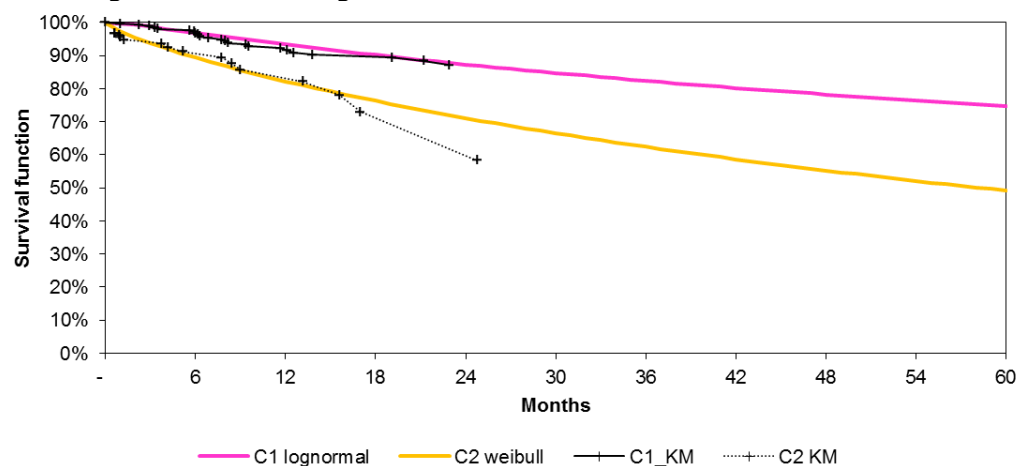
In het model is een correctie voor algehele mortaliteit toegepast, hiervoor zijn de CBS mortaliteitsdata gebruikt.⁷

Ziektespecifieke mortaliteit

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.^{9,18,19} 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 geïncludeerd zijn in de RFHE3001¹⁴ en RFHE3002¹⁵ studies) lager is dan initieel. De aanvrager heeft ziektespecifieke mortaliteit op de volgende manier in het model verwerkt:

Voor de niet-manifeste gezondheidstoestanden (C1 en C2) is de tijd tot sterven geschat door het parametrisch modelleren van de proportional hazard survival data uit de RFHE3002 studie¹⁵. Hiervoor zijn 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 studie¹⁵ 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.

De aanvrager geeft aan dat de mortaliteit in het model overeenkomt met de resultaten uit de RFHE3002 open-label studie. Deze ligt in beiden gevallen zo rond de 20% à 23% na 1,5 jaar. Het model heeft echter een veel langere duur en het is dus onzeker of het model ook op lange termijn een goede schatting maakt van de mortaliteit.

Tabel 3. Transitiekansen in het model

Transition probability	Value	Substantiation (including sources)
Transitie 2: C1 naar O1	Tijdsafhankelijke kansen zijn geschat op basis van een log-normale verdeling die is gefit op de RFHE3001 ¹⁴ data.	RFHE 3001 ¹⁴ (ITT patiënten)
Transitie 6: C2 naar O2	Tijdsafhankelijke kansen zijn geschat op basis van een log-normale verdeling die is gefit op de RFHE3002 data. ¹⁵	RFHE3002 ¹⁵ (alleen nieuwe patiënten)
Transitie 3: C1 naar dood	Tijdsafhankelijke kansen zijn geschat op basis van een log-normale verdeling die is gefit op de RFHE3002 data. ¹⁵	RFHE3002 ¹⁵ (alle patiënten)
Transitie 4: O1 naar dood	Percentage sterfgevallen tijdens O1 zoals geobserveerd in de RFHE3002 studie (11,1%).	RFHE3002 ¹⁵ (alle patiënten)
Transitie 7: C2 naar dood	Tijdsafhankelijke kansen zijn geschat op basis van een Weibull verdeling die is gefit op de RFHE3002 data. ¹⁵	RFHE3002 ¹⁵ (alle patiënten)
Transitie 8: O2 naar dood	Percentage sterfgevallen tijdens O2 zoals geobserveerd in de RFHE3002 studie (7,7%). ¹⁵	RFHE3002 ¹⁵ (alle patiënten)
Transities 5 & 9: herstel van manifeste episodes (O1 en O2)	Gebaseerd op het aantal overlevenden.	Uitgerekend als 1 – totale mortaliteit in de manifeste toestand

Discussiepunt:

Voor enkele overgangskansen maakt het model gebruik van tijdsafhankelijkheid: de kans dat een patiënt doorstroomt naar een andere gezondheidstoestand daalt of stijgt over de tijd. Hoewel deze tijdsafhankelijkheid is gebaseerd op de klinische studies, is hij niet optimaal toegepast. De tijdsafhankelijke overgangskans zou namelijk voor iedere patiënt individueel bepaald moeten worden aan de hand van hoelang hij zich in een bepaalde gezondheidstoestand bevindt. Het huidige model is echter niet gebaseerd op individuele patiënten, maar bepaalt dezelfde overgangskans voor alle patiënten in een bepaalde toestand. Deze overgangskans wordt daarbij bepaald aan de hand van hoelang de eerste patiënt zich in die

toestand bevindt. Vooral de overgangskansen vanuit C2 zijn hierdoor geen goede afspiegeling van het klinisch beloop van de ziekte. De aanvrager geeft aan dat het hier inderdaad een versimpeling van de werkelijkheid betreft maar onderbouwt niet goed waarom dit type model toch acceptabel is. Wellicht was een patiënt-level model in dit geval geschikter geweest. De aanvrager laat zien dat de mortaliteit in het model (de eerste 1,5 jaar) overeenkomt met de resultaten van de RFHE3002 open-label studie. Het model heeft echter een veel langere duur en de onzekerheid van het behandel-effect is op lange termijn erg groot.

Utiliteiten

De aanvrager heeft 5 verschillende utiliteiten in het model gebruikt, zie tabel 4. Deze utiliteiten zijn met twee verschillende methodes berekend. Dit was nodig omdat patiënten tijdens een manifeste periode zelf geen uitspraak kunnen doen over hun gezondheidstoestand.

