

Refusjonsrapport

Etoricoksib (Arcoxia) til behandling av artrose, revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom).

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

24-08-2012

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representerer en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18).

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Symptomatisk behandling av artrose (OA), revmatoid artritt (RA), Bekhterevs sykdom, og ved smerte og tegn på inflammasjon assosiert med akutt urinsyregikt. Korttidsbehandling av moderat smerte etter operativt inngrep i forbindelse med tannekstraksjon. Beslutningen om å forskrive en selektiv COX-2-hemmer skal bygge på en vurdering av den enkelte pasients samlede risiko.

Bakgrunn:

Arcoxia (etorikoksib) er en COX-2 hemmer som tilhører gruppen ikke steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID). Mens den analgetiske og antiinflammatoriske effekt av coksiber og de tradisjonelle NSAID antas som relativ lik, er bivirkningsprofil forskjellig. COX-2 hemmer (coksiber) ser ut til å ha lavere gastrointestinal toksisitet enn tradisjonelle NSAID, men høyere risiko for kardiovaskulære bivirkninger. Resultater fra tre randomiserte, kontrollerte kliniske studier med Etorikoksib vs. Diklofenak + PPI i MEDAL programmet viser at det var ingen signifikant forskjell i insidensen av kardiovaskulære bivirkninger ved behandling med Arcoxia sammenlignet med Diklofenak. Forekomst av gastrointestinale bivirkninger i Arcoxia gruppen var ikke signifikant forskjellig fra gruppen behandlet med Diklofenak + Omeprazol/Esomeprazol.

Det søkes om refusjonsberettiget bruk til behandling av artrose, revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt hos pasienter med høy risiko for å utvikle gastrointestinale bivirkninger. Søknaden bygger på utført kostnadsminimeringsanalyse hvor det antas effektivitet mellom Arcoxia og kombinasjonsbehandling med Modifenac og Omeprazol/Esomeprazol. Det gjøres en sammenligning av behandlingstkostnader, avgrenset til legemiddelkostnader, for ekvivalente doser av Diklofenak + PPI, Vimovo (Naproxen + Esomeprazol) og Arcoxia. Resultatet viser at Arcoxia er rimeligere og dermed kostnadseffektivt sammenlignet med valgt komparatorbehandling av artrose pasienter. Sensitivitetsanalyser viser at resultater er stabile for endringer i andel pasienter som får PPI. Ved behandling av revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt er kostnader tilnærmet like med Diklofenak + PPI eller med Vimovo, men beregninger er mer sensitive for endringer. Disse pasienter bruker høyere doser av Arcoxia med høyere legemiddelkostnader, og forskjellen i pris mot valgt komparatorbehandling blir dermed mindre. Søkeren antar at Arcoxia pasienter ikke har behov for kombinasjonsbehandling med PPI på grunn av økt GI tolerabilitet for COX-2 hemmere sammenlignet med de

tradisjonelle NSAID. I MEDAL studier var det opptil 40 % av inkluderte pasienter som brukte PPI. Legemiddelverket antar at bruken av Arcoxia hos den omsøkte pasientgruppen ikke vil eliminere behov for tilleggsbehandling med PPI, men det er vanskelig å anslå andelen av pasienter per i dag. Det er vist at samtidig bruk av PPI med coksiber øker GI tolerabilitet og dermed kan ha betydning for etterlevelse.

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med Etorikoksib (Arcoxia) er kostnadseffektiv sammenlignet med kombinasjonsbehandling med Diklofenak og PPI eller med Vimovo hos pasienter med risiko for å utvikle gastrointestinale bivirkninger assosiert med bruk av tradisjonelle NSAID. Beregninger i analysen er utført med dagens priser på komparator legemidler og forutsetter ny revurdert pris for Arcoxia. Eventuelle fremtidige prisendringer vil påvirke kostnadseffektivitetsforhold som er basert på pris.

Arcoxia oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon til symptomatisk behandling av artrose (OA), revmatoid artritt (RA), Bekhterevs sykdom. Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er Arcoxia (Etorikoksib) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften § 2.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at Etorikoksib (Arcoxia) innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 15. september 2012 med følgende refusjonsinformasjon:

Refusjonsberettiget bruk:

Alvorlig og symptomgivende hofte- eller kneleddartrose. Revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt. Kroniske smerter med betydelig redusert livskvalitet og funksjonsevne. Palliativ behandling i livets slutfase. Kun til pasienter med risiko for å utvikle gastriske sår og/eller duodenalsår assosiert med bruk av ikke steroider antiinflammatoriske legemidler (NSAID), og der behandling med andre NSAID ikke antas å være tilstrekkelig.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
71	Kroniske sterke smerter	111	71	Kroniske sterke smerter	111
90	Palliativ behandling i livets slutfase	136	90	Palliative behandling i livets slutfase	136
L88	Reumatoid artritt/reumatisk sykdom		M05	Seropositiv reumatoid artritt	
L89	Hofteleddartrose		M06	Annen reumatoid artritt	
L90	Kneleddartrose		M16	Hofteleddartrose	
L91	Polyartrose INA		M17	Kneleddartrose	
			M45	Ankyloserende spondylitt	

Vilkår:

111 Smerteanalyse skal være utført, og dokumenteres i journal. Det skal brukes et validert verktøy for diagnostikk, vurdering av smertegrad og evaluering av effekt av legemiddeltiltak.

136 Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM	7
1.1.1 <i>Artrose</i>	7
1.1.2 <i>Revmatoid artritt</i>	7
1.1.3 <i>Ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom)</i>	7
1.2 BEHANDLING	8
1.2.1 <i>Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID)</i>	8
1.2.2 <i>Behandling med Etorikoksib (Arcoxia)</i>	9
1.3 BEHANDLING MED KOMPARATOR (DIKLOFENAK/MODIFENAC).....	10
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ETORIKOKSIB (ARCOXIA)	10
2.1 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV KLINISK DOKUMENTASJON FRA MEDAL PROGRAMMET	12
2.1.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	12
2.1.2 <i>Oppsummering</i>	13
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ETORIKOKSIB (ARCOXIA)	14
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	14
3.1.1 <i>Analyseperspektiv og tidshorison</i>	14
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	14
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	14
3.1.4 <i>Komparator</i>	14
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	15
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	16
3.2 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	18
3.2.1 <i>OA analysen</i>	18
3.2.2 <i>RA og AS analysene</i>	18
3.3 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	19
3.4 OPPSUMMERING	21
4 DISKUSJON	21
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDEFORSKRIFTEN	21
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	22
6 KONKLUSJON	24
REFERANSER	26

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: MSD Norge AS

Preparat: Arcoxia

Virkestoff: Etorikoksib

Indikasjon:

Symptomatisk behandling av artrose (OA), revmatoid artritt (RA), Bekhterevs sykdom, og ved smerte og tegn på inflammasjon assosiert med akutt urinsyregikt. Korttidsbehandling av moderat smerte etter operativt inngrep i forbindelse med tannekstraksjon. Beslutningen om å forskrive en selektiv COX-2-hemmer skal bygge på en vurdering av den enkelte pasients samlede risiko.

Søkt bruksområde: Symptomatisk behandling av artrose (OA), revmatoid artritt (RA), Bekhterevs sykdom, kroniske sterke smerter med betydelig redusert livskvalitet og funksjonsevne. Til behandling og forebygging hos pasienter med risiko for å utvikle gastriske bivirkninger assosiert med bruk av tradisjonelle NSAID. Palliativ behandling i livets slutfase.

