

# Hurtig metodevurdering

Zinplava (bezlotoxumab) til  
forebygging av tilbakefall av  
*Clostridium difficile*-infeksjon

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

03-11-2017

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

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

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

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Zinplava (bezlotoksumab). Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektivitet ved bruk av Zinplava i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2016\_050: «Bezlotoxumab (Zinplava) - Behandling ved vedvarende *Clostridium difficile* infeksjon». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

### Bakgrunn

Zinplava er et legemiddel til forebygging av tilbakefall av *Clostridium difficile*-infeksjon (CDI) hos voksne med høy risiko for tilbakefall av CDI. CDI er en tarminfeksjon med diaré. Om lag 600 pasienter er aktuelle for forebygging med Zinplava hvert år i Norge.

### Effekt

I de kliniske studiene MODIFY I og II (n = 1554) viste bezlotoksumab en statistisk signifikant reduksjon i CDI-tilbakefall sammenlignet med placebo. Det var 17 % av pasientene som fikk CDI-tilbakefall i bezlotoksumab-gruppen og 27 % som fikk CDI-tilbakefall i placebo-gruppen i løpet av 12 uker. For pasienter uten noen kjente risikofaktorer for CDI, ser det ut til at Zinplava har liten eller ingen effekt.

### Alvorlighet og helsetap

Tilbakefall av CDI er alvorlig. CDI kan i noen tilfeller gi alvorlig betennelse i tykktarmen med svært kraftig diaré, høy feber og magesmerter og kan være dødelig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Basert på hele studiepopulasjonen i MODIFY I og II, har Legemiddelverket beregnet at pasienter som får CDI-tilbakefall, har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7-8 QALY.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved å forebygge med Zinplava hos pasienter med høy risiko for tilbakefall av CDI står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I analysene Legemiddelverket mener er mest relevante, gir Zinplava flere kvalitetsjusterte leveår (QALY) og lavere totale kostnader sammenlignet med placebo (dvs. at Zinplava er dominant). Dette er med dagens legemiddelpriser (maks AUP) for Zinplava.

### Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket vurderer at CDI-tilbakefall er alvorlig, at bezlotoksumab har klinisk relevant effekt og at forebygging av CDI-tilbakefall med Zinplava er kostnadseffektivt gitt alvorlighetsgraden og usikkerheten i analysene

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet bezlotoksumab (Zinplava). Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektivitet ved bruk av bezlotoksumab i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2016\_050: «Bezlotoksumab (Zinplava) - Behandling ved vedvarende *Clostridium difficile* infeksjon». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

### Pasientgrunnlag i Norge

Bezlotoksumab er et antistoff mot toksin B fra bakterien *Clostridium difficile*. Bezlotoksumab administreres i løpet av antibiotikabehandling mot *Clostridium difficile*-infeksjon (CDI) for å forebygge tilbakefall av CDI hos voksne pasienter med høy risiko for tilbakefall. CDI er en tarminfeksjon med diaré. Om lag 600 pasienter kan være aktuelle for forebygging med bezlotoksumab hvert år i Norge.

### Alvorlighet og prognosetap

Tilbakefall av CDI er alvorlig. CDI kan i noen tilfeller gi kolitt med svært kraftig diaré og høy feber eller alvorlig pseudomembranøs kolitt som er forbundet med økt dødelighet. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Basert på hele studiepopulasjonen i MODIFY I og II, har Legemiddelverket beregnet at pasienter som får CDI-tilbakefall, har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7-8 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

CDI behandles med antibiotika, vanligvis metronidazol eller vankomycin. Ved gjentatte tilbakefall kan det være aktuelt med fekal mikrobiotatransplantasjon. Kliniske eksperter vurderer at forebygging med bezlotoksumab kan være et alternativ for pasienter som får tilbakefall av CDI etter første CDI-episode, dvs. et alternativ som velges før fekal mikrobiotatransplantasjon. Bezlotoksumab vil være et tillegg til standard antibiotikabehandling for pasienter som i dag kun får standard antibiotikabehandling.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon av sikkerhet og effekt er i hovedsak fra to randomiserte, dobbeltblinde, multisenter, fase 3 studier, MODIFY I og MODIFY II. Pasientene fikk oral antibiotikabehandling mot CDI og ble randomisert til en intravenøs dose med bezlotoksumab (n=781) eller placebo (n=773). Primært utfallsmål var tilbakefall av CDI i løpet av en periode på 12 uker etter infusjon.

I MODIFY I og II (sammenslåtte data) viste bezlotoksumab en statistisk signifikant reduksjon på 10 %-poeng i tilbakefall av CDI i løpet av 12 uker sammenlignet med placebo. Det var 17 % i bezlotoksumab-gruppen og 27 % i placebo-gruppen som fikk CDI-tilbakefall. Andel pasienter som oppnådde klinisk kurasjon av opprinnelig CDI-episode og ingen tilbakefall av CDI var 64 % for bezlotoksumab og 54 % for placebo. I forhåndsdefinerte subgrupper med høy risiko (alder > 65 år, tidligere CDI-episoder, nedsatt immunforsvar, hypervirulente stammer, alvorlig CDI-infeksjon) var det færre tilbakefall hos pasienter som fikk bezlotoksumab enn i placebo-gruppen. For pasienter uten noen av disse risikofaktorene ser bezlotoksumab ut til å ha liten eller ingen effekt.

### Sikkerhet

De vanligste bivirkningene ved behandling med bezlotoksumab (rapportert hos  $\geq 4\%$  av pasientene innen de første 4 ukene etter infusjon) var kvalme, diaré, feber og hodepine. Disse bivirkningene ble rapportert med tilsvarende frekvens hos pasienter behandlet med placebo, som hos pasienter behandlet med bezlotoksumab.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av bezlotoksumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne - blant annet ved flere oppklarende spørsmålsrunder med MSD. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i analysen til MSD.

Resultater fra analysen for hele studiepopulasjonen i MODIFY I og II er vist i tabellen under. Resultatene er per pasient og med dagens legemiddelpriser (maks AUP) for bezlotoksumab.

	Bezlotoksumab + standard antibiotika	Placebo + standard antibiotika	Differanse
Totale kostnader (NOK)	58 071	48 453	9 618
Totale QALYs	8,35	8,23	0,12
Totale leveår	10,17	10,02	0,15
Merkostnad per vunnet QALY			79 102
Merkostnad per vunnet leveår			65 318

Resultatet indikerer at bezlotoksumab er kostnadseffektivt for hele pasientpopulasjonen. Dette inkluderer pasienter med både høy og lav risiko for tilbakefall av CDI.

Godkjent indikasjon for bezlotoksumab er imidlertid avgrenset til pasienter med høy risiko for tilbakefall av CDI. Subgruppeanalyser viser at bezlotoksumab er mer kostnadseffektiv til pasienter med risikofaktorer for CDI enn for hele studiepopulasjonen i MODIFY I og II. Kliniske eksperter vurderer at pasienter som har hatt minst ett tilbakefall av CDI, og som har en eller flere risikofaktorer i tillegg, kan være aktuelle for forebygging med bezlotoksumab i norsk klinisk praksis. Bezlotoksumab er dominant i subgruppeanalyser for pasienter som hatt en eller flere CDI-episoder siste 6 måneder OG som har en risikofaktor i tillegg. Det vil si at bezlotoksumab gir flere kvalitetsjusterte leveår (QALY) og lavere totale kostnader sammenlignet med placebo. Resultatene gjenspeiler at forebygging med bezlotoksumab reduserer CDI-tilbakefall og dermed dødelighet og sykehusinnleggelser.

**Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk bezlotoksumab til forebygging av CDI hos pasienter med høy risiko for tilbakefall av CDI vil være en besparelse på om lag 5 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

**Legemiddelverkets totalvurdering**

Legemiddelverket vurderer at CDI-tilbakefall er alvorlig, at bezlotoksumab har klinisk relevant effekt og at forebygging av CDI-tilbakefall med bezlotoksumab er kostnadseffektivt gitt alvorligetsgraden og usikkerheten i analysene.

## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	4
INNHALDFORTEGNELSE .....	7
LOGG .....	9
ORDLISTE .....	10
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>11</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	11
1.2 CLOSTRIDIUM DIFFICILE-INFESJON (CDI) .....	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.4 BEHANDLING AV CDI .....	12
1.4.1 Forebygging med bezlotoksumab (11) .....	12
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis .....	13
1.4.3 Komparator.....	13
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>14</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	14
2.2 PÅGÅENDE STUDIER.....	15
<b>3 PICO.....</b>	<b>16</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	16
3.2 INTERVENSJON .....	19
3.3 KOMPARATOR .....	19
3.4 UTFALLSMÅL.....	20
3.4.1 Effekt.....	20
3.4.2 Bivirkninger.....	25
3.4.3 Helsenytt/helsetap.....	25
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>28</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	28
4.1.1 Modellbeskrivelse .....	28

4.1.2	<i>Analyseperspektiv</i> .....	30
4.1.3	<i>Kostnader (input data)</i> .....	30
4.2	RESULTATER.....	31
4.2.1	<i>Firmaets analyser</i> .....	31
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	32
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	32
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET .....	33
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	34
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	34
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN .....	35
5.3	BUDSJETTVERKNING .....	36
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	37
	REFERANSER.....	38
	APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	40
	APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	44
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	48



## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2016_050: Bezlotoxumab (Zinplava) - Behandling ved vedvarende clostridium difficile infeksjon.
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	MSD
<b>Preparat:</b>	Zinplava
<b>Virkestoff:</b>	bezlotoksumab
<b>Indikasjon:</b>	Forebygging av tilbakefall av <i>Clostridium difficile</i> -infeksjon (CDI) hos voksne med høy risiko for tilbakefall av CDI
<b>ATC-nr:</b>	J06BB21
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	07-06-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	31-01-2017
Klinikere kontaktet for første gang	24-05-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	Ikke behov
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	12-05-2017 (møte), 24-05-2017, 30-06-2017, 03-08-2017 (møte), 16-10-2017, 26-10-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	30-05-2017, 14-06-2017, 14-08-2017, 18-10-2017, 31-10-2017
Rapport ferdigstilt:	03-11-2017
Saksbehandlingstid:	276 dager hvorav 24 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Morten Aaserud Morten Søndena Kirsti Hjelme
Kliniske eksperter:	Kjetil Kjeldstad Garborg Børre Fevang
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling og pasientgrunnlag). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

## ORDLISTE

---

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekets utsalgspris
CDI	Clostridium difficile infeksjon
CDI tilbakefall	Definert i MODIFY I og II som en ny bekreftet CDI-episode hos pasienter med clinical cure av den opprinnelige CDI-episoden
clinical cure	Definert i MODIFY I og II som $\leq 14$ dager standard antibiotikabehandling og ikke diaré ( $\leq 2$ løse avføringer per 24 timer) i de to påfølgende dagene etter avsluttet kur for opprinnelig CDI-episode
global cure	Definert i MODIFY I og II som clinical cure av opprinnelig CDI-episode og ingen tilbakefall av CDI
IKER	Inkrementell kostnad-effekt ratio
kolektomi	Fjerning av hele eller deler av tykktarmen
LYG	Vunne leveår
NOK	Norske kroner
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
Zar-skår	Skåringsverktøy for å fastslå alvorlighetsgrad av CDI

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Bezlotoksumab (Zinplava) er første legemiddel til forebygging av tilbakefall av *Clostridium difficile*-infeksjon (CDI). Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved å forebygge med bezlotoksumab står i et rimelig forhold til den forventede nytten. I den helseøkonomiske analysen sammenlignes bezlotoksumab med «ingen forebygging». I tillegg til kostnadseffektivitet, har Legemiddelverket også vurdert sykdommens alvorlighet, klinisk effekt og budsjettvirkninger.