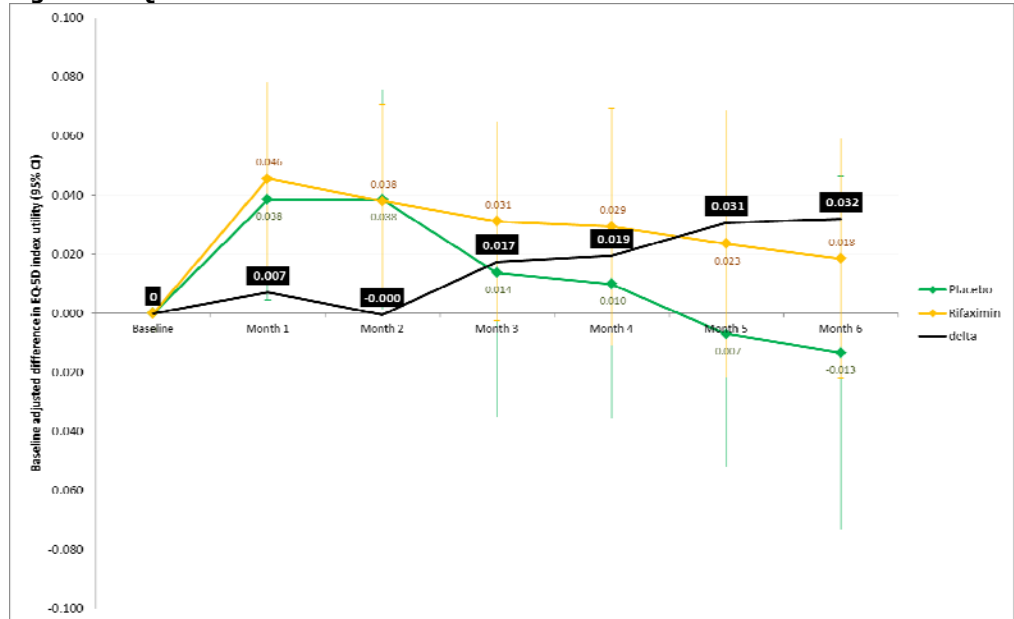
De utiliteiten voor de niet-manifeste gezondheidstoestanden (baseline utiliteit en C1/C2) komen uit de RFHE3001 studie.¹⁷ De aanvrager heeft de SF-36 resultaten omgezet naar de EQ-5D scores en op die manier de baseline utiliteit berekend. Deze baseline utiliteit is vervolgens aangehouden voor de controle-arm in de C1 en C2 toestand. Omdat de RFHE3001 studie¹⁷ een verschil in utiliteiten vond tussen de patiënten in de controle-arm en de rifaximine-arm (aan de hand van de omgezette SF-36 resultaten, zie hieronder) is dit verschil opgeteld bij de baseline utiliteit om te komen tot de C1/C2 utiliteit voor de rifaximine-arm.

Om de utiliteit voor patiënten in manifeste gezondheidstoestanden te bepalen (O1/O2) heeft de aanvrager onder de Britse bevolking (n = 200) 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 Conn score een utiliteit te bepalen. Omdat van de RFHE3001 studie de Conn scores van de manifeste en de niet-manifeste gezondheidstoestanden bekend zijn, is zo uit te rekenen wat de bijbehorende utiliteiten zijn. De aanvrager heeft vervolgens niet direct deze utiliteiten meegenomen in het model, maar de verschilscore (de disutiliteit) afgetrokken van de utiliteiten in de niet-manifeste gezondheidstoestand. Hierbij is niet de absolute, maar een relatieve verschilscore gebruikt. Dit kwam neer op een daling van 27% in de manifeste ten opzichte van de niet-manifeste gezondheidstoestand. Omdat de utiliteiten in de niet-manifeste gezondheidstoestand verschillend zijn voor de controle-arm en de rifaximine-arm, levert dit ook verschillende utiliteiten op tijdens een HE episode.

Tabel 4. Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

	<i>waarde</i>	<i>bron</i>
Rifaximine + Lactulose niet-manifest (C1/C2)	0,600	Mappen SF-36 RFHE3001 ¹⁷
Rifaximine + Lactulose manifest (O1/O2)	0,438	SG Britse steekproef (n = 200)
Placebo + Lactulose niet-manifest (C1/C2), ook gebruikt als baseline utiliteit	0,568	Mappen SF-36 RFHE3001 ¹⁷
Placebo + Lactulose manifest (O1/O2)	0,414	SG Britse steekproef (n = 200)

Figuur 3. EQ-5D scores voor de rifaximine-arm en de controle-arm.



Discussiepunten:

1. Het Zorginstituut vroeg de aanvrager om de SF-36 resultaten om te zetten naar de SF-6D en deze te gebruiken in de base-case analyse. De aanvrager laat in een scenarioanalyse wel zien wat het effect is van deze andere manier van utiliteitsberekening (namelijk een stijging van de ICER van €32.860 naar €49.787), maar neemt deze nieuwe berekening niet op in de base-case analyse.
2. De SF-36 resultaten worden niet beschreven in de gerefereerde artikelen. De aanvrager geeft aan dat het verkrijgen van de SF-36 data moeizaam ging omdat veel patiënten de vragenlijst niet goed invulden. Deze SF-36 vragenlijst werd daarom ook halverwege de studie als 'optioneel' bestempeld. In ongeveer 12% van de gevallen werd de SF-36 dan ook niet volledig ingevuld, in vergelijking met 2% bij de CLDQ. Het Zorginstituut vindt een responspercentage van 88% echter wel acceptabel en dus geen reden om af te zien van het gebruik van de SF-6D resultaten.
3. De aanvrager gebruikt bij de berekening van de utiliteiten alleen de SG resultaten en laat de TTO resultaten buiten beschouwing – dit terwijl de TTO juist het hoofddoel van de utiliteitsstudie was. De aanvrager onderbouwt deze keuze niet. De aanvrager heeft de relevante TTO data wel aan het Zorginstituut verstrekt. Hieruit is op te maken dat er bij de SG veel grotere verschillen zijn in de utiliteiten per Conn-score. Zo is het absolute verschil in de utiliteit horende bij een Conn score 0 versus 4 bij de SG 0,70 en bij de TTO slechts 0,53. Door de SG, in plaats van de TTO, te gebruiken worden de utiliteitsverschillen tussen de manifeste en de niet-manifeste gezondheidstoestand groter. Het Zorginstituut had graag gezien dat de TTO resultaten in de base-case analyse waren gebruikt. De verwachting is dat de ICER daarmee enkele duizenden euro's hoger zou worden.
4. De aanvrager gaat er vanuit dat de utiliteit voor de controle-arm in een niet-manifeste toestand gelijk is aan de baseline utiliteit. Dit lijkt niet helemaal juist omdat in figuur 3 te zien is dat deze na 6 maanden daalt. Een gerelateerd discussiepunt is het feit dat de aanvrager vervolgens het verschil tussen de 2 behandelarmen (na 6 maanden) neemt en dit verschil optelt bij de rifaximine-arm. Echter, het verschil tussen de 2 behandelarmen

komt mede door de daling in de controle-arm, en is dus niet een absoluut verschil ten opzichte van baseline. De aanvrager geeft geen goede onderbouwing voor deze berekeningen.

Kosten

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 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.

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 €6,23/tablet). Er is op basis van data uit de RFHE3001 studie¹⁴ aangenomen dat 91,4% van deze patiënten naast rifaximine ook lactulose krijgt (à €0,67/dag). Per cyclus komen deze kosten dan op €399,39. In de controle-arm is op basis van de RFHE3001 studie¹⁴ data aangenomen dat 91,2% van de patiënten lactulose krijgt. De gemiddelde dagelijkse dosis ligt hier iets hoger dan in de rifaximine-arm (zie tabel 5). Per cyclus komen deze kosten op €22,69. Voor alle patiënten is aangenomen dat de medicatie levenslang wordt gebruikt.

Tabel 5. Medicamenteuze kosten (2014 €)

<i>Behandelarm</i>	<i>Medicatie</i>	<i>Dagelijkse dosis</i>	<i>Kosten per dag</i>
rifaximine	rifaximine + lactulose	1100 mg rifaximine 47,1 ml lactulose	€12,45 €0,67
controle	lactulose	52,7 ml lactulose	€0,75

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 (à €80,12 per bezoek²⁰).

Tijdens de manifeste gezondheidstoestanden (O1/O2) heeft de aanvrager op basis van data uit de RFHE3001 studie¹⁴ aangenomen dat in de controle-arm 49,3% van de patiënten opgenomen wordt in het ziekenhuis en in de rifaximine-arm 61,3%. Na navraag bij klinisch experts is aangenomen dat de ziekenhuisopname gemiddeld 7 dagen duurde (spreiding: 3-14 dagen) wat neerkomt op een totaal van €508,57.²⁰ Voor deze patiënten zijn ook eenmalig kosten voor ambulancevervoer opgenomen in het model (€291,67)²⁰ – dit werd aangegeven door een expert.