ATC-nr: M01AH05

Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	21-12-2011
	Saksbehandling startet:	29-12-2011
	Opphold i saksbehandlingen:	67 dager
	Vedtatt fattet:	24-08-2012
	Saksbehandlingstid:	173 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Underliggende helseproblem

Godkjent bruksområde for Arcoxia er symptomatisk behandling av artrose (OA), revmatoid artritt (RA) og ankyloserende spondylitt samt ved akutt nyresyregikt. Beslutningen om å forskrive en selektiv COX-2 hemmer skal bygge på en vurdering av den enkelte pasients samlede risiko.

1.1.1 Artrose

Artrose (1) er en degenerativ tilstand som innebærer svikt av leddfunksjonen. Symptomer og tegn på artrose varierer fra ledd til ledd, men domineres av smerter, hevelse og tap av bevegelighet og kraft. Plagene opptrer oftest i hånd, hofta og kne. Mekaniske forhold som overvekt og tungt fysisk arbeid forklarer noe av patogenesen, men ikke-mekaniske årsaksfaktorer har også betydning. Diagnosen stilles ved anamnese, klinisk undersøkelse og røntgenundersøkelse. Graden av røntgenforandringer sier imidlertid lite om hvor mye plager pasienten har. Tilstanden er vanligst hos kvinner, og prevalensen øker med alder (2). Alvorlig og symptomgivende hofta- og kneleddsartrose er inkludert i blåreseptordningen.

1.1.2 Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en kronisk inflammatorisk sykdom, ledsaget av smerte, hevelse og stivhet i ledd. Inflammasjonen angriper som oftest hinner i leddkapsel og seneskjede, men kan også angripe bindevev i indre organer, for eksempel i hjerte og blodårer. Karakteristisk for sykdommen er symmetrisk leddbetennelse. Det begynner som regel i de små leddene i hendene og føttene, men etter hvert kan symptomene også komme fra større ledd. Generell tretthetsfølelse er vanlig. I tidlige faser av sykdommen vil grad av inflammasjon i vesentlig grad være bestemmende for leddsymptomer og funksjonsproblemer, i senere faser vil også ledd-destruksjoner være viktig. Det er påvist økt kardiovaskulær morbiditet og mortalitet ved revmatoid artritt. Prevalensen av revmatoid artritt i befolkningen ligger på omkring 0,5 %, og det er flere kvinner enn menn som har denne sykdommen (3).

1.1.3 Ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom)

Ankyloserende spondylitt er en inflammatorisk sykdom som fortrinnsvis angriper ledd i bekkenet, ryggen og brystkassen (4). Kjeveledd, skuldre, hofter og knær kan også angripes. Mange får betennelser i senefester. Mest vanlig symptom er rygg smerter. Som regel varer smertene lengre enn tre måneder om gangen, og er kroniske og tilbakevendende. Typisk er smerten verst når man er i ro (f. eks. om natten) og bedre når man er i bevegelse. Andre symptomer og komplikasjoner kan være tretthet og utmattelse, regnbuehinnebetennelse, stivning i ryggstøtten og brystkassen og hjertekomplikasjoner. Forekomsten av Bekhterevs sykdom (3) er antatt å ligge på mellom 0,1 % og ca. 1 %, og det er flest menn som rammes. I en studie av befolkningen i Tromsø, fant man en punktprevalens på 0,4 %.

Legemiddelverket mener at indikasjonen alvorlig og symptomgivende hofte- og kneleddsartrose, reumatoid artritt og ankyloserende spondylitt tilfredsstillende legemiddelforskriftens krav til alvorlighet av sykdommen for forhåndsgodkjent refusjon.

1.2 Behandling

Behandling av symptomatisk artrose inkluderer trening, vektreduksjon, hjelpemidler (støtteskinne, stikk) og analgetika (1). Hvis disse tiltakene ikke er tilstrekkelige, vurderes kirurgi med kunstig ledd. Vi mangler legemidler som bremser eller reverserer bruskegenerasjonen ved artrose. Medikamentell behandling handler derfor om symptomlindring. Aktuelle legemidler er paracetamol, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) og eventuelt opiat. NSAID har muligens litt bedre smertestillende effekt, men på grunn av gunstige bivirkningsprofil anbefales paracetamol som førstevalg med tillegg av NSAID når effekten av paracetamol (opptil 4 g daglig) er utilstrekkelig.

Ved revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt brukes NSAID, paracetamol og eventuelt glukokortikoider for å redusere smerter, stivhet og andre subjektive symptomer. Samtidig er tidlig igangsetting med sykdomsmodifiserende behandling viktig for å hindre eller bremse sykdomsutvikling. Denne gruppen omfatter konvensjonelle DMARD og biologiske legemidler.

Tilstandene er kroniske, og det er behov for gjentatt behandling over en langvarig periode. Legemiddelverket mener at legemiddelforskriftens krav til langvarighet av behandlingen er oppfylt.

1.2.1 Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID)

NSAID har antiinflammatorisk, analgetisk og febernedsettende effekt. Ved revmatiske sykdommer har NSAID symptomdempende effekt, men ingen sykdomsmodifiserende virkning. Den viktigste virkningsmekanismen synes å være hemming av prostaglandin syntesen via blokkering av enzymet syklooksygenase (COX). COX finnes i to former: COX-1, som er til stede i mange celler og vev, og COX-2, som indueres ved inflammasjon. Tradisjonelle NSAID hemmer både COX-1 og COX-2.

De ulike NSAID har lignende analgetisk og antiinflammatorisk effekt, men forskjellig bivirkningsprofil. Potensielt alvorlige gastrointestinale, kardiovaskulære og renale bivirkninger er knyttet til bruken av NSAID.

På grunn av mulige bivirkninger bør man tilstrebe intermitterende bruk i lavest mulig dose. Kontinuerlig langtidsbruk bør unngås.

Risikofaktorer for utvikling av NSAID-relaterte gastrointestinale (GI) komplikasjoner øker med alder, samtidig bruk av antikoagulanter, kortikosteroider, andre NSAID, inkludert

lavdose acetylsalisylsyre, kardiovaskulær sykdom og en anamnese med gastrisk sår og/eller duodenalsår. Risikoen for gastrointestinale bivirkninger kan reduseres ved samtidig bruk av protonpumpehemmer (PPI) eller misoprostol. COX-2 hemmere (koksiber) påvirker i liten grad COX-1 enzymet og derfor er risiko for sår i mage-tarm slimhinner betydelig redusert.

Kardiovaskulære bivirkninger og refusjonsstatus for COX-2 hemmere

Det har vært mye fokus på om bruk av Cox-2-hemmere i behandlingen av RA og OA kan øke risiko for hjertekarsykdom, særlig hjerteinfarkt og slag. I forbindelse med påvist økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger ved rofecoksib i forhold til placebo ble legemiddelet Vioxx trukket fra verdensmarkedet 30. september 2004. Grunnet mangelfull datagrunnlag var det ikke mulig å fastslå den gangen den eksakte risikoen for hvert legemiddel i forhold til placebo eller til alternative NSAID legemidler. Samlet sett var det usikkert om cox-2-hemmere enkeltvis eller som gruppe gir økt risiko for hjertekarsykdom sammenliknet med NSAID som gruppe eller enkeltvis. Legemiddelverket besluttet da å fjerne alle COX-2 hemmere, inkludert Arcoxia fra refusjonslisten fra 1. mai 2005. Legemiddelverket begrunnet sitt vedtak med at kostnader for behandling med celekoksib og etorikoksib ikke lenger stod i et rimelig forhold til legemiddeleenes behandlingmessig verdi, pga. faren for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger.