## 1.2 CLOSTRIDIUM DIFFICILE-INFESJON (CDI)

*Clostridium difficile* er en patogen, sporedannende bakterie som finnes naturlig tarmsystemet til 2-3% av den voksne befolkningen. Toksigene *C. difficile*-stammer produserer to enterotoksiner, toksin A og toksin B, som kan forårsake sykdommene *C. difficile*-assosiert diaré, *C. difficile*-assosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt, som vanligvis omtales under samlebetegnelsen *C. difficile*-infeksjon (CDI) (1)(2). *C. difficile* smitter fekalt-oralt mellom mennesker og er meget smittsom på grunn av sporene, som kan overleve lenge på gjenstander (3). CDI er en av de hyppigste årsakene til sykehuservvert diaré, og spredning av bakterien kan være et problem i helseinstitusjoner (4).

CDI oppstår typisk når tarmens naturlige bakterieflora forandres, for eksempel under en antibiotikakur, og *C. difficile* er antatt å være utløsende årsak til 20-30% av alle antibiotikautløste diaréer (4). CDI debuterer vanligvis 4-8 dager etter påbegynt antibiotikakur, men kan også debutere så sent som 6-8 uker etter avsluttet antibiotikabehandling. CDI vil vanligvis gi mild og kortvarig diaré som forsvinner når antibiotikakuren avsluttes (4). I visse tilfeller fører CDI til pseudomembranøs kolitt, og slike pasienter vil ha påvirket allmenntilstand, ofte feber, abdominalsmerter og leukocytose. De mest alvorlige tilfellene kan være livstruende.

Omtrent 20% av pasientene kan oppleve tilbakefall av CDI etter avsluttet behandling for den første CDI-episoden (2), og det er vist at sannsynligheten for et nytt CDI-tilbakefall øker for hvert tilbakefall pasienten opplever (5, 6). Andre risikofaktorer som disponerer for CDI-tilbakefall inkluderer alder  $\geq 65$  år (7), samtidig bruk av protonpumpehemmere eller antibiotika mot andre infeksjoner enn CDI (6), nedsatt immunforsvar, alvorlig primær CDI-episode og annen komorbiditet (8).

Det antas å være om lag 3500 tilfeller av CDI hvert år i Norge, se kapittel 5.1. Anslaget er basert på tall fra Danmark. CDI har siden 2012 vært meldepliktig til Meldingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS) ved Folkehelseinstituttet, og det ble i 2015 og 2016 rapportert henholdsvis 2640 og 2365 tilfeller av CDI i Norge til MSIS (9). Rapporteringen til MSIS er imidlertid mangelfull. I Danmark rapporteres tilfeller av CDI fortløpende til HAIBA (Hospital Acquired Infections dataBAseN) (10). Rapporteringsrutinene er trolig bedre i Danmark fordi CDI er innført som en egen kvalitetsindikator for sykehusene, og fordi de har hatt sterkt fokus på CDI etter et større utbrudd av den hypervirulente stammen ribotype 027 rundt år 2009.

Av disse antar Legemiddelverket at om lag 600 pasienter har høy risiko for tilbakefall av CDI og kan være aktuelle for forebygging med bezlotoksumab hvert år. Se kapittel 5.1 for nærmere begrunnelse.

### 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

CDI gir vanligvis mild og kortvarig diaré som går tilbake etter avsluttet antibiotikakur. I noen tilfeller kan CDI imidlertid gi kolitt med svært kraftig vannaktig, ofte blodig diaré med høy feber eller alvorlig pseudomembranøs kolitt som er forbundet med økt dødelighet. Sykdommens alvorlighetsgrad avhenger blant annet av pasientens alder og immunstatus, antall tidligere CDI-infeksjoner og hvilken ribotype *C. difficile* som forårsaker infeksjonen (2).

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Hva som er rimelig kan avhenge av alvorlighetsgrad. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med CDI. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 7,4 QALY for hele studiepopulasjonen i MODIFY I og II. Prognosetapet er regnet for de som får CDI-tilbakefall, idet det er slike tilbakefall som behandlingen skal forebygge.

## 1.4 BEHANDLING AV CDI

### 1.4.1 Forebygging med bezlotoksumab (11)

#### Indikasjon

Bezlotoksumab er indisert til forebygging av tilbakefall av *Clostridium difficile*-infeksjon (CDI) hos voksne med høy risiko for tilbakefall av CDI

#### Virkningsmekanisme

Bezlotoksumab er et antistoff som nøytraliserer aktiviteten til *C. difficile*-toksin B. Slik forebygges tilbakefall av CDI ved å gi passiv immunitet mot toksinet som produseres av utvekster fra vedvarende eller nylig dannede *C. difficile*-sporer

#### Dosering

Bezlotoksumab administreres i løpet av antibiotikabehandlingen som gis mot CDI som én enkelt intravenøs infusjon på 10 mg/kg.

Det er ingen erfaring med gjentatt administrering av bezlotoksumab hos pasienter med CDI. I kliniske studier fikk pasienter med CDI kun én enkelt dose bezlotoksumab.

#### Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved behandling med bezlotoksumab (rapportert hos  $\geq 4\%$  av pasientene innen de første 4 ukene etter infusjon) var kvalme, diaré, feber og hodepine. Disse bivirkningene ble rapportert med tilsvarende frekvens hos pasienter behandlet med placebo, som hos pasienter behandlet med bezlotoksumab.

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Behandlingsanbefalinger for CDI er beskrevet i Nasjonal faglig retningslinje for antibiotika i sykehus (2).

Ved påvist infeksjon av *C. difficile* skal utløsende antibiotika alltid seponeres. Hvis diaréen forsvinner i løpet av få dager etter seponeringen, foreligger ingen indikasjon for videre antibiotikabehandling. Ved feber og dårlig allmenntilstand, alvorlig sykdom eller om utløsende antibiotika ikke kan seponeres, foreligger det indikasjon for spesifikk peroral antibiotikabehandling. I alvorlige tilfeller kan det være nødvendig med kolektomi, dvs. at hele eller deler av tarmen fjernes. Dette er indisert når det foreligger perforasjon, ved alvorlig sykdom med systemisk inflammasjon og forverring tross antibiotika, ved toksisk megakolon<sup>1</sup> og ileus (tarmslyng).

Standard antibiotikaregime ved moderat sykdom er enten metronidazol (peroralt 250mg x 4 eller 500mg x 3 i 10 dager), eller vankomycin (peroralt 125mg x 4 i 10 dager). Ved alvorlig sykdom består standardregime av vankomycin (peroralt 125mg x 4 i 10-14 dager). Hvis peroral antibiotikabehandling ikke er mulig skal metronidazol gis intravenøst, med eventuelt tillegg av vankomycin som klyster eller i nasogastrisk sonde.

Ved tilbakefall av infeksjon gis ny antibiotikakur med metronidazol, eventuelt skifte til vankomycin. Teikoplanin og fidaksomicin er alternativ antibiotikabehandling ved tilbakefall. Fusidin og bacitracin anses som sekundærmidler.

Ved gjentatte tilbakefall kan det være aktuelt med fekal mikrobiotatransplantasjon (12). Ved denne metoden overføres avføring fra en frisk donor til pasienten. På denne måten antar man at donorens tarmflora (mikrobiota) kan gjenopprette normale forhold i tarmen hos pasienten. Det er begrenset med dokumentasjon om effekt og sikkerhet, og det finnes en rekke ulike protokoller for metoden. Bruk av metoden er økende, men det finnes ikke oversikt over i hvor stor grad fekal mikrobiotatransplantasjon brukes til behandling av CDI i Norge.

### 1.4.3 Komparator

Legemiddelverket har undersøkt om det kan være aktuelt at bezlotoksumab erstatter fekal mikrobiotatransplantasjon i noen grad. Kliniske eksperter vurderer imidlertid at bezlotoksumab vil være et alternativ *før* fekal mikrobiotatransplantasjon. De antar at bezlotoksumab kan være et alternativ for pasienter som får tilbakefall av CDI etter første CDI-episode. Fekal mikrobiotatransplantasjon blir gjerne brukt først etter andre eller senere tilbakefall, eller ved behandlingsresistent sykdom.

*Legemiddelverket mener derfor at relevant komparator for denne metodevurderingen er «ingen behandling»/placebo, dvs. at bezlotoksumab + standard antibiotikabehandling sammenlignes med standard antibiotikabehandling alene.*

---

<sup>1</sup> Abnorm utvidelse av tykktarmen, en akutt komplikasjon til tykktarmbetennelse

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Bezlotoksumab fikk markedsføringstillatelse i Europa 18-01-2017 til forebygging av tilbakefall av CDI hos voksne med høy risiko for tilbakefall av CDI. Dokumentasjon av sikkerhet og effekt er fra studiene MODIFY I og MODIFY II. Data fra disse studiene brukes i den helseøkonomiske analysen.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

I MODIFY I og II undersøkes effekt og sikkerhet av bezlotoksumab (antistoff mot *C. difficile*-toksin B), alene eller i kombinasjon med actoksumab (antistoff mot *C. difficile*-toksin A) i forebygging av tilbakefall av CDI i løpet av en periode på 12 uker, se tabellen under.

Tabell 1 Metode MODIFY I og II

Design	Randomisert, dobbeltblindet, multisenter, fase 3 Randomiseringen var stratifisert på type antibiotikum og status for sykehusinnleggelse (på/utenfor sykehus)	
Pasientpopulasjon	Bekreftet CDI (diaré med $\geq 3$ løse avføringer på $\leq 24$ timer og positiv for toksigen <i>C. difficile</i> i avføringsprøve $\leq 7$ dager før inklusjon) Oral antibiotikabehandling mot CDI i 10 – 14 dager. Metronidazol, vankomycin eller fidaksomicin, valgt av utprøver. Alder $\geq 18$ år	
Intervensjon	<b>MODIFY I:</b> Randomisert til én enkelt intravenøs infusjon av: - Bezlotoksumab 10 mg/kg (n = 403), - Actoksumab 10 mg/kg (n = 242) , eller - Bezlotoksumab 10 mg/kg + actoksumab 10 mg/kg (n = 403)	<b>MODIFY II:</b> Randomisert til én enkelt intravenøs infusjon av: - Bezlotoksumab 10 mg/kg (n=407), eller - Bezlotoksumab 10 mg/kg + actoksumab 10 mg/kg (n=397)
Komparator	Placebo (n = 404)	Placebo (n=399)
Primært utfallsmål	<b>CDI tilbakefall i løpet av 12 uker</b> Definert som en ny bekreftet CDI-episode hos pasienter med clinical cure av den opprinnelige CDI-episoden	
Noen sekundære utfallsmål	<b>CDI tilbakefall i predefinerte subgrupper:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Alder <math>\geq 65</math> år</li> <li>– <math>\geq 1</math> CDI-episoder siste 6 måneder</li> <li>– Nedsatt immunforsvar</li> <li>– Alvorlig CDI (Zar-skår<sup>2</sup> <math>\geq 2</math>)</li> <li>– Hypervirulent stamme (ribotype 027, 078 eller 244)</li> </ul>	

<sup>2</sup> Zar-skår – basert på følgende faktorer: alder  $> 60$  år (1 poeng), kroppstemperatur  $> 38,3$  °C (1 poeng), albuminnivå  $< 2,5$  g/dl (1 poeng), perifere hvite blodceller  $> 15\ 000/\text{cm}^3$  innenfor 48 timer (1 poeng), pseudomembranøs kolitt påvist ved endoskopi (2 poeng), behandling på intensivhet (2 poeng). Totalt 8 poeng.