Voor patiënten die tijdens hun manifeste periode niet opgenomen hoefden te worden is aangenomen dat zij één bezoek aan de polikliniek hebben gebracht (à €80,12²⁰).

Tot slot is er – op advies van een expert – voor 30% van alle patiënten in een manifeste gezondheidstoestand (een HE episode) 1 uur thuiszorg toegevoegd aan het model à €38,95 per uur²⁰.

De gemiddelde kosten per cyclus door ziekenhuisopname, doktersbezoek en thuiszorg in de manifeste gezondheidstoestanden komen zo op €1.991,21 voor de controle-arm en op €2.452,44 voor de rifaximine-arm.

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

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 rekent per cyclus, voor alle nog in leven zijnde patiënten, €4,90 aan reiskosten. Dit is gebaseerd op 1 bezoek aan een ziekenhuis op gemiddeld 7km afstand (à €0,22 per km en €3,34 parkeerkosten).

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.

Voor de berekening van de kosten gerelateerd aan productiviteitsverlies zijn geen gegevens bekend. Er is vanuit gegaan dat het grootste deel (90%) van de patiënten niet meer werkt bij instroming in het model¹⁶. Zij hebben ook hun frictieperiode dan al doorgemaakt. Er wordt aangenomen dat de overige 10% van de patiënten parttime werkt (2,5 dagen/week) bij instroming in het model. Tijdens een HE episode zullen de patiënten niet kunnen werken en worden er voor de hele cyclus productiviteitsverliezen berekend aan de hand van de frictiekostenmethode²¹. In de cyclus die volgt op de cyclus met de HE episode zal de patiënt weer parttime aan de slag gaan zonder productiviteitsverliezen. Deze berekening gaat zo door tot aan de leeftijd van 65. Het model houdt rekening met leeftijd en geslacht voor wat betreft urenlonen.

Er zijn ook kosten aan het model toegevoegd voor mantelzorg. De aanname wordt gedaan dat 55% van alle patiënten (onafhankelijk van de gezondheidstoestand) mantelzorg ontvangt voor 20 uur per week à €13,91 per uur.²⁰ Deze aanname werd vastgesteld door het expertpanel (voor details over het expertpanel zie het kopje 'validatie'). Voor deze schatting is er vanuit gegaan dat het merendeel van de patiënten man is en verzorgd kan worden door hun vrouw die parttime werkt. De aanname wordt gedaan dat deze parttime baan 20 uur is en dat zij daarnaast nog 20 uur mantelzorg kan verlenen.

De verloren tijd van mantelzorgers wordt niet nog extra aan het model toegevoegd. De aanname wordt gedaan dat mantelzorgers deze 20 uur kunnen volbrengen naast hun parttime baan van 20 uur per week.

Samenvatting kosten

In het model zijn direct medische kosten opgenomen: medicijnkosten, doktersbezoekkosten, kosten voor ziekenhuisopname, kosten voor ambulancevervoer en thuiszorg. Ook zijn in het model direct niet-medische kosten opgenomen in de vorm van reiskosten. Tot slot zijn er indirect niet-medische kosten opgenomen: productiviteitsverliezen en kosten voor mantelzorg.

Tabel 6. Niet medicamenteuze kosten (2014 €)

Omschrijving	Eenheidsprijs	Bron
Ziekenhuisopname	€508,57	Kostenhandleiding
Ambulancevervoer	€291,67	Kostenhandleiding
Thuiszorg per uur	€38,95	Kostenhandleiding
Polikliniekbezoek	€80,12	Kostenhandleiding
Reiskosten	€4,90	Kostenhandleiding
Productiviteitskosten	leeftijdsgebonden	Kostenhandleiding
Mantelzorg per uur	€13,91	Kostenhandleiding

Discussiepunten:

1. De aanvrager doet de aanname dat mantelzorgers een parttime baan hebben van 20 uur en daarnaast 20 uur mantelzorg leveren. Hoewel dit is aangegeven door een expert panel vindt het Zorginstituut de argumentatie hiervoor niet heel sterk.
2. De aanvrager neemt alle niet-medische kosten alleen mee tot aan het 65^e levensjaar. Hoewel dit juist is voor de productiviteitsverliezen, zouden bijvoorbeeld reiskosten en mantelzorgkosten gewoon door moeten lopen. Het Zorginstituut verwacht dat deze incorrecte berekening geen grote invloed heeft op de ICER.

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

Validatie

De aanvrager geeft aan dat de aannames met betrekking tot Nederlandse data, zoals zorggebruik en productiviteitsverliezen, gevalideerd zijn door 2 expertpanels.²² Deze panels zijn gehouden in januari 2014 en september 2015. Deze panels bestonden voornamelijk uit medisch specialisten. De aanvrager heeft een bijlage bijgevoegd met daarin een samenvatting van wat er besproken is tijdens deze panels. Ook is er een bijlage toegevoegd met de exacte antwoorden die in de panels gegeven zijn.

Een technische validatie van het model is uitgevoerd door een senior medewerker van het Mapi team (het rapport dat de aanvrager heeft ingediend is ook geheel opgesteld door Mapi). Hij heeft hierbij de checklist van Philips²³ gebruikt, deze ingevulde versie is ook bijgevoegd als bijlage. Er worden geen onregelmatigheden gerapporteerd.

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.

2.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft een univariate gevoeligheidsanalyse uitgevoerd en heeft daarbij de volgende parameters gevarieerd:

- Gemiddelde dagelijkse dosis van lactulose en rifaximine
- Zorggebruik

- Zorgkosten
- Duur van een HE episode
- SG utiliteit voor de verschillende Conn scores
- Percentage patiënten met een bepaalde Conn score bij eerste manifeste episode en tijdens baseline (heeft effect op SG utiliteit)
- Mortaliteit
- Tijd tot volgende manifeste periode
- De CLDQ-EQ-5D conversie factor
- Behandel-effect van rifaximine op de CLDQ utiliteit
- Behandel-effect van rifaximine op de omgezette SF-36 naar EQ-5D utiliteit
- SF-6D baseline utiliteit (alle patiënten)
- SF-6D baseline utiliteit voor de controle-arm
- Behandel-effect van rifaximine op de SF-6D utiliteit

Tabel 7 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de univariate gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

Tabel 7. Parameters en kansverdelingen in de univariate gevoeligheidsanalyse. (Tabel is overgenomen uit het dossier van de aanvrager).