Nye data fra langtidsoppfølgingsstudier med koksiber har bidratt til økt kunnskap om sikkerhetsprofil. Kliniske studier bekrefter at legemiddelgruppen selektive COX-2-hemmere er assosiert med en risiko for trombotiske hendelser (spesielt hjerteinfarkt og slag) i forhold til placebo og noen NSAID. Fordi kardiovaskulær risiko ved bruk av etorikoksib og celekoksib kan øke med dose og behandlingsvarighet, skal kortest mulig behandlingsvarighet og laveste effektive døgndose benyttes.

En systematisk oversikt basert på 51 observasjonsstudier utført i vanlig klinisk setting (30 Case-Control studier og 21 kohort studier) konkluderte med at sannsynlighet for utvikling av hjerte-kar-bivirkninger er høyere for både etorikoksib og celekoksib enn for Naproxen og Ibuprofen, men det er samtidig vist at også de tradisjonelle NSAID øker risiko for kardiovaskulære bivirkninger. Risiko for kardiovaskulære bivirkninger av de tradisjonelle NSAID er størst med Diklofenak og lavest for Naproxen (5).

Langtidsstudier med etorikoksib vs. Diklofenak i MEDAL programmet tyder på at risiko for kardiovaskulære bivirkninger er sammenlignbar. Tilsvarende tendens er vist i studier med celekoksib vs. Naproxen og Diklofenak. Disse nye data bekrefter at for pasienter som har lav risiko for hjertekarsykdom, men høy risiko for magesårskomplikasjoner er cox-2-hemmere ett av flere aktuelle behandlingsalternativer.

1.2.2 Behandling med Etorikoksib (Arcoxia)

Etorikoksib (Arcoxia) tilhører gruppen koksiber (selektive COX-2 hemmer). Legemidler i den gruppen ble utviklet som alternativ til tradisjonelle NSAID med lavere risiko for

gastrointestinale bivirkninger. Arcoxia er indisert for symptomatisk behandling av artrose (OA), revmatoid artritt (RA), Bekhterevs sykdom, og ved smerte og tegn på inflammasjon assosiert med akutt urinsyregikt. I refusjonssøknaden er indikasjonen avgrenset til symptomatisk behandling av artrose, revmatoid artritt (RA), Bekhterevs sykdom, kroniske sterke smerter med betydelig redusert livskvalitet og funksjonsevne hos pasienter med risiko for å utvikle gastriske bivirkninger assosiert med bruk av tradisjonelle NASID. Arcoxia finnes i tablett form i styrker 30, 60 og 90 mg per tablett. Doseringen er 1 tablett en gang daglig uavhengig av mat inntak. På grunn av risiko for bivirkninger anbefales intermitterende bruk i lavest mulig dose. Arcoxia har per i dag refusjon kun for palliativ behandling ved livets slutfase.

Bivirkninger

MEDAL program med over 17 000 pasienter var designet for å evaluere kardiovaskulær sikkerhet hos pasienter med artrose og revmatoid artritt. Sikkerheten til etorikoksib er evaluert hos 7152 personer i kliniske studier hvorav 4600 pasienter med artrose, revmatoid artritt, kroniske smerter i korsryggen eller Bekhterevs sykdom. De mest vanlige bivirkninger ($\leq 1/100 < 1/10$) var: ødem/væskeretensjon, hodepine, svimmelhet, influensa lignende symptomer, palpitasjoner, hypertensjon, gastrointestinale lidelser. Etorikoksib kan være assosiert med hyppigere og mer alvorlig hypertensjon enn andre NSAID og selektive COX-2-hemmere, spesielt ved høye doser. Andre mindre vanlige kardiovaskulære bivirkninger ($< 1/1000$) er atrieflimmer, kongestiv hjertesvikt, hjerteinfarkt og angina pectoris.

1.3 Behandling med komparator (Diklofenak/Modifenac)

Søkeren har i sin søknad valgt Modifenac som hoved komparator for Arcoxia. Modifenac kapsler er en spesiell formulering av Diklofenak som består av enterooppløselige pellets og depotpellets. Dette gir både hurtig innsettende effekt og langvarig effekt. Modifenac skal tas 1-2 ganger daglig. Vanligvis brukes dosering 75 mg x 2.

Legemiddelverket har bedt om en tilleggsanalyse hvor kostnader av behandlingen med Arcoxia sammenlignes med andre orale formuleringer av Diklofenak, ikke avgrenset til Modifenac. Dette fordi Modifenac utgjør en mindre andel av den totale omsetningen (NOK) for legemidler med Diklofenak (10 %). I tillegg har vi bedt om sammenligning av pris med Vimovo (Naproxen + Esomeprazol). Dette fordi Diklofenak og Naproxen har per i dag største andeler av markedet for relevant populasjon.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ETORIKOKSIB (ARCOXIA)

Usikkerhet knyttet til bivirkningsprofil av etorikoksib var årsaken til at legemiddelet ble tatt av generell refusjon i 2005. Oppdaterte data for sikkerhetsprofil av Arcoxia bygger på resultater fra MEDAL «*Multinational Etoricoksib and Diclofenac Arthritis Long-term*

Program». MEDAL programmet var et prospektivt designet studieprogram for å vurdere kardiovaskulær sikkerhet av Etorikoksib i tre studier MEDAL, EDGE II og EDGE. Til sammen 34 701 pasienter ble inkludert i studiene hvorav 17 412 pasienter i etorikoksib gruppen. Inkluderte pasientene hadde OA eller RA og ble behandlet i gjennomsnittlig 18 måneder (maksimum 42,3 måneder, median 16,3 måneder). Ca. 12 800 av pasientene fikk behandling i mer enn 24 måneder. Pasienter som nylig hadde hatt hjerteinfarkt, fått koronararterie bypass eller hadde hatt perkutan koronar intervensjon de siste 6 månedene før studiestart ble ekskludert. Det var tillatt å bruke PPI eller acetylsalisylsyre ved behov.

MEDAL studien var en kardiovaskulær endepunkts studie med 23 505 pasienter (17 804 OA pasienter og 5700 RA pasienter). De første 4 333 pasienter med artrose og alle revmatoid artritt pasienter i MEDAL studien fikk Etorikoksib 90 mg daglig eller Diklofenak 150 mg daglig (2x75 mg). Påfølgende pasienter i MEDAL studien fikk 60 mg Etorikoksib daglig eller 150 mg Diklofenak daglig (2x75 mg). Pasientene ble behandlet i gjennomsnitt for 20,4 måneder (maksimum 42,3 måneder, median 21,3 måneder). I denne studien ble bare alvorlige bivirkninger og seponering pga. bivirkninger registrert (6).

EDGE og EDGE II (*Etorikoksib vs. Diklofenak Gastrintestinal Tolerability and Effectiveness study*) studiene hadde som hensikt å sammenligne gastrointestinal tolerabilitet av etorikoksib og Modifenac + PPI hos pasienter diagnostisert med artrose (EDGE) eller revmatoid artritt (EDGE II). Studiene hadde lik design for å kombinere resultater i en samlet analyse. I EDGE studien deltok 7111 OA pasienter som ble behandlet med 90 mg Etorikoksib daglig eller Diklofenak 150 mg daglig. Gjennomsnittlig behandlingstid var 9,1 måneder (maksimum 16,6 måneder, median 11,4 måneder) (7, 8). I EDGE II studien deltok 4086 RA pasienter som ble behandlet med Etorikoksib 90 mg eller Diklofenak 150 mg daglig i gjennomsnitt 19,2 måneder (8).