	– Ribotype 027 <b>Global cure/sustained cure</b> Definert som clinical cure av opprinnelig CDI-episode og ingen tilbakefall av CDI
Eksplorative utfallsmål	<b>Clinical cure</b> Definert som $\leq 14$ dager standard antibiotikabehandling og ikke diaré i de to påfølgende dagene etter avsluttet kur for opprinnelig CDI-episode

Studiene viste at behandling med actoksumab ikke hadde effekt mot tilbakefall av CDI, verken i monoterapi eller i kombinasjon med bezlotoksumab. Actoksumab er derfor ikke omtalt videre i denne rapporten.

#### Legemiddelverkets vurdering

MODIFY I og II er randomiserte, dobbelt blindede, internasjonale, multisenterstudier. God randomiseringsprosedyre har sikret at behandlingsarmene i studiene var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer. Analyser av data fra studien er basert på fullt analysesett (FAS) av alle randomiserte pasienter med ekskludering av følgende pasienter: de som ikke fikk infusjon av studielegemiddel, de som ikke hadde positiv avføringstest for toksigen *C. difficile* og de som ikke fikk standard antibiotikabehandling innen 1 dag etter infusjonen.

Primærendepunktet var rate for tilbakefall av CDI i løpet av 12 uker. CDI-tilbakefall var definert som en ny bekreftet CDI-episode hos pasienter med «clinical cure»<sup>3</sup> av den opprinnelige CDI-episoden. Pasienter uten clinical cure ble ikke vurdert for primærendepunktet og ble ansett å ikke ha CDI tilbakefall. Det er svakheter ved denne definisjonen. Dette er diskutert i kapittel 3.4.1.

## 2.2 PÅGÅENDE STUDIER

MSD opplyser at de ikke er kjent med at det pågår studier med bezlotoksumab. Det er planlagt en placebokontrollert studie av bezlotoksumab hos barn med CDI, studie MODIFY III (ClinicalTrials.gov Identifiser: NCT03182907).

---

<sup>3</sup> Clinical cure - Definert som  $\leq 14$  dager standard antibiotikabehandling og ikke diaré ( $\leq 2$  løse avføringer per 24 timer) i de to påfølgende dagene etter avsluttet kur for opprinnelig CDI-episode

## 3 PICO<sup>4</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Bezlotoksumab er godkjent til pasienter som får antibiotikabehandling mot CDI, og som har høy risiko for tilbakefall av CDI. Høy risiko er ikke definert i preparatomtalen. I EPAR (European Public Assessment Report) for bezlotoksumab er følgende vurdert å være risikofaktorer (13):

- alder > 65 år
- tidligere CDI-episoder
- nedsatt immunforsvar
- hypervirulente stammer (eks. ribotype 027)
- alvorlig CDI-infeksjon

Kliniske eksperter nevner at i tillegg til disse, er samtidig bruk av protonpumpehemmere og annen komorbiditet risikofaktorer. Pasienter som er pleietrengende eller beboere på sykehjem blir også regnet for å ha høy risiko for tilbakefall. En stor andel av CDI-pasientene i norsk populasjon har en eller flere av disse risikofaktorene.

Hvilken plass bezlotoksumab kan få i norsk klinisk praksis er ikke avklart. Kliniske eksperter vurderer at pasienter med en eller flere risikofaktorer som nevnt over – og som har hatt minst ett tilbakefall av CDI etter standard antibiotikabehandling – kan være aktuelle for forebygging med bezlotoksumab.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

MODIFY I og II inkluderte pasienter med bekreftet CDI, som enten mottok eller skulle motta standard antibiotikabehandling mot CDI. Baseline pasientkarakteristika er vist i tabellen under. Pasientkarakteristika var generelt like mellom behandlingsarmene i studiene.

---

<sup>4</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.



Tabell 2 Baseline pasientkarakteristika i MODIFY I og II

	Bezlotoxumab (n = 781)	Placebo (n = 773)
Alder, gjennomsnitt	62	64
Kvinner (%)	56,6 %	58,1 %
Region		
Europa	40,1 %	37,9 %
Nord-Amerika	45,3 %	47,3 %
Andre	14,5 %	14,8 %
På sykehus	67,9%	67,3 %
Subgrupper med forhøyet risiko for tilbakefall		
Alder ≥ 65 år	49,9 %	52,4 %
≥ 1 CDI-episoder siste 6 måneder	27,7 %	28,3%
Nedsatt immunforsvar	22,8 %	19,8%
Alvorlig CDI (Zar-skår ≥ 2)	15,6 %	16,2 %
Hypervirulent stamme (ribotype 027, 078 eller 244)	20,8 %	23,7 %
Ribotype 027	18,2 %	20,6 %
Standard antibiotikakur		
Metronidazol	46,7 %	45,7 %
Vankomycin	47,4 %	48,1 %
Fidaksomicin	3,8 %	3,9 %
Annen antibiotikabruk		
Samtidig med standard antibiotikakur	37,4 %	41,0 %
Etter standard antibiotikakur	35,0 %	35,6 %

Flertallet av de inkluderte pasientene (77 %) hadde en eller flere risikofaktorer for tilbakefall av CDI.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Populasjonen i modellen er basert på studiepopulasjonen i MODIFY I og II. Dette gjelder alder ved modellstart, andel kvinner og andel pasienter med mild/moderat eller alvorlig CDI, se Tabell 4.

MSD har gjort helseøkonomiske analyser for følgende pasientgrupper:

1. totalpopulasjonen i MODIFY I og II
2. ≥ 1 CDI-episoder siste 6 måneder
3. nedsatt immunforsvar
4. alder ≥ 65 år og ≥ 1 CDI-episoder siste 6 måneder
5. alder ≥ 65 år og nedsatt immunforsvar
6. nedsatt immunforsvar og ≥ 1 CDI-episoder siste 6 måneder
7. alvorlig CDI (Zar-skår ≥ 2) og ≥ 1 CDI-episoder siste 6 måneder
8. alvorlig CDI (Zar-skår ≥ 2)
9. alder ≥ 65 år
10. nedsatt immunforsvar og ingen CDI-episoder siste 6 måneder
11. ≥ 2 CDI-episoder tidligere

Zar-skår er basert på følgende faktorer: alder > 60 år (1 poeng), kroppstemperatur > 38,3 °C (1 poeng), albuminnivå < 2,5 g/dl (1 poeng), perifere hvite blodceller > 15 000/cm<sup>3</sup> innenfor 48 timer (1 poeng), pseudomembranøs kolitt påvist ved endoskopi (2 poeng), behandling på intensivenhet (2 poeng). Jo høyere skår, jo mer alvorlig er CDI-episoden. Maksimal skår er 8 poeng, og en ZAR-skår ≥ 2 er ansett å være alvorlig CDI.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Studiepopulasjonen i MODIFY I og II ser i hovedsak ut til å være representativ for pasienter med CDI i Norge. Alle disse vil imidlertid ikke være målgruppe for forebygging med bezlotoksumab i klinisk praksis. Resultater fra subgruppeanalyser av MODIFY I og II tyder på at effekten av bezlotoksumab i noen grad avhenger av alvorligheten av CDI-episoden og hvor mange risikofaktorer pasienten har for å utvikle alvorlig CDI, se kapittel 3.4.1. For subgruppen uten noen av de predefinerte risikofaktorene (alder > 65 år, tidligere CDI-episoder, nedsatt immunforsvar, hypervirulente stammer, alvorlig CDI-infeksjon), ser bezlotoksumab ut til å ha liten eller ingen effekt, se kapittel 3.4.1.

Kliniske eksperter vurderer at det trolig er pasienter med høy risiko for tilbakefall og som har hatt minst ett tilbakefall av CDI etter standard antibiotikabehandling som kan være aktuelle for forebygging med bezlotoksumab i Norge. I MODIFY I og II hadde de fleste pasientene (70 %) imidlertid ikke hatt CDI siste 6 måneder, og rundt 65 % hadde ikke hatt CDI tidligere.

De fleste pasientene i studiene ser også ut til å ha mild til moderat CDI. Rundt 80 % av pasientene hadde Zar-skår < 2, noe som indikerer mindre alvorlig CDI. Baseline Zar-skår i studiene kan imidlertid være underestimert siden mer enn 90 % av pasientene allerede hadde startet antibiotikabehandling da alvorlighetsvurderingen ble gjort. Etter det Legemiddelverket kjenner til blir ikke Zar-skår brukt i vesentlig grad i norsk klinisk praksis.

Bezlotoksumab er godkjent til pasienter med høy risiko for tilbakefall av CDI. «Høy risiko» er ikke definert i preparatomtalen. Det er derfor en styrke ved innsendt dokumentasjon at MSD belyser kostnadseffektiviteten av bezlotoksumab i ulike pasientgrupper med økt risiko for tilbakefall. Kliniske eksperter vurderer at pasienter som har hatt minst ett tilbakefall av CDI, og som har en eller flere risikofaktorer i tillegg, kan være aktuelle for forebygging med bezlotoksumab i norsk klinisk praksis.

Alle pasientene i MODIFY I og II fikk standard antibiotikabehandling mot CDI, i tillegg til en intravenøs infusjon med enten bezlotoksumab eller placebo. De fleste pasientene fikk enten metronidazol (47 %) eller vankomycin (48 %), og bare 4 % fikk fidaksomicin. Dette er i tråd med norske retningslinjer. Det var behandlende lege som valgte antibiotikum i studiene. Studiegruppene var stratifisert på type antibiotikum, så gruppene var godt balansert for denne variabelen. Effekten av bezlotoksumab på tilbakefall var heller ikke påvirket av type antibiotikum.

## 3.2 INTERVENSJON

### Norsk klinisk praksis

Det forventes at bezlotoksumab vil doseres i tråd med anbefalingene i preparatomtalen. Anbefalt dose er én enkelt intravenøs infusjon på 10 mg/kg i løpet av pågående antibiotikabehandling mot CDI (11).

### Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientene i intervensjonsgruppene i MODIFY I og II fikk administrert én enkelt infusjon med bezlotoksumab 10 mg/kg før antibiotikabehandlingen mot CDI ble avsluttet.

Dagen for infusjon med bezlotoksumab varierte fra før oppstart av antibiotikabehandling og opptil dag 14 av behandlingen, med en median på dag 3.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Intervensjon i modellen er bezlotoksumab + standard antibiotikabehandling. I modellen har MSD beregnet legemiddelkostnad for bezlotoksumab i tråd med anbefalt dosering i preparatomtalen. Standard antibiotikabehandling er satt likt i intervensjons- og komparatorarmen.

### Legemiddelverkets vurdering

Dosering av bezlotoksumab i klinisk dokumentasjon og innsendt modell er representativt for slik behandlingen antas å bli brukt i klinisk praksis.

I studiene var det stor variasjon i tidspunkt for infusjon av bezlotoksumab i forhold til hvor lenge pasienten hadde hatt CDI. Det er derfor ikke mulig å vurdere om nøytralisering av toksin B med bezlotoksumab kan ha effekt på alvorlighet eller varighet av den pågående CDI-episoden.

Erfaringen med bezlotoksumab er begrenset til én enkelt CDI-episode og én enkelt administrering. Bruk utover dette er ikke vurdert i markedsføringstillatelsen av bezlotoksumab, og er heller ikke omfattet av denne metodevurderingen.

Bruk av bezlotoksumab sammen med fekal mikrobiotatransplantasjon er heller ikke studert.

## 3.3 KOMPARATOR

### Norsk klinisk praksis

Pasienter med CDI får i dag standard antibiotikabehandling, både ved første episode og ved eventuelle tilbakefall. Bezlotoksumab vil være et *tillegg* til standard antibiotikabehandling for å forebygge tilbakefall av CDI.

### Innsendt klinisk dokumentasjon

I MODIFY I og II er komparator placebo + standard antibiotikabehandling.

### Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen er komparator placebo + standard antibiotikabehandling.

### Legemiddelverkets vurdering

Relevant komparator i denne metodevurderingen er «ingen forebygging»/placebo. Dette er i samsvar med komparator i innsendt klinisk dokumentasjon og helseøkonomisk modell.

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabellen oppsummerer resultater fra MODIFY I og MODIFY II. Resultatene er beskrevet nærmere under.

Tabell 3 Resultater fra MODIFY I og MODIFY II, hver for seg og sammenslått. FAS populasjon.

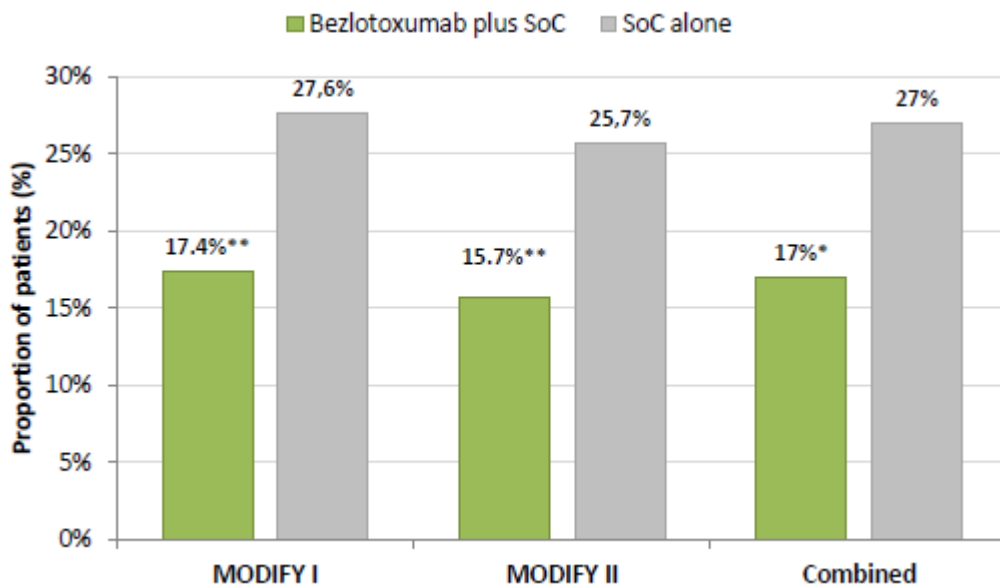
	MODIFY I		MODIFY II		MODIFY I+II	
	Bezlo (N=386)	Placebo (N=395)	Bezlo (N=395)	Placebo (N=378)	Bezlo (N=781)	Placebo (N=773)
<b>CDI tilbakefall</b>	67/386 (17,4 %)	109/395 (27,6 %)	62/395 (15,7 %)	97/378 (25,7 %)	129/781 (16,5 %)	206/773 (26,6 %)
Justert forskjell (95 % KI)*	-10,2 % (-15,9 %; -4,3 %)		-9,9 % (-15,5 %; -4,3 %)		-10,0 % (-14,0 %; -6,0 %)	
<b>Global cure</b>	232/386 (60,1 %)	218/395 (55,2 %)	264/395 (66,8 %)	197/378 (52,1 %)	496/781 (63,5 %)	415/773 (53,7 %)
Justert forskjell (95 % KI)*	4,8 % (-2,1 %; 11,7 %)		14,7 % (7,7 %; 21,4 %)		9,7 % (4,8 %; 14,5 %)	
<b>Clinical cure</b>	299/386 (77,5 %)	327/395 (82,8 %)	326/395 (82,5 %)	294/378 (77,8 %)	625/781 (80,0 %)	621/773 (80,3 %)

\*Ensidig p-verdi basert på Miettinen og Nurminen-metoden stratifisert ved protokoll (MODIFY I og MODIFY II), standard antibiotikabehandling (metronidazol vs. vankomycin vs. fidaksomicin) og status for sykehusinnleggelse (på/utenfor sykehus).

#### CDI tilbakefall

Det primære endepunktet i MODIFY I og II var andelen pasienter som opplevde tilbakefall av CDI i løpet av 12 uker (84 dager  $\pm$  5 dager) etter infusjon av bezlotoksumab eller placebo. CDI-tilbakefall var definert som en ny bekreftet CDI-episode hos de pasientene som oppnådde clinical cure av den opprinnelige CDI-episoden.

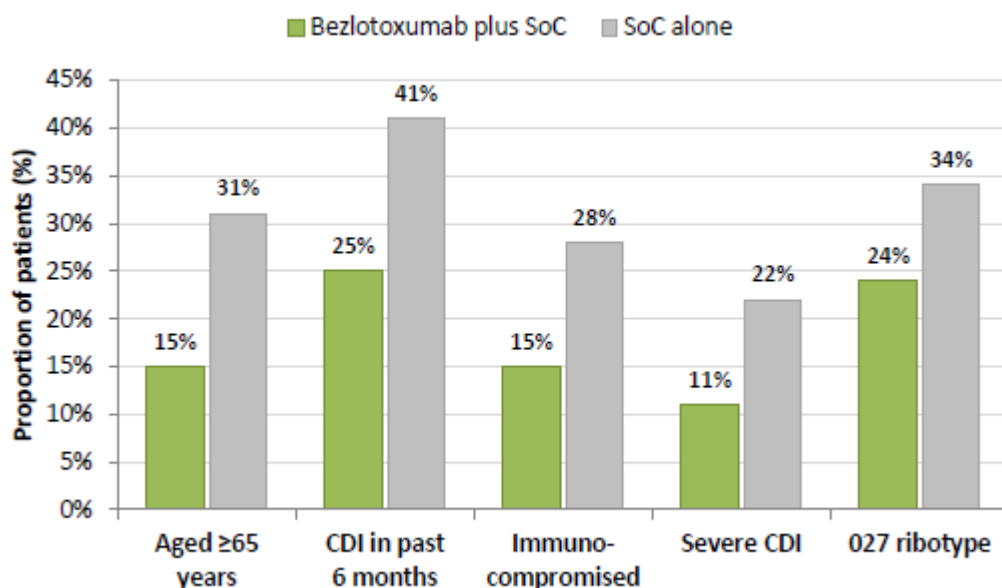
I begge studiene var andelen pasienter med tilbakefall signifikant lavere i bezlotoksumab-gruppen enn i placebo-gruppen. I sammenslåtte data var tilbakefallsraten 17 % (129/781) i bezlotoksumab-gruppen og 27 % (206/773) i placebo-gruppen,  $p < 0,0001$  (se Figur 1).



\*  $p < 0,0001$  vs SOC alone; \*\*  $p = 0,003$  vs SOC alone

Figur 1: CDI tilbakefallsrater i MODIFY I og MODIFY II

Sekundære endepunkter i studiene var andelen pasienter som fikk CDI-tilbakefall i forhåndsdefinerte subgrupper med høy risiko. Det ble observert lavere tilbakefallsrater i bezlotoksumab-gruppen enn placebo-gruppen i samtlige høyrisikogrupper (se Figur 2). Signifikans ble ikke testet i subgruppeanalysene.



Figur 2: Andel pasienter med CDI-tilbakefall i høyrisikogrupper, sammenslåtte data fra MODIFY I og MODIFY II

For pasienter som hadde flere risikofaktorer samtidig, viste post-hoc analyser av de sammenslåtte studiedataene færre tilbakefall med bezlotoksumab sammenlignet med placebo. For pasienter som var  $\geq 65$  år og som i tillegg hadde hatt CDI i løpet av de siste seks månedene, var det 19 % med tilbakefall i bezlotoksumab-gruppen og 40 % i placebo-gruppen.

For pasienter uten noen av de predefinerte risikofaktorene, var forskjellen mellom bezlotoksumab og placebo marginal (forskjell -1,7 % vs. placebo, 95 % KI -9,2 – 5,7). Det var relativt få av pasientene som ikke hadde noen økt risiko (193 pasienter i bezlotoksumab-gruppen og 191 pasienter i placebogruppen), så denne analysen er usikker.

De fleste tilbakefall (71 %) skjedde innen 4 uker etter infusjon med studiemedisin.

#### Clinical cure

Clinical cure var definert som pasienter som fikk  $\leq 14$  dager standard antibiotikabehandling mot CDI og som ikke hadde diaré i de to påfølgende dagene etter avsluttet kur. Dette var et eksplorativt endepunkt i studiene.

I MODIFY I var det en lavere andel som oppnådde clinical cure i bezlotoksumab-gruppen (77,5 %) enn i placebo-gruppen (82,8 %), men det motsatte ble funnet i MODIFY II (82,5% vs. 77,8 %). I sammenslåtte data var clinical cure 80 % (625/781) i bezlotoksumab-gruppen og 80 % (621/773) i placebo-gruppen.

#### Global cure

Global cure var definert som clinical cure av opprinnelig CDI-episode og ingen tilbakefall av CDI i løpet av 12 uker. I MODIFY I var det en numerisk høyere andel pasienter som oppnådde global cure i

bezlotoxumab-armen (60 %) enn i placebo-armen (55 %), men forskjellen var ikke statistisk signifikant. I MODIFY II var det signifikant flere med global cure i bezlotoxumab-armen enn i placebo-armen (67 % vs. 52 %). I sammenslåtte data var clinical cure 64 % i bezlotoxumab-gruppen og 54 % i placebo-gruppen.

### Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen er det brukt sammenslåtte data fra MODIFY I og II, både for totalpopulasjonen og for subgruppene med økt risiko for tilbakefall. Data for pasientkarakteristika, sannsynlighet for første tilbakefall av CDI og andel tilbakefall som er alvorlige er hentet fra MODIFY I og II, se tabellen under.

Den eneste forskjellen mellom behandlingsarmene i modellen, er at bezlotoxumab gir redusert sannsynlighet for første tilbakefall av CDI, sammenlignet med placebo. Øvrige sannsynligheter i modellen er satt likt mellom behandlingsarmene.

Tabell 4: Pasientkarakteristika og tilbakefallsrater brukt i den helseøkonomiske modellen, sammenslåtte data fra MODIFY I og II

#	Definition	Age	Females (%)	Patients entering the model with severe CDI (%)	Bezlotoxumab recurrence (%)	Placebo recurrence (%)	Subsequent recurrences that are severe (%)
1	Entire clinical trial population (base case)	62.7	57.3	16.6	16.5	26.6	9.9
2	Patients with one or more CDI episodes in the previous 6 months	66.1	54.9	12.3	25.0	41.1	4.7
3	Patients who are immunocompromised	60.7	49.2	18.8	14.6	27.5	15.5
4	Patients with one or more CDI episodes in the previous 6 months	66.1	54.9	12.3	25.0	41.1	8.3
5	Patients aged 65 years or older AND one or more previous episodes in prior 6 months	77.0	55.5	17.6	19.4	43.4	21.1
6	Patients who are immunocompromised AND one or more previous episodes in prior 6 months	64.9	44.0	17.4	20.5	40.4	8.3
7	Patients with severe CDI on presentation AND one or more previous episodes in prior 6 months	73.7	50.0	100.0	9.1	33.3	18.2
8	Patients with severe CDI on presentation	71.0	53.4	100.0	10.7	22.4	41.7
9	Patients aged 65 or older	76.6	57.9	25.4	15.4	31.4	15.6
10	Patients who are immunocompromised AND with no prior CDI history in last 6 months	59.1	49.3	20.7	12.5	23.2	22.6
11	Patients who had two or more prior CDI episodes	65.6	58.0	9.6	29.0	42.1	5.4

Sannsynligheten for å oppleve flere tilbakefall av CDI etter det første tilbakefallet, er satt til 45%. Dette har MSD basert på tall fra litteraturen (6), og justert etter innspill fra kliniske eksperter.

I modellen er det beregnet økt dødelighet i 180 dager etter CDI. Mortalitätsrisikoen er satt til 25,7 % for pasienter uten tilbakefall av CDI og 36,3 % for pasienter med tilbakefall av CDI, og er basert på en retrospektiv kohortstudie av Olsen et al 2015 (14). Etter 180 dager er det antatt samme dødelighet som normalbefolkningen i begge armer (15).

Risiko for kolektomi er satt til 0,7 % og risiko for død ved kolektomi til 30,7 %, basert på en retrospektiv databaseanalyse av Halabi et al 2013 (16)

Effekten av standard antibiotikabehandling på CDI-episoden er lik i begge armer, og sannsynligheten for clinical cure er satt til 77,5 % for primærepisoden, 82,3 % for første tilbakefall, og 86,8 % for alle påfølgende tilbakefall. Dette er basert på data fra MODIFY I og II. Det antas at bezlotoksumab ikke har effekt på infeksjonens varighet eller alvorlighet.

### Legemiddelverkets vurdering

I MODIFY I og II (sammenslåtte data) viste bezlotoksumab en statistisk signifikant reduksjon på 10 %-poeng i tilbakefall av CDI i løpet av 12 uker sammenlignet med placebo. Dette ble av kliniske eksperter vurdert å være en klinisk relevant forskjell da bezlotoksumab fikk markedsføringstillatelse (13). Resultatet bør likevel ses i sammenheng med at de fleste i placebo-gruppen heller ikke fikk tilbakefall (73 % for placebo vs. 83 % for bezlotoksumab), og motsatt at mer enn en tredjedel av pasientene som fikk bezlotoksumab ikke oppnådde global cure (37 % for bezlotoksumab vs. 46 % for placebo).

Primærendepunktet (tilbakefall av CDI) har svakheter fordi pasienter som ikke oppnådde clinical cure (dvs. pasienter med clinical failure) av den primære CDI-episoden ble vurdert å ikke ha CDI-tilbakefall. Det betyr at pasienter uten clinical cure ble evaluert som om behandlingen med bezlotoksumab/placebo var vellykket, og ikke som non-respondere. Det vil si at for disse pasientene har ikke behandlingen noen effekt på CDI-tilbakefall i modellen. I praksis kan det imidlertid tenkes at behandlingen har en viss effekt på denne gruppen. En slik mulig effekt er ikke tatt med på *nyttensiden* i den helseøkonomiske analysen. Men *kostnadene* for bezlotoksumab er tatt med for disse pasientene. Samlet sett kan dette i seg selv bety at kostnadseffektiviteten av bezlotoksumab undervurderes.

CDI er forbundet med økt dødelighet. I modellen gir bezlotoksumab redusert dødelighet sammenlignet med placebo. Siden dødeligheten er beregnet å være høyere for pasienter som får tilbakefall i modellen, vil bezlotoksumab redusere dødeligheten gjennom redusert sannsynlighet for tilbakefall. Denne sammenhengen synes plausibel, men i hvor stor grad reduksjon i CDI-tilbakefall gir redusert dødelighet er usikkert. Bezlotoksumab viste ikke redusert dødelighet i MODIFY I og II. Det ser også ut til å være beregnet høyere dødelighet i modellen enn det som ble vist i MODIFY I og II. I modellen er det 26 % av pasientene uten tilbakefall og 36 % av pasientene med tilbakefall som dør i løpet av 180 dager. I MODIFY I og II var det 7 % av pasientene som døde i løpet av 12 uker (84 dager), 56/786 (7,1 %) i bezlotoksumab-armen og 59/781 (7,6 %) i placebo-armen. Mortalitätsrisiko i modellen er hentet fra Olsen et al 2015 en retrospektiv kohortstudie ved et sykehus i USA (14). CDI-pasienter (n = 3958) ble identifisert i sykehusets database og fulgt i 180 dager for å undersøke dødelighet uansett årsak. Denne studien rapporterer også dødelighet ved 30, 60 og 90 dager. For pasienter hhv. med og uten tilbakefall av CDI var andel døde 8 % og 9 % ved 30 dager, 18 % og 14 % ved 60 dager og 24 % og 18 % ved 90 dager. Dødeligheten er høyere ved alle tidspunkt i denne studien enn den var i MODIFY I og II. I studien til Olsen var alle pasientene på sykehus, mens det var knappe 70 % av pasientene i MODIFY I og II som var på sykehus. Populasjonen i MODIFY I og II kan derfor tenkes å være friskere enn populasjonen i Olsen, med tilhørende lavere mortalitätsrisiko. Vi vurderer også at totalpopulasjonen i MODIFY I og II er friskere enn målgruppen for



behandling med bezlotoksumab, se kapittel 3.1. Legemiddelverket har gjort analyser for å teste hvor robust resultatet er hvis dødeligheten i modellen reduseres, se kapittel 4.2.3

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Den totale insidensen av bivirkninger var generelt lik mellom bezlotoksumab- og placebogruppene. I alt 61,7% av pasientene i bezlotoksumab-gruppen og 61,2% av pasientene i placebogruppen opplevde én eller flere bivirkninger i 4-ukersperioden etter infusjon. De bivirkningene som opptrådte hyppigst var kvalme, diaré, feber, hodepine, magesmerter, urinveisinfeksjon, oppkast og fatigue, og andelene som opplevde disse var svært like mellom behandlingsgruppene. Selve infusjonen ble godt tolerert, med få infusjonsrelaterte bivirkninger. Det ble imidlertid observert en liten numerisk økning i antall bivirkninger og dødsfall blant pasienter med underliggende hjertesvikt i bezlotoksumab-armen, sammenlignet med tilsvarende pasienter i placeboarmen (13).

Det ble funnet svært lav insidens av bivirkninger som kunne anses som behandlingsrelaterte (<1%). De vanligste alvorlige bivirkningene var infeksjoner og gastrointestinale lidelser, med generelt like insidensrater i intervensjons- og placebogruppene.

Antallet pasienter som trakk seg fra studien var svært lav, som forventet siden behandlingen kun bestod av én enkelt infusjon. Én pasient i bezlotoksumab-gruppen trakk seg mens infusjonen pågikk i MODIFY I, mens ingen trakk seg i MODIFY II.

#### Innsendt helseøkonomisk modell

Bivirkninger er ikke inkludert i den innsendte modellen.

#### Legemiddelverkets vurdering

Bezlotoksumab ble generelt godt tolerert av studiedeltakerne og hadde en sikkerhetsprofil som ikke skilte seg betydelig fra placebo. Legemiddelverket godtar derfor at bivirkninger ikke er inkludert i den helseøkonomiske modellen.

Det kan være at sjeldne og/eller langtidsbivirkninger ikke er fanget opp, på grunn av det begrensede antallet pasienter som ble behandlet med bezlotoksumab og oppfølgingstiden på 84 dager.

### 3.4.3 Helsenytt/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet ble ikke målt i MODIFY I og II.

### Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen bruker MSD nederlandske EQ-5D-data som grunnlag for baseline livskvalitet for normalbefolkning. For menn synker baselineverdien fra 0,933 (< 25 år) til 0,834 (> 74 år) og for kvinner fra 0,976 (< 25 år) til 0,714 (> 74 år).

Disse baselineverdiene er justert med livskvalitetsvekker funnet i en kostnadseffektivitetsanalyse av Bartsch et al 2015 (17). Livskvaliteten for pasienter med mild/moderat CDI eller clinical failure<sup>5</sup> multipliseres med 0,88. For pasienter med alvorlig CDI, eller som gjennomgår kolektomi pga. CDI multipliseres livskvaliteten med 0,817. For helsetilstandene post-CDI, post-clinical failure og post kolektomi antas pasientene å ha samme livskvalitet som normalbefolkningen, se tabellen under.

*Tabell 5: Helserelatert livskvalitet i modellen. Baseline livskvalitet multipliseres med faktoren for helsetilstanden.*

Quality of life - health-state utility multipliers	
Mild or moderate CDI	0,88
Severe CDI	0,817
Post-CDI	1
Clinical failure	0,88
Post-clinical failure	1
Colectomy	0,817
Post-colectomy	1

MSD har gjort scenarioanalyser der helsereelatert livskvalitet varierer; scenario 1 med livskvalitetsvekker som er til fordel for bezlotoksumab og scenario 2 til fordel for placebo. Verdiene i hvert scenario er basert på data fra litteraturen (18, 19), kliniske eksperter eller antagelser.