Parameter	Base case value	Lower bound estimate	Upper bound estimate	Source for base case	Reference for uncertainty
Average daily dose lactulose in placebo-arm	52.7	45	60	RFHE3001 (15)	Clinical experts (Appendix B)
Average daily dose lactulose in rifaximin- α -arm	47.1	45	60		
Cost of outpatient visit	80.12	56.09	104.16	Dutch costing guidelines (Hakkaart-van Rooijen L, Tan SS, Bouwmans CAM. Handleiding voor Kostenonderzoek. College voor Zorgverzekeringen, 2010.)	\pm 30% assumption
Monthly frequency of outpatient visits	1	0.5	3	Clinical experts (Appendix B)	Clinical experts (Appendix B)
Inpatient care	508.57	356	661.14	Dutch costing guidelines (Hakkaart-van Rooijen L, Tan SS, Bouwmans CAM. Handleiding voor Kostenonderzoek. College voor Zorgverzekeringen, 2010.)	\pm 30% assumption
% hospitalised at HE episode (aggregate ITT) (rifaximin)	61.3	30.8%	75%	RFHE3001 (15)	Clinical experts (Appendix B)
% hospitalised at HE episode (placebo)	49.3	30.8%	75%	RFHE3001 (15)	Clinical experts (Appendix B)
Length of hospital stay during OHE episode (placebo)	7	4	14		50%/200% assumption
Length of hospital stay during OHE episode (placebo)	7	4	14		50%/200% assumption
Duration of episode (lactulose)	14	7	30	Clinical experts (Appendix B)	Clinical experts (Appendix B)
Duration of episode (rifaximin- α)	14	7	30	Clinical experts (Appendix B)	Clinical experts (Appendix B)
SG utility for Conn score 1	0.915	0.876	0.954	Norgine data on file	\pm 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 (15)	\pm 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		

Parameter	Base case value	Lower bound estimate	Upper bound estimate	Source for base case	Reference for uncertainty
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 parameter (sub-covert mortality)	0.800	0.564	1.136		
30-day probability (sub-covert 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		
Lognormal regression treatment parameter (sub-covert HE)	-1.094	-1.621	-0.568	RFHE3002 survival analysis	95% CI taken from STATA regression
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		
CLDQ-EQ5D Conversion factor	0.143	0.131	0.154	RFHE3001 post-hoc analysis	95% CI taken from STATA regression
CLDQ rifaximin-increment	0.743	0.182	1.303	Sanyal 2011 (Figure 3)	95% CI taken from LS mean estimate
SF-36 EQ-5D rifaximin-increment	0.032	0.008	0.056	RFHE3001 (Pivotal trial)	95% CI taken from STATA regression
SF-6D baseline (ALL patients)	0.574	0.560	0.588	RFHE3001 (Pivotal trial)	95% CI taken from STATA regression
SF-6D baseline (lactulose patients)	0.574	0.596	0.616	RFHE3001 (Pivotal trial)	95% CI taken from STATA regression
SF-6D rifaximin-increment	-0.011	-0.039	0.018	RFHE3001 (Pivotal trial)	95% CI taken from STATA regression

2.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft een probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) uitgevoerd (1000 iteraties) en heeft daarbij de volgende parameters gevarieerd:

- Gemiddelde dagelijkse dosis van lactulose en rifaximine
- Zorggebruik
- Zorgkosten
- Duur van een HE episode
- SG utiliteit voor de verschillende Conn scores
- Percentage patiënten met een bepaalde Conn score bij eerste manifeste episode en tijdens baseline (heeft effect op SG utiliteit)
- Mortaliteit, alleen in manifeste periode
- Tijd tot volgende manifeste periode
- De CLDQ-EQ-5D conversie factor
- Behandelingseffect van rifaximine op de CLDQ utiliteit
- Behandelingseffect van rifaximine op de omgezette SF-36 naar EQ-5D utiliteit
- SF-6D baseline utiliteit (alle patiënten)
- SF-6D baseline utiliteit voor de controle-arm
- Behandelingseffect van rifaximine op de SF-6D utiliteit

Tabel 8 geeft de parameters weer die meegenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse.

Tabel 8. Parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse. (Tabel is overgenomen uit het dossier van de aanvrager).

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			
Cost of outpatient visit	Gamma	80.12	2.669		11808.7	0.025
Frequency outpatient visits	gamma	1	0.185		29	0.034
Inpatient care (hospitalised patient cost – daily)	Gamma	508.57	16.939		901	0.564
% hospitalised at OHE episode (rifaximin)	beta	61.3	0.020	104	64	40.26
% hospitalised at OHE episode (placebo)	Beta	49.3	0.02	104	51.29	52.71
Length of hospital stay during OHE (placebo)	gamma	7	0.741		89.17	0.079
Length of hospital stay during OHE (rifaximin)	gamma	7	0.741		89.17	0.079
Episode duration - lactulose	gamma	14	0.519		727.9	0.019
Episode duration - rifaximin-α	gamma	14	0.519		727.9	0.019
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	17.2%	3.7%	99	15.8	83.2
% of patients with Conn = 2 at first episode (ITT)	beta	55.9%	5.0%	99	51.5	47.5
% of patients with Conn = 3 at first episode (ITT)	beta	23.7%	4.1%	99	21.8	77.2

% of patients with Conn = 4 at first episode (ITT)	beta	3.2%	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
Lognormal regression treatment parameter (overt HE)	Multivariate normal	1.094	0.269			
Lognormal regression constant parameter (overt HE)	Multivariate normal	1.796	0.177			
Lognormal regression /ln_sig parameter (overt HE)	Multivariate normal	0.623	0.076			
Lognormal regression treatment parameter (sub-covert HE)	Multivariate normal	-1.094	0.269			
Lognormal regression constant parameter (sub-covert HE)	Multivariate normal	1.383	0.199			
Lognormal regression /ln_sig parameter (sub-covert HE)	Multivariate normal	0.553	0.094			
CLDQ-EQ5D Conversion factor	normal	0.143	0.006			
CLDQ rifaximin-increment	normal	0.743	0.286			
SF-36 EQ-5D rifaximin-increment	normal	0.032	0.006			
SF-6D baseline (ALL patients)	Beta	0.574	0.007	264	2,826	2,098
SF-6D baseline (lactulose patients)	Beta	0.574	0.009	139	1,713	1,272
SF-6D rifaximin-increment	Normal	-0.011	0.014			

2.5.3

Scenarioanalyses

De volgende scenarioanalyses zijn gedaan:

1. Algehele mortaliteit verwijderd uit het model.
2. Andere tijdshorizons: 5 en 10 jaar i.p.v. levenslang (maximaal 50 jaar).
3. Aangepaste overlevingskansen in de manifeste gezondheidstoestand:
 - a. O1=O2 op 5 jaar, 10 jaar en levenslang

- b. O2=O1 op 5 jaar, 10 jaar en levenslang
4. De CLDQ resultaten omzetten naar de EQ-5D in plaats van de SF-36 omzetten naar de EQ-5D.
 5. De kwaliteit van leven van mantelzorgers is in het model toegevoegd en er is gekeken wat de kosten per QALY voor mantelzorgers zijn. Het ene scenario (5a) bevat een QALY van 0.80 (wat gerapporteerd is bij mantelzorgers die voor iemand zorgen met milde tot ernstige dementie), het andere scenario (5b) een QALY van 0.91 (voor een gemiddelde Nederlander tussen de 25 en 65).
 6. Een kortere opname in het ziekenhuis, namelijk gemiddeld 3 dagen.
 7. Meenemen van productiviteitskosten voor mantelzorgers.
 8. Een gezondheidszorg perspectief aanhouden (alleen direct medische kosten).
 9. Geen verschil tussen de behandelarmen voor wat betreft de tijd tot een volgende HE episode (zoals gevonden in Ali et al., 2014)²⁴ Het betreft hier de transitiekansen van C1 naar O1 en van C2 naar O2.
 10. De SF-36 resultaten omzetten naar de SF-6D in plaats van de SF-36 omzetten naar de EQ-5D.
 11. De aanvrager heeft uitgerekend dat in gezondheidstoestand C1, het bij patiënten in de controle-arm gemiddeld 6 maanden duurt tot een volgende HE episode, en bij de rifaximine-arm gemiddeld 18 maanden. In het C2 stadium is dat respectievelijk 1 maand en 4 maanden. De aanvrager heeft deze verhouding (6/18 en 1/4) op een aantal manieren gevarieerd (zie tabel 12) waardoor het behandel-effect juist vergroot of verkleind wordt.