Endepunkt i MEDAL programmet

- Primærendepunkt var definert som forekomst av trombotiske hendelser og var sammensatt av følgende: hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, hjertestans, trombolytisk slag, cerebrovaskulær trombose, perifer venetrombose, lungeemboli, perifer arterietrombose, uventet død.
- Sekundære endepunkter var definert som: bekreftet trombotisk hendelse, bekreftet alvorlig arterietrombolytisk hendelse, bekreftet *Antiplatelet Trialist Collaboration* (APTC) kombinert endepunkt basert på sammenslåtte resultater fra MEDAL program og MEDAL studien alene.
- Andre endepunkter:
Alvorlige kardiovaskulære hendelser, gastrointestinale reaksjoner, behandlingsbrudd pga. predefinert bivirkninger (hypertensjon, ødemer, nedsatt nyrefunksjon, GI- reaksjoner og lever bivirkninger. GI tolerabilitet var primært vurdert som insidensrate av seponering pga. GI reaksjoner.

Resultater

Kardiovaskulær sikkerhet

Hyppigheten av bekreftede alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (kardiale, cerebrovaskulær og perifere vaskulære hendelser) var sammenlignbare for Etorikoksib og Diklofenak. MEDAL-programmet viste at *Hazard ratio* for kardiovaskulære bivirkninger med Etorikoksib ligger på samme nivå som for Diklofenak (HR=0.95, 95 % CI:0.81 til 1.11). Resultater var konsistente på tvers av flere sub-grupper med ulike baseline risiko for hjertekar bivirkninger. Den relative risikoen for bekreftede alvorlige trombotiske bivirkninger var sammenlignbar uavhengig av dosen av Etorikoksib (60 mg og 90 mg) med Diklofenak 150 mg. Flere pasienter i Etorikoksib gruppen avsluttet behandlingen pga. hypertensjon og ødem. Forskjell i kardiovaskulær mortalitet og total mortalitet mellom pasienter i Etorikoksib og Diklofenak gruppene var ikke signifikant.

Gastrointestinale bivirkninger

Det var rapportert om færre gastrointestinale bivirkninger i gruppen behandlet med Arcoxia (60 og 90 mg, OA og RA pooled) enn i Diklofenak 150 mg gruppen (HR 0,69, 95 % KI 0,57-0,83, p=0,0001). Dette skyldes færre ukompliserte GI hendelser i Arcoxia gruppen vs. Diklofenak (0,57, 0,45-0,74; p <0,0001). Forskjellen i antall kompliserte hendelser var ikke signifikant (0,91, 0,67-1,24; p=0,561) (6). Dette kan tyde på at Arcoxia har noe bedre tolerabilitet enn Diklofenak + PPI fordi færre pasienter avbrøt behandling pga. GI reaksjoner, men at det må fortsatt utvises forsiktighet hos risikopasienter. Pasienter i Arcoxia gruppen brukte PPI ved behov.

2.1 Legemiddelverkets vurdering av klinisk dokumentasjon fra MEDAL programmet

2.1.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Studiepopulasjonen i MEDAL programmet omfatter pasienter med artrose, revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt. Pasientene i MEDAL programmet brukte PPI hvis de i forkant var definert med risiko for gastrointestinale bivirkninger. Pasienter med kardiovaskulær risiko brukte lavdose Aspirin. Dette for å simulere behandling i vanlig klinisk praksis. Studiepopulasjonen sammenfaller i stor grad med omsøkt pasientgruppe. Det søkes om refusjon til pasientgruppe avgrenset til de med risiko for GI bivirkninger.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

I Medal studien og i EDGE og EDGE II studiene er Arcoxia sammenlignet med Modifenac. Begge legemidler brukes i behandlingen av omsøkt pasientgruppe. Dosering i studiene tilsvarer anbefalt dosering for relevante indikasjoner. Alle pasienter i Modifenac gruppen ble gitt PPI (Omeprazol/esomeprazol). Totalt om lag 40 % av studiepopulasjonen har brukt PPI, inkludert Arcoxia pasienter. Dette gjenspeiler sannsynligvis klinisk praksis siden det er vist at samtidig bruk av PPI med NSAID legemidler øker GI tolerabilitet hos

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

pasienter i risikogruppen. I analysen, i base-case, antas at Arcoxia pasienter ikke har behov for PPI i behandlingsperioden.

Komparator i forhold til klinisk praksis

MEDAL studiene er gjennomført med Modifenac som komparator. På det norske markedet utgjør Modifenac kun 10 % av den totale omsetningen for legemidler med virkestoffet Diklofenak. Det er Diklofenak som har størst andel av NSAID markedet (47 %) i behandlingen av relevant pasientgruppe målt med definerte døgndoser (DDD). Tabellen under viser markedsandeler ut fra omsetning i DDD og er hentet fra søknaden.

NSAID	SUM DDD stor pakke*	%
Diklofenak	3 743 753	47,1 %
Modifenac	374 963	4,7 %
Naproxen	2 021 505	25,4 %
Vimovo	1 816 607	22,8 %
<u>SUM</u>	<u>7 956 827</u>	<u>100,0 %</u>

*Stor pakke tilsvarer som oftest 100 tabletter

Resultat

Søkeren har sannsynliggjort effektlikhet med hensyn på sikkerhet (GI- og CV bivirkninger) mellom Arcoxia og Diklofenak. Resultatene fra EDGE og EDGE-II tyder på at Arcoxia har en bedre GI tolerabilitet enn Modifenac hos pasienter med og uten kjent risiko for GI bivirkninger. Studiene tyder på at Arcoxia har bedre tolerabilitet enn Modifenac sammen med PPI hos pasienter med høy risiko for GI bivirkninger.(8) Studiene var ikke designet for å vise eventuelle forskjeller i behov for PPI behandling hos høyrisiko pasienter. I søknaden brukes derfor data fra tre randomiserte studier med Celebra vs. Modifenac + Omeprazol hos høyrisiko pasienter. Søkeren gjør en antagelse om at Arcoxia har lik GI profil som Celebra hos høyrisiko pasienter, men det mangler studier med direkte sammenligning.

Forekomst av kardiovaskulære hendelser i MEDAL programmet var nesten lik fordelt med 320 pasienter med trombotiske hendelser i Etorikoksib gruppen vs. 323 pasienter i Diklofenak gruppen. Dette tilsvarer henholdsvis 1,24 vs. 1,3 hendelse per 100 pasienter og gir en ikke signifikant forskjell i hendelsesrate (HR= 0,95, 95 % KI: 0,81 – 1,11). MEDAL studiene viste høyere insidens av hjertesvikt og hypertensjon i Etorikoksib gruppen og dette var årsaken til at flere pasienter i Arcoxia gruppen har seponert behandling.

2.1.2 Oppsummering

Legemiddelverket konkluderer med at legemiddelforskriftens krav til vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en aktuell pasientpopulasjon, er oppfylt.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ETORIKOKSIB (ARCOXIA)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Søkeren har utført en kostnadsminimeringsanalyse for å bevise at Etorikoksib (Arcoxia) er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for de aktuelle pasientgruppene. Komparator i hovedanalysen er Modifenac gitt sammen med Omeprazol (Losec) eller Esomeprazol (Nexium). Forutsetningen om at preparatene har en lik/tilsvarende effekt og bivirkningsprofil er grunnleggende for kostminimeringsanalyse. Forskjellen ligger i ulike kostnader for behandling.