---

<sup>5</sup> Clinical failure – pasienter som ikke oppnådde clinical cure ved behandling av opprinnelig CDI-episode. Clinical cure er definert som ≤ 14 dager standard antibiotikabehandling og ikke diaré i de to påfølgende dagene etter avsluttet kur for opprinnelig CDI-episode

Tabell 6: Helserelatert livskvalitet i scenarioanalyser. Baseline livskvalitet multipliseres med faktoren for helsetilstanden

Quality of life - health-state utility multipliers		
	Scenario 1	Scenario 2
Mild or moderate CDI	0,635	0,932
Severe CDI	0	0,9
Post-CDI	1	0,9
Clinical failure	0,635	0,932
Post-clinical failure	0,882	1
Colectomy	0,047	0,932
Post-colectomy	0,882	1

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en svakhet ved analysen at livskvalitetsdata ikke kan hentes fra samme studier som effektdata. MSD skriver at det mangler data om helserelevante livskvalitet ved CDI. Det er derfor uheldig at de ikke har innhentet slik informasjon direkte fra deltakerne i MODIFY I og II. Det framkommer heller ikke i innsendt dokumentasjon om MSD har gjort et systematisk litteratursøk etter studier som rapporterer helserelevante livskvalitet ved CDI. MSD har brukt data fra en kostnadseffektivitetsanalyse av Bartsch et al 2015 som evaluerte fidaksomicin i behandlingen av CDI (17). I denne analysen er pasientenes livskvalitet avhengig av alvorlighet og varighet av CDI samt pasientens alder. Bartsch har funnet livskvalitetstap ved ikke-infeksiøs diaré fra kostnadseffektivitetsanalyser ved andre sykdommer (prostatakreft, gallestein) og brukt som en proxy på livskvalitetstap ved CDI. Legemiddelverket mener derfor det er usikkert om de livskvalitetsverdiene som brukes i modellen er representative for CDI siden disse er hentet fra kostnadseffektivitetsanalyser ved andre sykdommer enn CDI.

Livskvalitetsverdiene betyr imidlertid lite for resultatet av analysen. I scenario 1 og 2 har MSD gjort store variasjoner i verdiene, og forskjellen i IKER er kun 23 000 NOK mellom de to scenariene. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert livskvalitetsverdiene ytterligere, og bruker de samme verdiene som MSD i egne analyser.

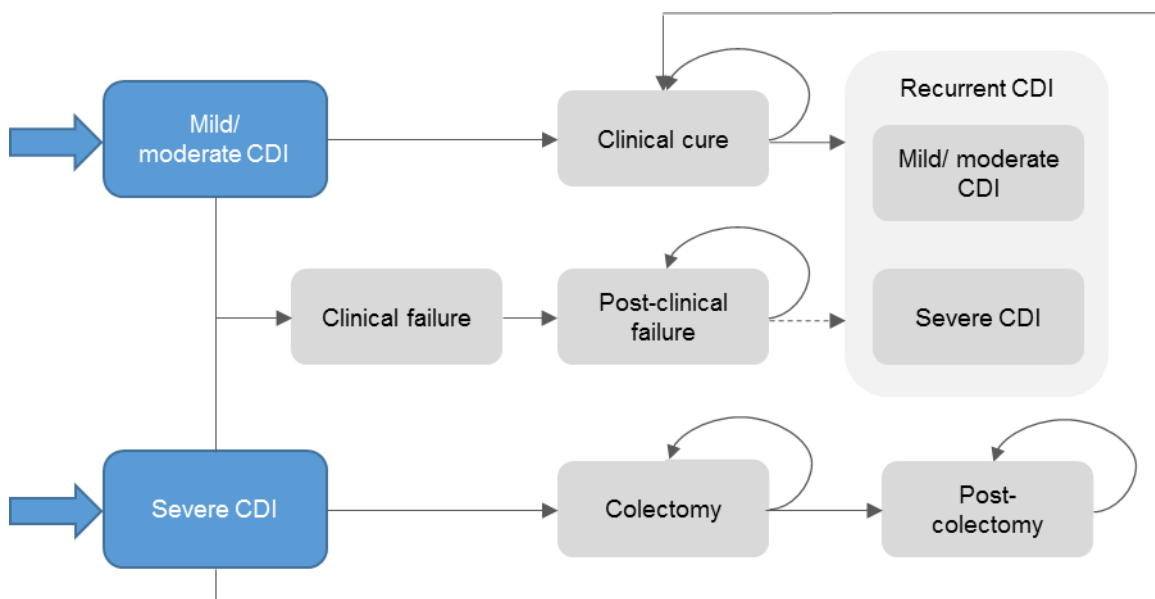
## 4 ØKONOMISK ANALYSE

MSD har levert en kostnad-per-QALY-analyse der bezlotoksumab sammenliknes med ingen forebygging. Standard antibiotikabehandling gis i begge armer i analysen. Det beregnes kostnader og kvalitetsjusterte leveår knyttet til behandlingene. I dette kapitlet presenteres analysen og Legemiddelverkets vurdering av den.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### 4.1.1 Modellbeskrivelse

Analysen er gjort med en helseøkonomisk modell av Markov-typen. Figuren under viser modellstrukturen. Figuren og teksten under er hentet/oversatt fra MSDs innsendte dokumentasjon.



Figur 3: Modellstruktur

I modellen følges en kohort med pasienter fra de har hatt en initiell episode av CDI eller CDI-tilbakefall som kan være mild/moderat (Zar-skår < 2) eller alvorlig (Zar-skår ≥ 2). Pasienter med alvorlig CDI får standard behandling med antibiotika – og kan deretter oppleve clinical cure eller clinical failure, eller gjennomgå kolektomi. Pasienter med mild/moderat CDI følger en tilsvarende vei, men gjennomgår ikke kolektomi.

Clinical cure er definert som i MODIFY I- og II-studiene, se kapittel 2.1. Clinical failure er pasienter som ikke oppnådde clinical cure av opprinnelig CDI-episode.

En pasient som opplever clinical failure går til helsestadiet post-clinical failure. Når pasienter kureres fra CDI-symptomene (dvs kommer i helsestadiene "clinical cure" eller "post-clinical failure"), kan de oppleve et mildt/moderat eller alvorlig tilbakefall av CDI. Men, i MSDs analyse antas det at pasienter i stadiet "post-clinical failure" ikke opplever tilbakefall av CDI siden disse pasientene ikke ble fulgt i MODIFY I- og II-studiene. I studiene ble effekten av bezlotoksumab kun vurdert hos de som oppnådde clinical cure. Konsekvensene for pasientene i stadiet "post-clinical failure" vil derfor være lik i de to behandlingsarmene. Pasienter i stadiet kolektomi opplever ikke CDI-tilbakefall.

Pasienter kan dø i alle helsestadier. I modellen antas det at risiko for død i løpet av 180 dager etter initiell CDI er høyere for pasienter som får et CDI-tilbakefall enn for de som ikke får CDI-tilbakefall (14), se kapittel 3.4.1. Etter at det har gått 6 måneder siden initiell CDI, er risikoen for død antatt å være lik for pasienter med og uten CDI-tilbakefall, og er satt lik dødsrisikoen for befolkningen ellers (15).

Forløpet over antas å gjelde for hvert CDI-tilbakefall. I modellen er maksimalt tre mulige tilbakefall inkludert, idet virkningen av videre tilbakefall antas være neglisjerbar i analysen. Vedvarende respons oppnås hos de som forblir i helsestadiet clinical cure uten å oppleve CDI-tilbakefall eller å dø.

Pasienter i hhv. bezlotoksumab-armen og komparator-armen har samme forløp gjennom stadiene i modellen, bortsett fra følgende: Risikoen for CDI-tilbakefall er lavere for de som behandles med bezlotoksumab, se kapittel 3.4.1. Dette er i tråd med resultatene fra MODIFY I- og II-studiene. Risikoen for CDI-tilbakefall er den eneste parameteren i modellen som er behandlingsspesifikk (utenom legemiddelprisen). Det er modellert at en pasient kun kan få bezlotoksumab en gang.

Lengden på syklusene i modellen er 15 dager for de første 180 dagene – og deretter 1 år (365,25 dager). Dette gjenspeiler at CDI er akutt av natur og at de fleste av tilbakefallene skjer i løpet av de første 30 dagene etter initiell infeksjon.

MSD har sjekket modellens validitet på ulike måter. Excel-modellen har blitt reproduisert av to uavhengige reviewere i hhv R og excel. Parametriseringen i modellen ga resultater som passer med nøkkeldata fra de kliniske studiene av bezlotoksumab (effekten på CDI-tilbakefall) og den publiserte litteraturen (hovedsakelig for CDI-relatert dødelighet). Resultatene for den kumulative utviklingen i antall CDI-tilbakefall passer med epidemiologiske data.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Modellen er relativ kompleks. Legemiddelverket har stilt flere spørsmål og hatt flere møter med MSD om modelleringen. Det er en fordel at modellen er validert.

En svakhet ved modelleringen er at pasienter i stadiet "post-clinical failure" ikke opplever tilbakefall av CDI siden disse pasientene ikke ble fulgt i MODIFY I- og II-studiene. I studiene ble effekten av bezlotoksumab kun vurdert hos de som oppnådde clinical cure. Vi viser til kapittel 3.4.1 der vi vurderer at dette kan undervurdere kostnadseffektiviteten av bezlotoksumab.

Alt i alt – med de tilgjengelige datene – aksepterer Legemiddelverket den helseøkonomiske modellen.

#### 4.1.2 Analyseperspektiv

Analysen har et utvidet helsetjenesteperspektiv hvor relevante direkte effekter og kostnader inkluderes. Legemiddelkostnader beregnes eksklusive merverdiavgift. Framtidige kostnader diskonteres ikke i modellen, idet det antas at alle CDI-tilbakefall skjer i løpet av de første 180 dagene, slik at det ikke kommer kostnader etter det første året. Framtidige leveår og kvalitetsjusterte leveår neddiskonteres med en årlig diskonteringsrate på 4 %. Tidshorisont i analysen er livstid.

#### Legemiddelverkets vurdering

Analysens perspektiv og diskonteringsrate er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (20).

#### 4.1.3 Kostnader (input data)

##### Direkte kostnader

##### Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnaden for bezlotoksumab er som angitt i tabellen under. Kostnadene til antibiotika-behandling antas å være like i begge modellarmene og er derfor ikke inkludert i analysen.

De andre kostnadene i modellen er hovedsaklig knyttet til CDI. Kostnaden per CDI-episode er antatt innleggelseslengde på sykehus (7 dager) multiplisert med døgnkostnaden for innleggelse. Antatt innleggelseslengde er basert på norske data publisert av Nordling et al (21). Innleggelsekostnad per døgn er basert på diskusjoner med kliniske eksperter – særlig med Dr. Bjørg Marit Andersen som vurderer at anslaget på 7 000 NOK i hennes rapport fra 2013 underestimerer kostnaden (22) og at anslaget burde være minst 12 000 NOK per døgn. I tillegg antas det en kostnad knyttet til isolering av pasienten på 3 627 NOK per døgn. Anslaget er basert på en upublisert kostnadsstudie levert av MSD.