Discussie en conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:

Het zorginstituut kan zich vinden in de validatie en vindt dat vrijwel alle belangrijke parameters in de gevoeligheidsanalyses worden onderzocht. Het is alleen onduidelijk waarom de mortaliteitskansen in de niet-manifeste toestand niet in de probabilistische gevoeligheidsanalyses zijn opgenomen.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Incrementele en totale effecten

Behandeling met rifaximine resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van lactulose (zie tabel 9).

Tabel 9. Incrementele effecten van behandeling met rifaximine versus lactulose, discontering 1,5%.

	<i>rifaximine</i>	<i>lactulose</i>	<i>incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	7,30	6,16	1,15
QALYs	4,32	3,45	0,87

3.2 Incrementele en totale kosten

De behandeling met rifaximine resulteert in €29.653 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 10 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 10. Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van rifaximine versus lactulose, discontering 4%

	<i>rifaximine</i>	<i>vergelijking</i>	<i>incrementeel</i>
Direct medische kosten	€37.678	€11.132	€26.555
Niet medische kosten (direct en indirect)	€21.354*	€19.307*	€2.047*
Totale kosten	€59.041	€30.439	€28.603

* De fabrikant lijkt een onjuiste berekening gemaakt te hebben van de kosten voor mantelzorg. In de formule is 2 keer gerekend met 55% waardoor de kosten niet voor 55% van de patiënten is berekend, maar slechts voor $55\% \times 55\% = 30,25\%$. Na het herstellen van deze fout komen de niet medische kosten op €38.172 voor rifaximine en €34.242 voor de vergelijking, met een verschil van €3.930. Wanneer deze kosten worden doorgerekend in de ICER stijgt deze van €32.860/QALY naar €35.022/QALY.

3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): €24.984 per LYG en €32.860 per QALY ten opzichte van lactulose (zie tabel 11).

Tabel 11. Incrementele kosteneffectiviteit van rifaximine versus lactulose

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€24.984/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€32.860/QALY

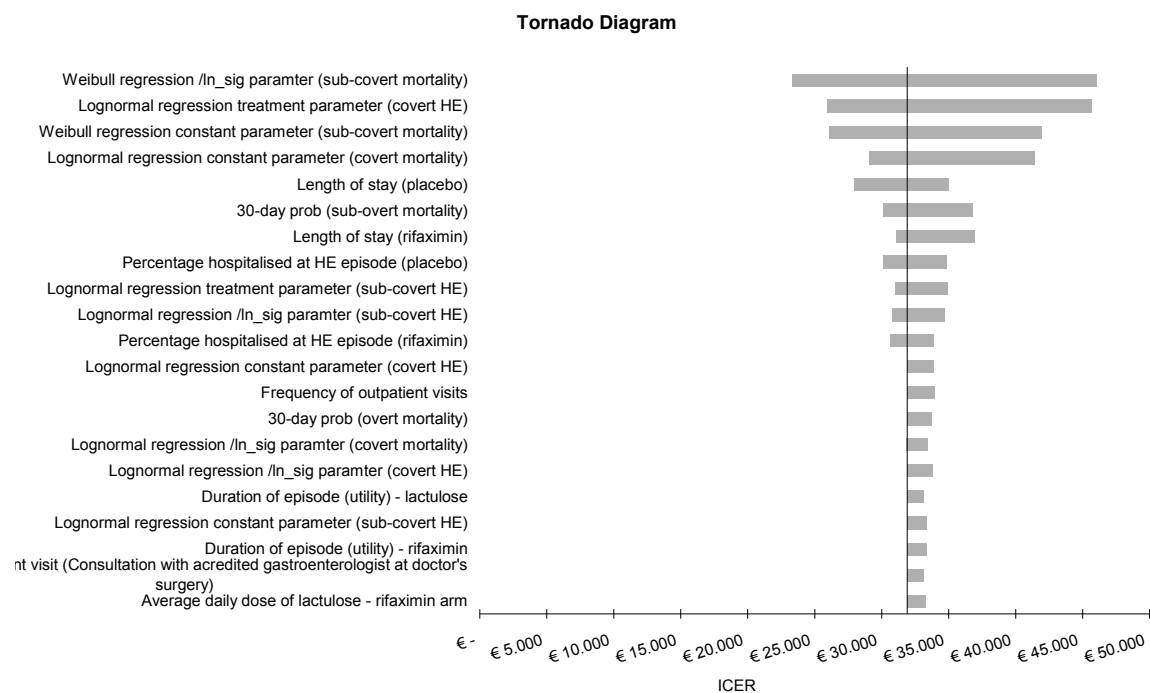
3.4 Gevoeligheidsanalyses

3.4.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft geen tabel toegevoegd met de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses, alleen een tornado diagram. Het model is vooral gevoelig voor de regressieparameters van de mortaliteit en de regressieparameters voor de tijd tot een eerste HE episode, en minder gevoelig voor de dagelijkse dosis van lactulose in de rifaximine-arm en de duur van de episode in de rifaximine-arm.

Het behandeldeffect van rifaximine op de utiliteitsscore is niet in het Tornado diagram opgenomen, waardoor de aanname gedaan kan worden dat de onzekerheid rondom deze parameter relatief klein is. Het Zorginstituut schat echter in dat de onzekerheid van deze parameter vrij groot is en zeker tot de top 20 van 'onzekere parameters' zou behoren. Zowel het dossier van de aanvrager, als het meegeleverde Excel bestand lijken geen duidelijk overzicht van alle resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses te bevatten. Een apart tabblad van het Excel bestand laat wel de resultaten zien van een analyse waarbij het behandeldeffect van rifaximine op de utiliteiten is verlaagd van 0.32 naar 0.16. Hierbij stijgt de ICER naar ongeveer €42.000. Zoals in tabel 7 echter te zien is, wordt er in de univariate gevoeligheidsanalyse gerekend met een behandeldeffect van slechts 0.008 op de utiliteiten. De verwachting is dan ook dat de bijbehorende ICER nog hoger zou uitvallen dan €42.000. Deze onzekerheid is groter dan enkele andere parameters in het Tornado diagram, en deze parameter (het behandeldeffect op de utiliteitsscore) had dus naar alle waarschijnlijkheid wel in het diagram opgenomen moeten worden. Het Zorginstituut twijfelt daarom of de univariate gevoeligheidsanalyses wel juist zijn uitgevoerd.