Salget av Modifenac utgjør under 10 % av total DDD salg av Diklofenak på det norske markedet. Det betyr at hele 90 % av omsetningen i DDD består av Diklofenak i form av enterotabletter eller vanlige tabletter. Legemiddelverket har derfor bedt om en tilleggsanalyse hvor også andre formuleringer av Diklofenak er inkludert (vektet). I tillegg til har vi bedt om prissammenligning mot Vimovo som er en ny kombinasjonstablett (Naproxen + Esomeprazol) og Arthrotec (Diklofenak + Misoprostol). Dette fordi alle disse legemidler anses som relevante alternativer i behandling av den omsøkte pasientgruppe.

Valg av komparator for analysen er omtalt i detaljer i kap. 3.1.4

3.1.1 Analyseperspektiv og tidshorisont

Analysene gjennomføres under et begrenset samfunnsperspektiv hvor fokuset er på helseeffektene for pasientene og kostnadene for både Folketrygden og pasientene. Analysens tidshorisont er på ett år (årlige behandlingstkostnader for hvert av preparatene).

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Artrose (OA), revmatoid artritt (RA) og Bekhterevs sykdom pasienter som har kroniske sterke smerter med betydelig redusert livskvalitet og funksjonsevne, og som har risiko for å utvikle gastriske bivirkninger assosiert med bruk av tradisjonelle NSAID.

3.1.3 Intervensjon

Arcoxia gitt i en enkelt dose:

- For behandling av artrose (OA): 60mg daglig.
- For behandling av revmatoid artritt (RA) og Bekhterevs sykdom: 90mg daglig.

Doseringen i analysen tilsvarer de gjennomsnittlige doseringene brukt i MEDAL studiene. Det antas i analysen at pasienter som bruker Etorikoksib (Arcoxia) ikke har behov for samtidig bruk av PPI.

3.1.4 Komparator

Komparator i original analysen var Modifenac 150 mg + 20 mg (Omeprazol/esomeprazol).

Legemiddelverket har bedt om en utvidet analyse hvor alle aktuelle legemiddelformer av oral formulering av Diklofenak var inkludert. Vimovo er et kombinasjonspreparat av Naproxen og Esomeprazol som fikk forhåndsgodkjent refusjon fra 1. november 2011. Det var derfor relevant at Vimovo også inkluderes som komparator i analysen.

Tabellen nedenfor viser endringene i grunnlaget for beregninger av legemiddelkostnader fra den opprinnelige analysen i søknaden.

Tabell 1. Endringene i forutsetninger fra opprinnelige analysen

PICO	Opprinnelig analyse	Tilleggsanalyse
Intervensjon	Arcoxia vs. Modifenac+PPI	1. Arcoxia vs. vektet diklofenak+PPI 2. Arcoxia vs Vimovo 3. Arcoxia vs vektet diklofenak og Vimovo
Komparator	100% Modifenac	1. 77,1% diklofenak, 7,7% Modifenac, 15,1% Arthrotec 2. 52% diklofenak, 48% Vimovo
Fordeling av PPI	56% omeprazol, 44% esomeprazol	29% omeprazol, 71% esomeprazol
Tillegg basert på brukervennlighet	0%	20%

Søkeren, på bakgrunn av reelle forbrukstall i DDD, har endret fordeling av PPI (omeprazol vs. esomeprazol) fra 56 % vs. 44 % i den opprinnelige analysen til 29 % vs. 71 %. Dette skyldes at også 40 mg styrke for PPI ble inkludert. Behandlingskostnader for PPI er basert på 20 mg omeprazol/esomeprazol. I tillegg er det lagt til prispåslag på komparator med inntil 20 % som følge av økt brukervennlighet ved Arcoxia som skal tas kun 1 gang daglig. Dette er drøftet videre i rapporten.

Søkeren har hentet datagrunnlaget for forbruk i 2012 i Norge fra IMS database. Analysens vektning er basert på totale antallet DDDer for stor pakke (>30 tabletter) siden søknaden kun gjelder kronisk bruk og det antas at små pakninger brukes primært ved akutt behandling. Alle pasienter i kontrollgruppen gis i tillegg PPI (Omeprazol/esomeprazol) for å redusere risiko for gastrointestinale bivirkninger av Diklofenak. Dette gjenspeiler dosering i MEDAL-programmet.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

Søkeren antar lik effekt på hovedparameterne (kardiovaskulærhendelser) i hovedanalysen. Dette baseres på studieresultatene fra MEDAL programmet. Resultatene fra studier MEDAL, EDGE og EDGE II viser at kardiovaskulære hendelser ligger på samme nivå for både Etorikoksib og Diklofenak (HR=0.95, 95 % CI: 0.81til 1.11). Dette er diskutert nærmere i kap. 2.

Gastrointestinale (GI) bivirkningsprofilene er imidlertid ulike, noe som påvirker behandlingsforløpet spesielt i forhold til bruk av PPI. EDGE og EDGE II studiene viser at Etorikoksib har bedre tolerabilitet enn Modifenac + PPI hos pasienter som fra tidligere ikke hadde opplevd GI bivirkninger. Sub-gruppeanalyse av pasienter med høy risiko for å utvikle GI bivirkninger tyder på at Etorikoksib + PPI kan ha en bedre GI tolerabilitet enn Modifenac + PPI slik det vises i tabellen nedenfor, Tabell 2.

Tabell 2. GI hendelser hos pasienter med høy GI risiko (MEDAL), fra søknaden

	Arcoxia/Turox+PPI n/N (%)	Modifenac+PPI n/N (%)	Hazard ratio (HR)
Any clinical event	24/3906 (0,61 %)	39/3871 (1,0 %)	0,59 (0,36-0,98)
Uncomplicated events	28/3044 (0,92 %)	45/3035 (1,5 %)	0,61 (0,38-0,97)

I analysen antas at det er ikke behov for PPI i Arcoxia/Turox gruppen. Fri bruk av PPI var tillatt i MEDAL program hos pasienter med kjent GI risiko. Totalt 40 % av studiepasienter brukte PPI.

3.1.6 Kostnader (input data)

Det er kun legemiddelkostnader som det tas hensyn til i innsendte kostnadsminimeringsanalyse. Behandling med Etorikoksib anses ikke å kunne påvirke øvrige kostnader for behandling av OA, RA og Bekhterevs sykdom.

Søkeren tar utgangspunkt i faktisk 2012 forbruksdata i Norge hentet fra IMS databasen og gjennomsnittsdosering av Etorikoksib og vimovo samt en vektet behandlingstkostnad for Diklofenak basert på totale antallet DDDer for stor pakke (>30 tabletter). Tabellen nedenfor viser forbruk og behandlingstkostnader per dag i AUP, inklusive moms, for NSAID innholdende virkestoffet Diklofenak og Omeprazol/Esomeprazol i Norge 2012.

Tabell 3. Forbruk og behandlingstkostnader per dag inkl. moms; fra søknaden.