Tabell 7: Kostnader (input data) brukt i basecase og sensitivetsanalyser

Parameter	Cost (NOK)	Source
Bezlotoksumab (per infusion)	28,038.40 (+25% VAT in budget impact model = 35,048.00)	MSD list price
CDI (mild/moderate and severe episodes)	109,390.54 (lower bound tested = 74,390.54) (upper bound tested = 114,783.97)	Expert opinion (Andersen 2013) + micro-costing for isolation (lower bound: Andersen 2013) (upper bound: Ghantaji et al. 2010 (23))
Emergency department visits (severe CDI)	5,976.00	DRG 980F
Colectomy	103,267.00	DRG 149

CDI = *Clostridium difficile* infection recurrence

### Legemiddelverkets vurdering

Det er sparsommelig med datagrunnlag for flere av kostnadskomponentene. Men Legemiddelverket har ikke identifisert andre bedre anslag, og aksepterer anslagene for bruk i denne analysen.

### Indirekte kostnader

#### Innsendt dokumentasjon

Indirekte kostnader er ikke inkludert i analysen.

### Legemiddelverkets vurdering

Ekskludering av kostnader knyttet til produksjonvirkninger er i tråd med Prioriteringsmeldingen (24).

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets analyser

Resultater fra MSDs analyse av bezlotoksumab versus placebo (ingen forebygging) for totalpopulasjonen i MODIFY I og II er vist i tabellen under. Dette er med dagens legemiddelpriser (maks AUP) for bezlotoksumab.

*Tabell 8 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Hele populasjonen i MODIFY-studiene. Per pasient.*

	Bezlotoksumab + standard antibiotika	Placebo + standard antibiotika	Differanse
Totale kostnader (NOK)	58 071	48 453	9 618
Totale QALYs	8,35	8,23	0,12
Totale leveår	10,17	10,02	0,15
Merkostnad per vunnet QALY			79 102
Merkostnad per vunnet leveår			65 318

Behandling med bezlotoksumab gir høyere legemiddelkostnader (til bezlotoksumab), men lavere CDI-kostnader pga færre CDI-tilbakefall. Kostnadene i bezlotoksumab-armen består av kostnader til bezlotoksumab (ca 28 000 NOK) og CDI-kostnader (ca 30 000 NOK), mens kostnadene i placebo-armen består kun av CDI-kostnader (drøye 48 000 NOK).

180-dagers dødelighet i modellen var beregnet til 27,5 % i bezlotoksumab-armen og 28,5 % i placebo-armen. Bezlotoksumab medførte en nedgang på 1,1 %-poeng i 180-dagers dødelighet pga nedgang i CDI-episoder.

Resultatet indikerer at bezlotoksumab er kostnadseffektivt for hele pasientpopulasjonen. Dette inkluderer pasienter med både høy og lav risiko for tilbakefall av CDI.

Godkjent indikasjon for bezlotoksumab er imidlertid avgrenset til pasienter med høy risiko for tilbakefall av CDI. Subgruppeanalyser viser at bezlotoksumab er mer kostnadseffektiv til pasienter med risikofaktorer for CDI enn for hele studiepopulasjonen i MODIFY I og II. Kliniske eksperter vurderer at pasienter som har hatt minst ett tilbakefall av CDI, og som har en eller flere risikofaktorer i tillegg, kan være aktuelle for forebygging med bezlotoksumab i norsk klinisk praksis. Bezlotoksumab er dominant i subgruppeanalyser for pasienter som hatt en eller flere CDI-episoder siste 6 måneder OG som har en risikofaktor i tillegg (enten alder  $\geq 65$  år, nedsatt immunforsvar eller alvorlig CDI). Det vil si at bezlotoksumab gir flere kvalitetsjusterte leveår (QALY) og lavere totale kostnader sammenlignet med placebo. Resultatene gjenspeiler at forebygging med bezlotoksumab reduserer CDI-tilbakefall og dermed dødelighet og sykehusinnleggelse.

#### 4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket er enig i MSDs forutsetninger for analysene og har ikke gjennomført egne hovedanalyser.

#### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- CDI-tilbakefallsrater for de ulike behandlingene
- Lengden på innleggelse ved CDI
- Døgnkostnad ved innleggelse pga CDI
- Dødelighet ved CDI-tilbakefall

I tillegg er legemiddelkostnaden for bezlotoksumab viktig for resultatene av analysen.

Dødeligheten ved CDI-tilbakefall er en viktig, men usikker parameter. Anslaget på denne parameteren ble hentet fra en observasjonsstudie, og denne studien rapporterte høyere dødelighet enn i MODIFY-I og II, se kapittel 3.4.1. Legemiddelverket har gjort en egen analyse for å se på robustheten av resultatene mht dødeligheten ved CDI-tilbakefall. I analysen har vi antatt at dødeligheten for pasientene er vesentlig lavere – både med og uten CDI-tilbakefall. Vi har dividert dødelighetsratene med 2,5 for å justere raten nærmere den dødeligheten som ble rapportert i MODIFY I og II etter 12 uker. Dette har vi gjort både for dødelighet med og uten CDI-tilbakefall, slik at den relative forskjellen mellom de to dødelighetsratene er den samme, men den absolutte forskjellen er mindre. Alle de andre forutsetningene er som i MSD sine hovedanalyser. Dette ga en IKER på ca. 200 000 kr per QALY for hele studiepopulasjonen, og at bezlotoksumab fortsatt er dominant for subgruppene med pasienter som hatt en eller flere CDI-episoder siste 6 måneder OG som har en risikofaktor i tillegg.



### **4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET**

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av bezlotoksumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I analysen for hele studiepopulasjonen er merkostnad for bezlotoksumab + standard antibiotika sammenlignet med placebo + standard antibiotika:

79 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

65 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP)

Subgruppeanalyser viser at bezlotoksumab er mer kostnadseffektiv til pasienter med høy risiko for CDI enn for hele studiepopulasjonen i MODIFY I og II. I subgruppeanalyser for pasienter som hatt en eller flere CDI-episoder siste 6 måneder OG som har en risikofaktor i tillegg, er resultatene at bezlotoksumab er dominant. Det vil si at bezlotoksumab gir flere kvalitetsjusterte leveår (QALY) og lavere totale kostnader sammenlignet med placebo.

*Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at bezlotoksumab er kostnadseffektiv forebygging av CDI-tilbakefall.*

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

### 5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Zinplava (bezlotoxumab) i de første fem årene er presentert i tabell 99. Dersom Zinplava (bezlotoxumab) ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 100.

Legemiddelverket har lagt følgende forutsetninger til grunn: Totalt antall pasienter med CDI er anslått til 3445 i år 2016. Dette er basert på informasjon fra MSD som har hentet registertall fra Danmark publisert i mai 2017. Da var det rapportert 3761 tilfeller av sykehuservervet CDI i 2016. Vi har justert med forholdet mellom folketallet i Norge og Danmark. Vi har brukte danske tall idet rapportering til det norske MSIS-registeret er mangelfull. Det antas videre at antallet vokser med 0,93 prosent hvert år framover, noe som tilsvarer antatt befolkningsvekst. Dette anslaget er på tilfeller av CDI oppstått i sykehus. Det innebærer at samlet antall tilfeller undervurderes fordi tilfeller utenfor sykehus ikke er inkludert. På den annen side er antall pasienter, som er det vi vil ha i våre beregninger, antagelig færre enn antall rapporterte tilfeller.

Kliniske eksperter vurderer at pasienter som har hatt minst ett tilbakefall av CDI etter standard antibiotikabehandling og som har en eller flere risikofaktorer i tillegg, kan være aktuelle for forebygging med bezlotoxumab. For å anslå *størrelsen* på denne pasientgruppen, vurderer vi at følgende subgruppe av gruppene som MSD har analysert, er nærmest gruppen som klinikerne peker på: Pasienter som er 65 år eller eldre OG som har hatt en eller flere CDI-episoder i de foregående 6 månedene. Denne gruppen utgjorde 17 % av totalgruppen i MODIFY I og II-studiene. Vi antar derfor at 17 % av det samlede antall CDI-pasienter vil få bezlotoxumab i år 5 dersom bezlotoxumab innføres. Det antas en gradvis innfasing fra år 1, der halvparten av den aktuelle subgruppen antas få bezlotoxumab i år 1, dvs år 2018. Anslaget på antall pasienter blir da som angitt i tabellene under.

*Tabell 9: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Zinplava (bezlotoxumab) over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt – av pasientene som er aktuelle for behandling.*

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zinplava (bezlotoxumab) + standard antibiotika	298	391	486	552	619
Kun standard antibiotika	298	211	122	61	0

Tabell 10: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Zinplava (bezlotoksumab) den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zinplava (bezlotoksumab) + standard antibiotika	0	0	0	0	0
Kun standard antibiotika	597	602	608	613	619

## 5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Basert på den helseøkonomiske analysen omtalt i kapittel 4, antas det følgende kostnader per pasient:

Tabell 11: Kostnader per pasient.

	For pasienter som får Zinplava + standard antibiotika	For pasienter som kun får standard antibiotika
Legemidlet Zinplava (bezlotoksumab) (inkl mva)	35 048	-
Andre kostnader	35 210	78 813
Samlede kostnader	70 258	78 813
<i>Legemiddelkostnadene for standard antibiotika er ikke tatt med da disse antas å være like i de to scenarioene.</i>		

Andre kostnader er i hovedsak knyttet til innleggelse på sykehus, se kapittel 4.1.3.

### 5.3 BUDSJETTVIRKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 12.

Tabell 12: Forventet budsjettvirkning av Zinplava (bezlotoxumab) ved aktuell indikasjon. Millioner kroner

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zinplava (bezlotoxumab) + standard antibiotika	44,5	44,1	43,7	43,6	43,5
Zinplava (bezlotoxumab) + standard antibiotika ikke anbefalt tatt i bruk	47,0	47,5	47,9	48,3	48,8
Budsjettvirkning av anbefaling	- 2,5	- 3,4	- 4,2	- 4,7	- 5,3

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Zinplava (bezlotoxumab) + standard antibiotika vil medføre en total årlig budsjettbesparelse på drøye 5 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret for sykehusene. Dersom en så kun på virkningen på legemiddelkostnadene, ville budsjettvirkningen bli en økning på 22 millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

---

Tilbakefall av *Clostridium difficile*-infeksjon (CDI) er alvorlig. CDI vil vanligvis gi mild og kortvarig diaré som forsvinner når antibiotikakuren avsluttes (4). I noen tilfeller kan CDI imidlertid gi kolitt med svært kraftig diaré med høy feber eller alvorlig pseudomembranøs kolitt som er forbundet med økt dødelighet.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Basert på hele studiepopulasjonen i MODIFY I og II, har Legemiddelverket beregnet at pasienter som får CDI-tilbakefall, har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7-8 QALY.

Bezlotoksumab har fått innvilget markedsføringstillatelse for det aktuelle bruksområdet og kravet om en dokumentert klinisk relevant effekt ansees som oppfylt. I to randomiserte, dobbeltblinde, multisenter, fase 3 studier (sammenslåtte data) viste bezlotoksumab (+ standard antibiotika) en statistisk signifikant reduksjon på 10 %-poeng i tilbakefall av CDI i løpet av 12 uker sammenlignet med placebo (+ standard antibiotika). Det var 17 % i bezlotoksumab-gruppen og 27 % i placebo-gruppen som fikk CDI-tilbakefall.