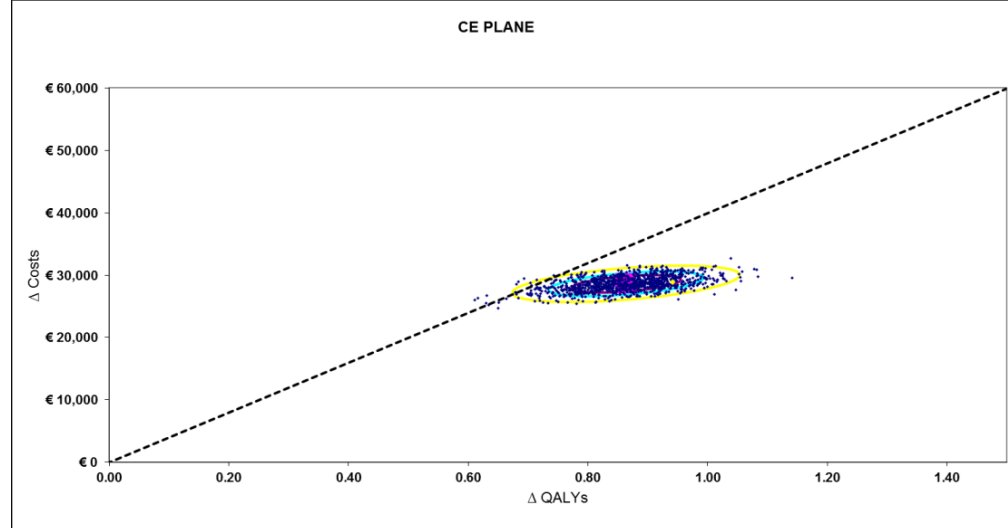
Figuur 4. Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de aanvrager.



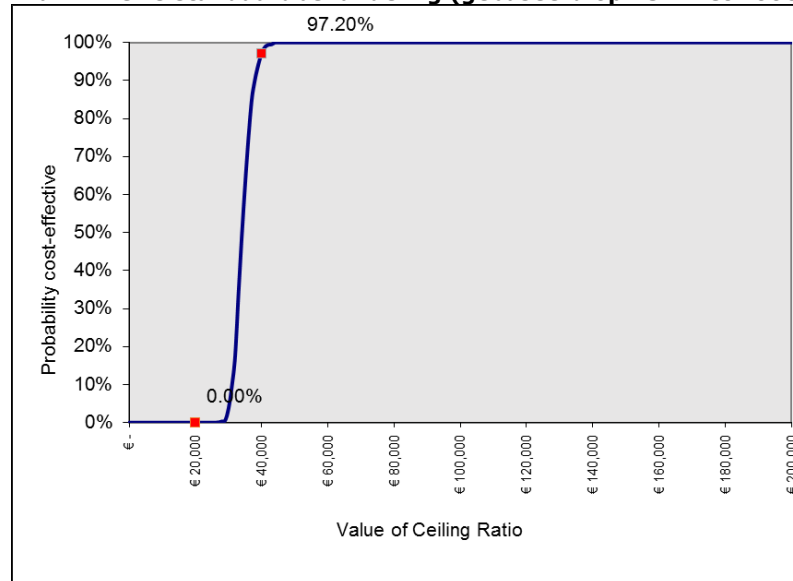
3.4.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De ICER van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA) komt uit op €33.125/QALY (betrouwbaarheidsinterval: €28.744/QALY - €39.032/QALY). Figuur 5 en 6 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van standaard behandeling grafisch weer. Bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY is de kans dat rifaximine kosteneffectief is ca 0%, terwijl deze kans bij een referentiewaarde van €50.000/QALY (door het Zorginstituut vastgesteld aan de hand van de hier relevante ziektelast) ca 100% is.

Figuur 5. Incrementele kosten en effecten van rifaximine ten opzichte van standaard behandeling: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1000 simulaties.



Figuur 6. "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen rifaximine vs standaardbehandeling (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties).



3.4.3

Scenarioanalyses

Tabel 12 laat de uitkomsten van de verschillende scenarioanalyses zien. Verkorten van de tijdshorizon geeft een hogere ICER, hoewel de stijging beperkt blijft. De meeste andere scenario's lijken de ICER weinig te doen veranderen. Zoals de aanvrager aangeeft blijven de meeste scenario's tussen de €20.000 en €50.000 per QALY. Het meest extreme scenario is de laatste (nummer 9). Dit scenario laat 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 standaardbehandeling de ICER ongeveer verviervoudigd.

Tabel 12. Resultaten scenarioanalyses: Incrementele kosteneffectiviteit van rifaximine versus standaard behandeling.

Scenario	Omschrijving	ICER (€/QALY)	
		Verdisconteerd	Niet verdisconteerd
1	Algehele mortaliteit verwijderd uit het model	31.798	36.770
2a	Tijdshorizon van 5 jaar	49.814	52.582
2b	Tijdshorizon van 10 jaar	41.813	45.828
3a	Aangepaste overlevingskansen in de manifeste gezondheidstoestand: O1=O2 (7,74%)	33.411	38.308
3b	Aangepaste overlevingskansen in de manifeste gezondheidstoestand: O2=O1 (11,04%)	30.379	34.711
4.	De CLDQ resultaten, omgezet naar de EQ-5D, gebruikt in het model	20.129	23.331
5a	Kwaliteit van leven van mantelzorgers in het model toegevoegd (0.80)	26.832	35.299
5b	Kwaliteit van leven van mantelzorgers in het model toegevoegd (0.91)	23.588	31.032
6	Een kortere opname in het ziekenhuis: 3 dagen	33.332	38.051
7	Meenemen van productiviteitskosten voor mantelzorgers bij manifeste gezondheidstoestand	32.860	37.664

8	Een gezondheidszorgperspectief	30.508	35.155
9	Geen verschil tussen de behandelarmen voor wat betreft de tijd tot een volgende HE episode (zoals gevonden in Ali et al., 2014) ²⁴ Het betreft hier de transitiekansen van C1 naar O1 en van C2 naar O2.	121.435	140.145
10	De SF-36 resultaten omgezet naar de SF-6D in plaats van de SF-36 omgezet naar de EQ-5D.	49.787	56.162
11a	Tijd tot eerste HE episode (van C1 naar O1): rifaximine-arm/controle-arm: 11 maanden/6 maanden (ondergrens betrouwbaarheidsinterval, lognormal regression treatment parameter = 0.57 i.p.v. 1.09).	55.130	niet aangeleverd door aanvrager
11b	Tijd tot eerste HE episode (van C1 naar O1): rifaximine-arm/controle-arm: 30 maanden/6 maanden (bovengrens betrouwbaarheidsinterval, lognormal regression treatment parameter = 1.62 i.p.v. 1.09).	38.393	niet aangeleverd door aanvrager
11c	Tijd tot volgende HE episode (van C2 naar O2): rifaximine-arm/controle-arm: 4 maanden/1 maand (ondergrens betrouwbaarheidsinterval, lognormal regression treatment parameter = -1.62 i.p.v. -1.09).	35.722	niet aangeleverd door aanvrager
11d	Tijd tot volgende HE episode (van C2 naar O2): rifaximine-arm/controle-arm: 4 maanden/2 maanden (bovengrens betrouwbaarheidsinterval, lognormal regression treatment parameter = -0.57 i.p.v. -1.09).	38.393	niet aangeleverd door aanvrager

4 Discussie en Conclusies

In dit rapport wordt de kosteneffectiviteit beschreven van rifaximine ten opzichte van de behandeling met lactulose alleen voor de behandeling van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten vanaf 18 jaar. De aanvrager heeft een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) geschat van €32.860 per QALY. Het Zorginstituut is van mening dat vanwege de vele kritiekpunten (hieronder opgesomd) de farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Belangrijk om hierbij op te merken is dat de manier waarop de utiliteiten in het model verwerkt zijn (in dit geval een omzetting van de SF-36 naar de EQ-5D) een grote invloed heeft op de ICER. De ICER valt veel lager uit wanneer de ziektespecifieke maat voor de utiliteitsberekening wordt gebruikt (de CLDQ; de ICER daalt naar €20.129/QALY). De ICER valt echter veel hoger uit wanneer de SF-36 wordt omgezet naar de SF-6D (de ICER stijgt naar €49.787/QALY). Deze laatste berekening is volgens het Zorginstituut het meest accuraat.