Legemiddel	Sum DDD	Forbruk (%)	AUP	antall tab	Kostnad/dag	Vektet kostnad/dag NSAID	Vektet kostnad/dag (NSAID+PPI)
Arthrotec	734506	15,1 %	231,80	100	6,95 kr	3,20 kr	6,96 kr
Modifenac	374963	7,7 %	277,90	100	5,56 kr		
diklofenac	3 743 753	77,1 %	74,60	100	2,24 kr		
omeprazol	4 382 224	29,0 %	381,60	100	3,82 kr		
esomeprazol	10 906 177	71,0 %	468,30	100	4,68 kr		

Behandlingstkostnader for PPI er basert på 20mg Omeprazol og ikke den noe mer kostbare Esomeprazol 40mg. Dette gjøres for å gi en konservativ tilnærming. Vektingen av PPI er basert på faktisk forbruk i Norge.

Tabellen nedenfor viser antall DDDer stor pakke PPI (Omeprazol/Esomeprazol).

Tabell 4. Omeprazol/Esomeprazol (Antall DDDer stor pakke)

PPI	Sum DDD 20mg	% (20mg)	Sum DDD 40mg	% (40mg)	% DDD alle styrker
Omeprazol	4 228468	52%	0	0%	29%
Esomeprazol	3 911617	48%	6 994871	100%	71%

Legemiddelkostnadene avhenger av både legemiddeldoser og prisene. Søkeren har opprinnelig tilbudt en redusert pris som tilsvarer de nye fastsatte maksimalpriser etter den siste prisrevurderingen.

Tabellene nedenfor viser behandlingstkostnadene per dag som søker har benyttet i analysen avhengig av diagnosen. Behandlingskostnader for Arcoxia bygger på de reduserte priser fra søknaden.

Behandling av artrose pasienter (OA)

Tabell 5. Behandlingskostnader (AUP eksklusive moms) per dag ved behandling av OA

		Base case (29% omeprazol-71% esomeprazol)	
	<u>Arcoxia</u>	kr	6,57
Analyse 1:	Vektet diklofenak+PPI	kr	7,33
Analyse 2:	Vimovo	kr	7,88
Analyse 3:	Vekting begge grupper	kr	7,60

Tabellen er hentet fra søknaden.

I henhold til vedlagt prisforslag er kostnaden for Arcoxia beregnet til **6,67** kroner per dag for artrosepasienter.

Behandling av pasienter med revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt

Tabell 6. Behandlingskostnader (AUP eksklusive moms) per dag ved behandling av RA og AS

		Base case (29% omeprazol-71% esomeprazol)	
	<u>Arcoxia</u>	kr	7,32
Analyse 1:	Vektet diklofenak+PPI	kr	7,33
Analyse 2:	Vimovo	kr	7,88
Analyse 3:	Vekting begge grupper	kr	7,60

Tabellen er hentet fra søknaden

3.2 Sensitivitets- og scenarioanalyser

I behandlingsanalysene for OA, RA og AS har søkeren gjennomført en rekke sensitivitetsanalyser for å sjekke hvordan endringer i ulike parametere påvirker resultatene. Parameterne som søkeren har undersøkt er følgende:

- Andel pasienter på PPI. Her kan andel pasienter som får samtidig behandling med PPI endres både i Diklofenak eller i Arcoxia armen fra base-case som antar at ingen pasienter bruker PPI i Arcoxia gruppen og at 100 % får PPI i Diklofenak gruppen.
- Brukervennlighet av Etorikoksib (20 % i basecase). Søkeren har lagt til prisen et påslag på 20 % til Diklofenak med begrunnelse at Arcoxia (Etorikoksib) er mer brukervennlig fordi den skal tas 1 gang daglig i motsetning til 2 ganger daglig for Diklofenak. Dette påslaget kan justeres i sensitivitetsanalysen ned til 0 % (ingen påslag) og opp fra de 20 % i base-case.

3.2.1 OA analysen- resultat

Sensitivitetsanalyser viser at behandlingstkostnader ved OA for Etorikoksib er rimelig robust med hensyn på brukervennlighet. Selv ved 0 % påslag for brukervennlighet er Etorikoksib kostnadseffektiv mot både Diklofenak og Vimovo i denne pasientgruppen.

Når det gjelder sammenligning av behandlingstkostnader mellom Etorikoksib og en vektet Diklofenak + PPI, viser det seg at dersom 89 % av alle Diklofenak pasientene får PPI (mot 100 % i basecase) vil Etorikoksib fremdeles være billigere og dermed kostnadseffektivt. Ved ytterligere reduksjon i PPI andelen er Arcoxia ikke kostnadseffektiv.

Når behandlingstkostnader for Vimovo inkluderes i analyse 2 (Vimovo vs. Etorikoksib) og 3 (vektning mellom en vektet Diklofenak + PPI og Vimovo vs. Etorikoksib), viser det seg at Etorikoksib er fortsatt kostnadseffektivt. Etorikoksib vil ha samme kostnad dersom bare 73 % av pasientene står på PPI i analyse 3.

Resultatene av sensitivitetsanalyser når det gjelder OA behandling bekrefter at konklusjonen fra basecase analysen (tilleggsanalyse) er stabil, dvs. at Etorikoksib har lavere behandlingstkostnader enn komparatorene. Dette kan endre seg hvis 40 % av pasienter i Arcoxia gruppen får PPI, alt annet uforandret.

3.2.2 RA og AS analysene

Etorikoksib forblir et billigere alternativ enn Vimovo (analyse 2) selv om påslag for brukervennligheten reduseres til 12 % (mot 20 % i basecase i tilleggsanalyse), og tilsvarende ned til 16 % for en samlet vektet gruppe (analyse 3). Det betyr at denne analysen er sensitiv for prisendringer. Redusert pris for komparator kan bety at Arcoxia ikke lenger blir kostnadseffektiv.

Når det gjelder bruk av PPI, viser resultatene at Etorikoksib vil fremdeles være et rimeligere alternativ i analyse 3 (vekting mellom en vektet Diklofenak + PPI og Vimovo vs. Etorikoksib) dersom 93 % av pasientene (mot 100 % i basecase) får PPI i tillegg.

Sensitivitetsanalyser for pasienter med revmatoid artritt (RA) og ankyloserende spondylitt (AS) viser at resultatene er noe mindre robust enn for analyse med artrosepasienter. Etorikoksib fortsatt medfører lavere behandlingstkostnader enn alternativene gitt analysens forutsetning at pasienter ikke bruker PPI. Ved økt bruk av PPI i Arcoxia gruppen vil de totale behandlingstkostnader være høyere enn for komparator.

3.3 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

MSD har utført en kostminimeringsanalyse hvor det antas effektivitet mellom Arcoxia og kombinasjonsbehandling med vektet Diklofenak og Omeprazol/Esomeprazol hos pasienter med artrose og revmatoid artritt. Effektivitet med hensyn på sikkerhetsprofil er dokumentert gjennom MEDAL program i tre langtidsstudier med randomisert kontrollert design. Videre antas i analysen at alle pasienter i Diklofenak gruppen bruker PPI, mens det ikke er behov for PPI behandling i Arcoxia gruppen.

Forutsetning om effektivitet

Effekten av samtlige NSAID hos pasienter med artrose og/ eller revmatoid artritt anses som sammenlignbar, men det er forskjeller i bivirkningsprofil og forskjeller i individuell pasientrespons og toleranse. Det finnes ikke studier med direkte sammenligning av Etorikoksib med andre tradisjonelle NSAID enn Diklofenak eller med andre COX-2 hemmere. Resultater fra langtidsstudier i MEDAL programmet viser at Arcoxia og Diklofenak (Modifenac) har tilnærmet lik risiko for kardiovaskulære hendelser ved behandling av pasienter med artrose og revmatoid artritt. Risikoen for ukompliserte gastrointestinale bivirkninger er sammenlignbar for Etorikoksib og Diklofenak + PPI, men det var flere kompliserte GI hendelser i Etorikoksib gruppen. Totalt sett var antall GI bivirkninger lavere i Etorikoksib gruppen.