Modellen som er brukt i de helseøkonomiske analysene vurderes som relevant. Bezlotoksumab er godkjent til pasienter med høy risiko for tilbakefall av CDI. Kliniske eksperter vurderer at pasienter som har hatt minst ett tilbakefall av CDI, og som har en eller flere risikofaktorer i tillegg, kan være aktuelle for forebygging med bezlotoksumab i norsk klinisk praksis. For disse pasientene er resultatet av analysene at bezlotoksumab gir flere kvalitetsjusterte leveår (QALY) og lavere totale kostnader sammenlignet med placebo. Det vil si at bezlotoksumab er dominant og dermed kostnadseffektiv forebygging av CDI-tilbakefall. Dette skyldes reduksjon i CDI-relatert dødelighet og sykehusinnleggelser.

Legemiddelverket vurderer at CDI-tilbakefall er alvorlig, at bezlotoksumab har klinisk relevant effekt og at forebygging av CDI-tilbakefall med bezlotoksumab er kostnadseffektivt gitt alvorlighetsgraden og usikkerheten i analysene.

Statens legemiddelverk, 03-11-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)  
enhetsleder

Morten Aaserud

Morten Søndena

Kirsti Hjelme

## REFERANSER

---

1. Poutanen SM, Simor AE. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *CMAJ*. 2004;171(1):51-8.
2. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus - Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus. 2013.
3. Folkehelseinstituttet. Isoleringsveilederen - Bruk av isolering av pasienter for å forebygge smittespredning i helseinstitusjoner. 2004.
4. Folkehelseinstituttet. Clostridium difficile-infeksjon - veileder for helsepersonell. Smittevernveilederen2015.
5. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1769-75.
6. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent Clostridium difficile infection? *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 6:21-7.
7. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372(9):825-34.
8. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea. *Lancet*. 2001;357(9251):189-93.
9. Folkehelseinstituttet. Meldingssystemet for smittsomme sykdommer 2017 [Available from: <http://www.msis.no/>].
10. HAIBA (Hospital Acquired Infections dataBAseN) [Available from: [http://www.esundhed.dk/sundhedskvalitet/HAIBA/Sider/haiba\\_rapport.aspx](http://www.esundhed.dk/sundhedskvalitet/HAIBA/Sider/haiba_rapport.aspx)].
11. Preparatomtale - Zinplava: Statens legemiddelverk; 2017 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004136/WC500222641.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004136/WC500222641.pdf)].
12. Metodevarsel: Fekal-transplantasjon i behandling av mage-tarmsykdommer: Folkehelseinstituttet; 2016 [Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/mednytt/mage-og-tarm/fekal-transplantasjon-i-behandling-av-mage-tarmsykdommer>].
13. Zinplava - European Public Assessment Report: European Medicines Agency; 2016 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004136/WC500222643.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004136/WC500222643.pdf)].
14. Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg MD, Dubberke ER. Recurrent Clostridium difficile infection is associated with increased mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(2):164-70.
15. Statistisk Sentralbyrå. Dødelighetstabell 2015 [Available from: [www.ssb.no](http://www.ssb.no)].
16. Halabi WJ, Nguyen VQ, Carmichael JC, Pigazzi A, Stamos MJ, Mills S. Clostridium difficile colitis in the United States: a decade of trends, outcomes, risk factors for colectomy, and mortality after colectomy. *J Am Coll Surg*. 2013;217(5):802-12.
17. Bartsch SM, Umscheid CA, Fishman N, Lee BY. Is fidaxomicin worth the cost? An economic analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;57(4):555-61.
18. Shupo F, Dorey J, Aballéa S, McGarry T, Odeyemi I, Toumi M. PIN75 Health-Related Quality of Life of Clostridium Difficile Infection: A Methodological Contribution to Direct Utility Elicitation by TTO2012. A399 p.

19. Konijeti GG, Sauk J, Shrimel MG, Gupta M, Ananthakrishnan AN. Cost-effectiveness of competing strategies for management of recurrent *Clostridium difficile* infection: a decision analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58(11):1507-14.
20. Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser Statens legemiddelverk; 2012  
[Available from:  
<https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Refusjonssøknad/Retningslinjer%20per%201%20mars%202012.pdf>.
21. Nordling S, Anttila VJ, Noren T, Cockburn E. The Burden of *Clostridium Difficile* (CDI) Infection in Hospitals, in Denmark, Finland, Norway And Sweden. *Value Health*. 2014;17(7):A670.
22. Andersen BM. Manglende kontroll av sykehusinfeksjoner. *Sykepleien*. 2013;101(7):49-50.
23. Ghantaji SS, Sail K, Lairson DR, DuPont HL, Garey KW. Economic healthcare costs of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2010;74(4):309-18.
24. Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering  
[Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>.

## APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens standard behandling med antibiotika ved CDI.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Vi har gjort beregningene for hele studiepopulasjonen i MODIFY-studiene.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart for pasientgruppen. Vi benevner alderen A. Alder er satt til 63 år som i MODIFY-studiene.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY<sub>SA</sub>. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>6</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)<sup>7</sup> og Burström et al (2001)<sup>8</sup>. Tabell 14 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for pasientgruppen beregnes. Behandling med bezlotoksumab er forebyggende, det forebygger CDI-tilbakefall. Da har MSD beregnet prognosen for de pasientene i modellen som får CDI-tilbakefall, og ikke for hele pasientgruppen som får behandling. Dette er i tråd med Prioriteringsmeldingen<sup>9</sup>. Prognosene beregnes (udiskontert) med dagens standardbehandling. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen. Vi benevner dette P<sub>A</sub>.

I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «symptomfri» livskvalitetsvekt 1,0 for en gjennomsnittlig 63 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 63-åring

---

<sup>6</sup> SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

<sup>7</sup> Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

<sup>8</sup> Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

<sup>9</sup> Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering [Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>]



lavere – den er 0,8 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0,8/1,0.

4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

5)  $APT = QALY_{SA} - P_A$

6) Det relative prognosetapet (RPT) er gitt ved  $RPT = APT / QALY_{SA}$

Tabell 13: Beregnet alvorlighetsgrad for hele studiepopulasjonen i MODIFY I og II

Alder (år)	A	63 år
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	16,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	$P_A$	11,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert multiplikativt med faktoren 0,8/1,0	$P^*_A$	9,4
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	7,4
Mistet som følge av sykdom i % av forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (relativt prognosetap)	RPT	44 %

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 7,4 QALY.

### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

**Feil! Fant ikke referanseskilden.** viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)<sup>10</sup>.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

---

<sup>10</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 14: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkningen.

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	68,6	0,89	36	37,5	0,85	72	10,9	0,8
1	67,9	0,89	37	36,7	0,85	73	10,3	0,8
2	67,0	0,89	38	35,8	0,85	74	9,7	0,76
3	66,1	0,89	39	35,0	0,85	75	9,2	0,76
4	65,2	0,89	40	34,2	0,85	76	8,6	0,76
5	64,3	0,89	41	33,4	0,85	77	8,1	0,76
6	63,4	0,89	42	32,5	0,85	78	7,6	0,76
7	62,6	0,89	43	31,7	0,85	79	7,1	0,76
8	61,7	0,89	44	30,9	0,85	80	6,6	0,76
9	60,8	0,89	45	30,1	0,82	81	6,1	0,76
10	59,9	0,89	46	29,3	0,82	82	5,7	0,76
11	59,0	0,89	47	28,5	0,82	83	5,2	0,76
12	58,1	0,89	48	27,8	0,82	84	4,8	0,76
13	57,2	0,89	49	27,0	0,82	85	4,4	0,76
14	56,4	0,89	50	26,2	0,82	86	4,0	0,76
15	55,5	0,89	51	25,4	0,82	87	3,7	0,76
16	54,6	0,89	52	24,7	0,82	88	3,4	0,76
17	53,7	0,89	53	23,9	0,82	89	3,1	0,72
18	52,8	0,89	54	23,2	0,82	90	2,8	0,72
19	52,0	0,89	55	22,4	0,8	91	2,5	0,72
20	51,1	0,89	56	21,7	0,8	92	2,3	0,72
21	50,2	0,87	57	20,9	0,8	93	2,1	0,72
22	49,4	0,87	58	20,2	0,8	94	1,9	0,72
23	48,5	0,87	59	19,5	0,8	95	1,7	0,72
24	47,7	0,87	60	18,8	0,8	96	1,6	0,72
25	46,8	0,87	61	18,1	0,8	97	1,4	0,72
26	46,0	0,87	62	17,4	0,8	98	1,3	0,72
27	45,1	0,87	63	16,8	0,8	99	1,2	0,72
28	44,3	0,87	64	16,1	0,8	100	1,1	0,72
29	43,4	0,87	65	15,4	0,8	101	0,9	0,72
30	42,6	0,87	66	14,7	0,8	102	0,8	0,72
31	41,7	0,87	67	14,1	0,8	103	0,8	0,72
32	40,9	0,87	68	13,4	0,8	104	0,7	0,72
33	40,0	0,87	69	12,8	0,8	105	0,4	0,72
34	39,2	0,87	70	12,2	0,8			
35	38,3	0,85	71	11,5	0,8			

## APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

---



Drammen, 31. oktober 2017

**VEDLEGG 1 til søknad om hurtig metodevurdering av Zinplava® (bezlotoksumab).  
Oppdrag ID 2016-050: «Bezlotoxumab (Zinplava) - Behandling ved vedvarende clostridium  
difficile infeksjon».**

MSD takker for en grundig rapport og god dialog med Legemiddelverket underveis i prosessen.

Legemiddelverket estimerer om lag 600 pasienter som aktuelle for behandling med Zinplava i år 5, og at behandlingen vil gi sykehusene besparelser på nærmere 5 millioner kroner. Zinplava er et antistoff som beskytter mot tilbakefall av sykdom.

Bruk av Zinplava i norske sykehus vil føre til:

- Frigjorte sengeplasser og isolatkapasitet
- Redusert antibiotikabruk
- Lavere kostnader (færre kostbare liggedøgn på isolat)
- Gi beskyttelse til pasienter mot tilbakefall av den alvorlige sykdommen *Clostridium difficile* infeksjon

Dagens forskrivningspraksis er restriktiv og knyttet opp mot et sterkt kostnadsfokus på avdelingsbudsjett. MSD har fått tilbakemelding fra klinikere at forskrivning av Zinplava vil være begrenset da legemiddelkostnaden vil være utfordrende for avdelingsbudsjettet.

For å oppnå kostnadsbesparelsene Zinplava gir, må produktet tas i bruk.

MSD håper denne HTA-prosessen med et positivt vedtak av Beslutningsforum kan stimulere til bruk. En mulig ISF-finansiering vil kunne hjelpe sykehusene håndtere legemiddelkostnaden og vi håper dette kan komme på plass snarest for å sikre pasientene lik tilgang til behandling over hele landet.

Med vennlig hilsen  
MSD (Norge) AS

Karen Irgens  
Market Access