Discussiepunten:

- Het model (en de manier waarop tijdsafhankelijkheid in het model is gebouwd) is geen goede weerspiegeling van het klinisch beloop van de ziekte. De aanvrager onderbouwt niet goed waarom dit type model toch acceptabel is.
- Het Zorginstituut vroeg de aanvrager om de SF-36 resultaten om te zetten naar de SF-6D en deze te gebruiken in de base-case analyse. De aanvrager heeft echter alleen een scenarioanalyse in het dossier opgenomen waarin de utiliteiten op deze manier berekend zijn.
- De aanvrager gebruikt bij de berekening van de utiliteiten alleen de SG resultaten en laat de TTO resultaten buiten beschouwing – dit terwijl de TTO juist het hoofddoel van de utiliteitsstudie was. De aanvrager onderbouwt deze keuze niet. Het Zorginstituut had graag gezien dat de TTO resultaten in de base-case analyse waren gebruikt. De verwachting is dat de ICER daarmee enkele duizenden euro's hoger zou worden.
- De aanvrager gaat ervan uit dat de utiliteit voor de controle-arm in de niet-manifeste toestand gelijk is aan de baseline utiliteit. Ook neemt de aanvrager het verschil tussen de 2 behandelarmen (na 6 maanden) en telt dit op bij de rifaximine-arm. Figuur 3 uit het dossier van de aanvrager laat zien dat deze berekeningen waarschijnlijk niet juist zijn.
- De aanvrager doet de aanname dat mantelzorgers een parttime baan hebben van 20 uur en daarnaast 20 uur mantelzorg leveren. Hoewel deze aanname door een expertpanel is vastgesteld, is de onderbouwing hiervoor niet heel sterk.
- De aanvrager neemt alle niet-medische kosten alleen mee tot aan het 65^e levensjaar. Hoewel dit juist is voor de productiviteitsverliezen, zouden bijvoorbeeld reiskosten en mantelzorgkosten gewoon door moeten lopen.
- De fabrikant lijkt een onjuiste berekening gemaakt te hebben van de kosten voor mantelzorg, deze zouden namelijk veel hoger moeten zijn dan nu berekend. De invloed op de ICER is daarbij een verhoging van €2.162.
- De mortaliteitskansen in de niet-manifeste toestand worden alleen onderzocht in de univariate gevoeligheidsanalyses en niet in de probabilistische gevoeligheidsanalyses.
- Het Zorginstituut twijfelt of de univariate gevoeligheidsanalyses de onzekerheid rondom het behandel-effect van rifaximine op de utiliteitsscore wel juist in kaart in kaart brengen. Deze parameter (het behandel-effect op de utiliteitsscore) is

namelijk niet zichtbaar in het Tornado diagram. Het Zorginstituut schat echter in dat de onzekerheid van deze parameter vrij groot is en zeker tot de top 20 van 'onzekere parameters' zou behoren.

5 Literatuur

1. Zorginstituut Nederland; FE-beoordeling rifaximine (Xifaxan®). 2014.
2. SmPC Xifaxan®
3. Zorginstituut Nederland; FT-beoordeling rifaximine (Xifaxan®). 2014
4. 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.
5. 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/websitesresources/con249660.pdf>
6. Geldrop WJ, Numans ME, Berg van HF, et al. NHG-Standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen. *Huisarts Wet* 2007;50(12):666-81
7. <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/bevolking/cijfers/extra/bevolkingsteller.htm>
8. Poordad F. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(s1):3-9.
9. 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.
10. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/daly_disability_weight/en/
11. 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)
12. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. (2002). "Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998". *Hepatology* **35** (3): 716-21.
13. 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.
14. Bass NM, Mullen K, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(12):1071.
15. Mullen KD, Sanyal A, Bass NM, et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; In Press
16. Data on file: Expert Opinie van enkele Nederlandse Key Opinie Leiders. 2014.
17. 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.
18. 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.
19. 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
20. CVZ, Handleiding voor kostenonderzoek. 2010.
21. Cost-effectiveness model for Xifaxan® in hepatic encephalopathy patients in the

Netherlands: Advisory board for clinical expert validation of model inputs and assumptions. Prepared by Mapi.

22. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess.* 2004;8(36):iii-iv, ix-xi, 1-158.
23. 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 Phys Surg Pakistan* 2014; 24(4): 269-73

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 14 december 2015

31^e vergadering van de werkcommissie Geneesmiddelen

Agendapunt 10 rifaximine-a (Xifaxan[®]) 1B; eerste bespreking

FE-rapport

Inleiding

Rifaximine (Xifaxan[®]) is geregistreerd voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten vanaf 18 jaar. Hepatische encefalopathie is een disfunctie van de hersenen als gevolg van leverinsufficiëntie en/of portosystemische shunting van het bloed. De fabrikant vraagt om een opname van rifaximine in het GVS. In 2014 heeft de fabrikant al een dossier ingediend. Er is toen een therapeutische meerwaarde vastgesteld voor de behandeling met rifaximine + lactulose ten opzichte van lactulose alleen. De BIA liet zien dat toevoeging van rifaximine ongeveer €4 tot €6 miljoen kost in het derde jaar na markt-introductie. Het FT deel en de BIA zijn begin 2015 afgerond, maar de FE beoordeling werd van onvoldoende methodologische kwaliteit bevonden. Nu is er een nieuw FE dossier ingediend door de fabrikant, wat vanavond voorligt. Enkele belangrijke aanpassingen zijn gemaakt, maar het model lijkt nog steeds van onvoldoende kwaliteit. De belangrijkste vragen gaan over de berekening van de utiliteiten en de parameters in de gevoeligheidsanalyses. Kan de WAR zich vinden in de kritiekpunten op de utiliteitsberekeningen? Het gaat hierbij om: het gebruik van de gemapte SF-36 resultaten, de manier waarop de Standard Gamble resultaten zijn gebruikt, het gebruik van verschillende utiliteiten in de manifeste gezondheidstoestand voor de twee behandelarmen en het aanhouden van de baseline utiliteit voor de niet-manifeste gezondheidstoestand bij de controle-arm. Is de WAR het ermee eens dat er meer parameters moeten worden toegevoegd aan de gevoeligheidsanalyses?

Discussie

De referent is het eens met de keuze van de vergelijkende behandeling. De referent geeft verder aan dat er even kritisch gekeken moet worden naar de tijdshorizon. Die is nu wel erg lang, wat ervoor zorgt dat de ICER een stuk lager uitvalt dan hij waarschijnlijk is. Samen met klinici moet er een realistische tijdshorizon afgesproken worden. Een volgend punt betreft het gelijktrekken van de opnamefrequentie in beide behandelarmen. De referent heeft liever dat de verschillende percentages uit het relevante artikel worden overgenomen, het gaat hier toch om een verschil van 12% tussen de behandelarmen. Voor wat betreft de competing risk methode vindt de referent dat de fabrikant hier een afdoende reactie op heeft gegeven. Het is dus niet noodzakelijk dat deze methode in het model wordt opgenomen. De referent uit vervolgens kritiek op de tijdsafhankelijkheid in het model. Deze is namelijk gekoppeld aan 'de zoveelste cyclus' vanaf het begin, en niet gekoppeld aan de duur in een specifiek stadium. Er is dus geen tijdsafhankelijkheid naar fase, en daarom is de gebruikte methode geen goede oplossing. De tijdsafhankelijkheid heeft in het huidige model alleen betrekking op 'het ouder worden van de patiënt'.