Legemiddelverket mener at antagelsen om lik effekt og sikkerhet av Arcoxia med Diklofenak + PPI er tilstrekkelig dokumentert gjennom MEDAL programmet.

Imidlertid ønsker vi å påpeke at inntil 40 % av pasienter i MEDAL studier brukte PPI. Det betyr at bruken av Arcoxia sannsynligvis ikke vil eliminere behovet for PPI i lengre eller i kortere perioder hos enkelte pasienter. Legemiddelverket har undersøkt andelen av pasienter som bruker PPI samtidig med Arcoxia basert på data fra Reseptregisteret i årene fra 2007-2011. Tabellen nedenfor viser resultater fra søket basert på alle individer som har fått utlevert minst en gang PPI (alle typer resepter) innen 0-90 dager etter utlevering av Etorikoksib (§2 og § 3a). Tall er basert på individer med full fødselsnummer i Reseptregisteret.

Tabell 8. *Individer som har fått utlevert PPI innen 90 dager etter utlevering av Etorikoksib*

År	Antall individer som har fått utlevert Etorikoksib på refusjonsresept § 2 og § v 3a	Antall av disse som har fått utlevert PPI (Omeprazol eller Esomeprazol) i løpet av 0-90 dager etter Etorikoksib	Prosent andel
2007	452 personer	101 personer	22 %
2008	565 personer	110 personer	19 %
2009	577 personer	95 personer	16 %
2010	631 personer	102 personer	16 %
2011	670 personer	109 personer	16 %

Data fra Reseptregisteret tyder på at om lag 16 % av pasienter som bruker Arcoxia henter ut samtidig PPI legemidler. Det er ikke mulig å fastslå om disse pasienter har brukt PPI tidligere.

Beregning av kostnader

I henhold til anbefalinger fra Legemiddelverket har søkeren inkludert flere legemidler i beregninger av behandlingstkostnader for en vektet Diklofenak komparator: Diklofenak Natrium 3x50mg, Modifenac 2x75mg, Vimovo og Arthrotec 3x50mg/0,2mg. PPI kostnader (Omeprazol/esomeprazol) legges til Diklofenak behandling. Dette synes rimelig og vekting gjenspeiler bruken av legemidler.

Usikkerhet er knyttet til antagelsen om at Arcoxia pasienter ikke har behov for PPI behandling, se diskusjon over. Mulig at denne antagelsen er for optimistisk siden refusjonssøknaden dreier seg om pasienter med risiko for GI bivirkninger. Det er derfor sannsynlig at det vil være pasienter med behov for PPI i begge grupper. Dette har konsekvenser for beregning av legemiddelkostnader for 12 måneders behandling og videre vurdering av kostnadseffektivitet. Kontinuerlig bruk av PPI med Arcoxia vil øke totale behandlingstkostnader per år. Dette ses ved sensitivitetsanalyser som viser hvordan dette kan påvirke totale behandlingstkostnader. Data fra Reseptregisteret skiller ikke ut mellom pasienter som var behandlingsnaive for PPI før de fikk Arcoxia og pasienter som var tidligere behandlet med PPI sammen med tradisjonelle NSAID før de gikk over til Arcoxia. Det er derfor vanskelig å trekke konklusjoner om potensielle merkostnader for folketrygden basert på disse data.

Søkeren har lagt til pris på komparator et påslag på 20 % begrunnet med økt brukervennlighet av Arcoxia som tas 1 gang daglig i motsetning til komparator (Diklofenak, Vimovo) som tas 2 ganger daglig. Legemiddelverket mener at økt brukervennlighet ikke berettiger automatisk til høyere pris ved ellers like forhold. Høyere pris for mer brukervennlig formulering bør kunne begrunnes med for eks. økt etterlevelse av behandling. Legemiddelverket mener at 20 % påslag er i overkant av hva som er rimelig. Utførte sensitivitetsanalyser tyder imidlertid på at resultatet er robust med hensyn

til påslag på pris pga. brukervennlighet fordi selv ved 0 % påslag er kostanden for Arcoxia 60 mg lik med Vimovo for artrosebehandling. Ved behandling som krever Arcoxia 90 mg (pasienter med RA, AS) er behandlingen fremdeles rimelige ved en reduksjon av brukervennlighet ned til 12 % mot Vimovo. Ved ytterligere reduksjon av påslaget blir Arcoxia dyrere. Disse beregninger forutsetter dagens priser og forholdet vil endre seg med eventuelle prisendringer for komparator. Patent for Arcoxia i Norge utløper først i 2017.

3.4 Oppsummering

Legemiddelverket mener søkeren har sannsynliggjort i sine analyser at behandlingstkostnader for Arcoxia står i rimelig forhold til behandlingseffekt. Dette forutsetter dagens priser for komparator behandling.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Arcoxia (Etorikoksib) ble vurdert som kostnadseffektiv behandling allerede i 2001. Legemiddelet ble tatt av refusjon i mai 2005 med begrunnelse at den behandlingsmessige verdi ikke lenger sto i forhold til kostnader. Vedtaket ble fattet i forbindelse med påvist økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger for Rofecoksib (Vioxx). Datagrunnlaget vedrørende sikkerhet var utilstrekkelig til å foreta en differensiert vurdering av ulike coksiber med hensyn på bivirkningsprofil. Det ble derfor antatt at økning i kardiovaskulære hendelser er en gruppe effekt. Som følge av dette har både Arcoxia (Etorikoksib) og Celebra (celecoxib) mistet refusjonsstatus i Norge.

Nye resultater fra langtidsstudier og fra nylig publiserte systematiske oversikter bekrefter at bruken av coksiber øker risiko for kardiovaskulære bivirkninger i forhold til flere tradisjonelle NSAID, men viser samtidig at bruken av de tradisjonelle NSAID er også forbundet med kardiovaskulære risiko (9, 10). Naproxen ser ut til å være det tryggeste alternativet med hensyn på kardiovaskulær risiko, mens Diklofenak synes forbundet med størst kardiovaskulær risiko av de tradisjonelle NSAID. Søkeren (MSD) har gjennomført tre langtidsstudier i MEDAL program som bekrefter lignende sikkerhetsprofil av Etorikoksib med Diklofenak (Modifenac). Dette gjelder både forekomst av kardiovaskulære bivirkninger og GI reaksjoner (Modifenac + PPI). Det er disse data som danner grunnlag for søknaden om gjenopptak på generell refusjon.

Indikasjonen som det søkes refusjon for omfatter behandling av alvorlig artrose, revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt. Dette er sykdommer som betraktes som alvorlige og behandlingen er livsvarig. Det er dokumentert at Etorikoksib har tilsvarende effekt som Diklofenak og sammenlignbar effekt med andre NSAID brukt ved ekvivalente doser hos den omsøkte pasientgruppen. Forskjellen mellom legemidler er knyttet hovedsakelig til bivirkningsprofil og doseringsregimet.

Søkeren har foreslått pris som ligger på samme nivå som ekvivalente doser av andre relevante legemidler i NSAID gruppen + PPI.