Vervolgens gaat de referent in op de vragen over de utiliteiten. Hij geeft aan ook graag te zien wat de ICER wordt wanneer er gebruik wordt gemaakt van de directe SF-36 resultaten. De referent maakt wel de kanttekening dat de SF-36 mogelijk niet heel geschikt is in deze situatie, maar het is in ieder geval goed om te weten wat de resultaten zijn. De referent vindt het verder prima om naar een betere bronvermelding te vragen. Het volgende punt betreft een foutje in het model: het Zorginstituut gaf aan dat er bij de berekening van de utiliteiten in de manifeste gezondheidstoestand niet de gecorrigeerde percentages zijn gebruikt (gecorrigeerd voor de niet-geclassificeerde patiënten). De fabrikant had deze percentages wel berekend, maar het lijkt alsof deze niet gebruikt worden. De referent heeft echter het idee dat deze wel gebruikt worden

omdat er in de Excel sheet iets bij stond als 'currently used'.

De oplossing die door het Zorginstituut is aangedragen om een correctie toe te passen op de Standard Gamble resultaten vindt de referent goed. Wanneer het echter gaat over het verschil in utiliteit tussen de behandelarmen in de manifeste gezondheidstoestand is de referent het oneens met de aanpassing die het Zorginstituut voorstelde. De referent geeft aan gelezen te hebben dat rifaximine ook verlichtend kan werken en vindt een verschillende utiliteit toch wel aannemelijk. Voor wat betreft de duur van een HE episode vindt de referent dat 14 dagen toch een goed gemiddelde is. De referent vindt verder dat het gebruik van een DOT tarief in dit geval mogelijk toch acceptabel is. De kans is namelijk groot dat er extra kosten gemaakt worden tijdens een opname, en het aanhouden van de kostenhandleiding zou daarom een onderschatting kunnen geven. De referent geeft aan geen informatie gelezen te hebben over het percentage patiënten dat nog werkzaam zou zijn – en kan daarover dan ook geen uitspraak doen. Het is wel duidelijk dat er informatie ontbreekt over de aanname voor wat betreft de inzet van mantelzorgers. Deze informatie zou toegevoegd moeten worden aan het dossier. Voor wat betreft de gevoeligheidsanalyses moeten er inderdaad parameters toegevoegd worden. De referent vindt tot slot niet per se dat de eenheidsprijzen van de zorgproducten in de gevoeligheidsanalyses moeten worden gevarieerd.

De tweede referent heeft ten eerste een vraag over de mogelijkheid van de fabrikant om te reageren op dit concept rapport. De referent dacht dat het nieuw ingediende dossier de laatste poging tot een vergoedingsaanvraag was. Het Zorginstituut geeft echter aan dat bij herbeoordelingen er eigenlijk een normale procedure aangehouden wordt waarbij de fabrikant mag reageren en het model mag aanpassen. Verder geeft de referent aan dat de uitleg rondom de classificatiesystemen niet helemaal duidelijk is, en dat de vraagstelling aangevuld moet worden met 'bij patiënten met minimaal 2 HE episodes'. De referent geeft ook nog aan dat het belangrijk is om informatie te krijgen over de aanname dat mantelzorgers 20 uur per week mantelzorg zouden verlenen. De referent vindt tot slot dat de fabrikant geen DOT tarieven moet gebruiken maar beter had moeten bijhouden wat voor zorg de patiënten gekregen hebben in het ziekenhuis.

Tot slot wordt er nog even gediscussieerd over de relevante tijdshorizon. Men vraagt zich af of de overleving niet wordt overschat. Er moet duidelijkheid komen over de mediane overleving van deze patiënten, en dit moet dan ook zo in het model terugkomen. Op zich is een levenslange tijdshorizon wel juist, maar het model moet niet overschatten hoe lang patiënten blijven leven. Een dergelijke 'staart' in de overlevingscurve zou wel eens een zeer vertekend beeld kunnen geven.

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 22 februari 2015

32^e vergadering van de werkkommissie Geneesmiddelen

Agendapunt 6

Rifaximine (Xifaxan), 1B;

FE-rapport

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. In 2014 heeft de fabrikant al eerder een dossier ingediend. Er is toen een therapeutische meerwaarde vastgesteld voor de behandeling met rifaximine + lactulose ten opzichte van lactulose alleen. De BIA liet zien dat opname van rifaximine (voor de behandeling van hepatische encefalopathie) in het GVS gepaard gaat met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 3,8 - 6,3 miljoen. Hoewel het FT-rapport en de BIA begin 2015 zijn afgerond, werd de FE-beoordeling van onvoldoende methodologische kwaliteit bevonden, en deze wordt nu herbeoordeeld. In het voorliggende FE-rapport wordt de kosteneffectiviteit beschreven van rifaximine ten opzichte van de behandeling met lactulose alleen voor de behandeling van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten vanaf 18 jaar. De aanvrager heeft een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) geschat van €32.860 per QALY.

FE-rapport

Discussie

Eerste referent blijft moeite houden met de kwaliteit van het dossier. De fabrikant heeft op verzoek van het Zorginstituut een aantal punten in het dossier aangepast, maar de referent kan zich niet vinden in de conclusie van het Zorginstituut dat met enkele kritiekpunten de FE-analyse van voldoende methodologische kwaliteit is. De kritiekpunten, die in het dossier zijn aangepast, hebben niet geleid tot een verbetering van de doelmatigheid van het middel.

De fabrikant heeft aangegeven dat het niet mogelijk is om, binnen de gestelde termijn, het anders te modeleren (patiënt level benadering). De referent is van mening dat de fabrikant eerder de keuze voor de patiënt level modelering had moeten maken.

De tweede referent deelt de mening van de eerste referent. Het mappen van de SF-36 resultaten naar de SF-6D en deze utiliteiten te gebruiken in de base-case analyse is volgens de tweede referent de netste manier met de data die de fabrikant voorhanden heeft. Andere manieren zijn via een omweg en daarom niet wenselijk. Tevens is er het probleem van de Standard Gamble en de Time Trade Off data waarbij het onduidelijk is waarom er gekozen is voor de Standard Gamble. De referent is van mening dat de ICER van € 50.000/QALY de laagste ICER is die de fabrikant heeft kunnen berekenen, maar door de andere onzekerheden die er nog zijn dit kan leiden tot hogere ICERS.

Het Zorginstituut vraagt of de WAR in haar overweging het door de fabrikant aangegeven punt meeweegt over de mindere kwaliteit van de SF-36 data. De kwaliteit van de SF-36 data lijkt namelijk iets lager dan die van de CLDQ. De eerste referent geeft aan dat 12% gemist wordt bij de SF-36. Dit is geen ongebruikelijk percentage. Er is geen indicatie dat deze 12% een grote bias gaat geven.

De WAR is van mening dat, op basis van de gegevens die de fabrikant tot zijn beschikking heeft, zij een beter dossier had kunnen aanleveren. De wijze waarop de FE-analyse tot stand is gekomen geeft in de huidige vorm veel onzekerheden over de uitkomsten.

FE-rapport

Advies van de WAR aan ZIN

Het advies van de WAR aan het Zorginstituut is dat de farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is.