MSD har utført en kostnadsminimeringsanalyse hvor det antas effektivitet mellom Arcoxia og kombinasjonsbehandling med vektet Diklofenak og Omeprazol/Esomeprazol. I den vedlagte analysen antas at pasienter som bruker Etorikoksib ikke har behov for fast profylaktisk behandling med PPI. Denne antagelsen er begrunnet med at COX-2 hemmere har gunstige GI profil enn tradisjonelle NSAID og derfor er GI tolerabilitet bedre. Legemiddelverket mener at denne antagelsen er for optimistisk fordi i MEDAL programmet var det opp til 40 % pasienter i EDGE studier som har brukt PPI profylaktisk pga. høy risiko for GI bivirkninger. Data fra Reseptregisteret viser at om lag 20 % av pasienter som henter Arcoxia på apotek henter også PPI. Det betyr at kostnad per dag for behandlingen med Arcoxia kan være noe høyere pga. tillegg for PPI kostnader, men det er vanskelig å anslå hvor stor andel av pasienter dette dreier seg om. Det er vist at samtidig behandling med coksiber og PPI øker GI tolerabilitet. Dette kan bidra til at flere pasienter fortsetter med behandling over en lengre periode. Latimer et al. har vurdert kosteffekt av COX-2 hemmer og tradisjonelle NSAID brukt alene eller i kombinasjon med PPI og konkluderer med at det er stor sannsynlighetsovervekt at behandling med COX-2 hemmere og Omeprazol er kostnadseffektiv med størst kostnadseffektivitet hos pasienter med høy risiko for GI reaksjoner og kardiovaskulære hendelser (11).

Legemiddelverket mener at søknaden oppfyller krav til de faglige kriterier for refusjon.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Etter forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) § 14-15 (krav til kostnad for folketrygden) skal ikke forhåndsgodkjent refusjon innvilges uten Stortingets samtykke dersom dette vil lede til en utgiftsvekst for folketrygden som overstiger 5 millioner kroner i det femte året etter refusjonsinnvilgelse (den såkalte bagatellgrensen).

Søkeren begrunner at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for Etorikoksib (Arcoxia) ikke vil overstige bagatellgrensen:

1. OA, RA og AS pasientpopulasjon med risiko for å utvikle gastriske bivirkninger vil ikke øke på grunn av Arcoxia innvilges refusjon.
2. Arcoxia vil i hovedsak fortrenge preparater som allerede finnes på forhåndsgodkjent refusjon (Arthrotec, Diklofenak, Modifenac og Vimovo). Dette antas å utgjøre ca. 95 % av alle nye Arcoxia pasienter.
3. Arcoxia har tilbudt en pris som er lik eller lavere enn sammenligningsalternativene.

Tabellene nedenfor viser søkerens beregninger av de budsjettmessige konsekvensene ved opptak av Etorikoksib (Arcoxia) på refusjonslisten.

Tabell 9.

Budsjettmessige konsekvenser Arcoxia med forhåndsgodkjent refusjon					
	2012	2013	2014	2015	2016
Arcoxia	2 252 780	15 769 457	31 538 913	44 154 478	52 985 374
Arthrotec	58 979 438	57 283 752	55 305 452	53 722 813	52 614 965
Diklofenak	79 261 866	76 005 422	72 839 435	70 306 645	68 533 692
Modifenac	11 853 996	9 415 748	6 571 126	5 053 995	4 522 999
Naproxen	41 159 966	41 159 966	41 159 966	41 159 966	41 159 966
Vimovo	41 242 894	77 811 877	102 704 746	107 366 528	108 372 537
total	234 750 939	277 446 222	310 119 639	321 764 425	328 189 533

Budsjettmessige konsekvenser Arcoxia uten forhåndsgodkjent refusjon					
	2012	2013	2014	2015	2016
Arcoxia	2 474 033	2 474 033	2 474 033	2 474 033	2 474 033
Arthrotec	58 979 438	58 979 438	58 979 438	58 979 438	58 979 438
Diklofenak	79 261 866	79 261 866	79 261 866	79 261 866	79 261 866
Modifenac	11 853 996	11 853 996	11 853 996	11 853 996	11 853 996
Naproxen	41 159 966	41 159 966	41 159 966	41 159 966	41 159 966
Vimovo	41 242 894	82 485 788	115 480 103	127 028 113	133 379 519
total	234 972 192	276 215 086	309 209 401	320 757 412	327 108 817

Budsjett virkning (budsjettmessige konsekvenser ved innvilget refusjon)				
2012	2013	2014	2015	2016
*(201 139)	*1 119 215	* 827 489	*915 466	*982 469

*egen andel tilsvarende 10 % allerede fratrukket

Budsjettsberegningene viser at opptaket av Arcoxia (Etorikoksib) på refusjonslisten vil medføre merkostnader i legemiddelbudsjettet på ca. 982 469 kroner i det femte året etter innvilget refusjon (2016), dvs. under bagatellgrensen på fem millioner.

Legemiddelverket anser forutsetningene som plausible. Søknaden oppfyller dermed vilkårene i legemiddelforskriften § 14-15 første ledd og Legemiddelverket kan innvilge refusjon.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med Etorikoksib (Arcoxia) er kostnadseffektiv sammenlignet med kombinasjonsbehandling med Diklofenak og PPI eller med Vimovo hos pasienter med risiko for å utvikle gastrointestinale bivirkninger assosiert med bruk av tradisjonelle NSAID. Beregninger i analysen er utført med dagens priser på komparator legemidler og forutsetter ny revurdert pris for Arcoxia.

Eventuelle fremtidige prisendringer vil påvirke kostnadseffektivitetsforhold som er basert på pris.

Arcoxia oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon til symptomatisk behandling av artrose (OA), revmatoid artritt (RA), Bekhterevs sykdom. Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er Arcoxia (Etorikoksib) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften § 2. Refusjon innvilges for spesifisert refusjonsberettiget bruk. Se spesifisert nedenfor og i vedtaket.

Vedtakk:

Legemiddelverket har vedtatt at Etorikoksib (Arcoxia) innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 15. september 2012 med følgende refusjonsinformasjon

Refusjonsberettiget bruk:

Alvorlig og symptomgivende hofte- eller kneleddartrose. Revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt. Kroniske smerter med betydelig redusert livskvalitet og funksjonsevne. Palliativ behandling i livets slutfase. Kun til pasienter med risiko for å utvikle gastriske sår og/eller duodenalsår assosiert med bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID), og der behandling med andre NSAID ikke antas å være tilstrekkelig.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
71	Kroniske sterke smerter	111	71	Kroniske sterke smerter	111
90	Palliativ behandling i livets slutfase	136	90	Palliative behandling i livets slutfase	136
L88	Reumatoid artritt/reumatisk sykdom		M05	Seropositiv reumatoid artritt	
L89	Hofteleddartrose		M06	Annen reumatoid artritt	
L90	Kneleddartrose		M16	Hofteleddartrose	
L91	Polyartrose INA		M17	Kneleddartrose	
			M45	Ankyloserende spondylitt	

Vilkår:

111 Smerteanalyse skal være utført, og dokumenteres i journal. Det skal brukes et validert verktøy for diagnostikk, vurdering av smertegrad og evaluering av effekt av legemiddeltiltak.

136 Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.

Statens legemiddelverk, 24-08-2012

Kristin Helene Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Saksbehandlere

David Mwaura

Krystyna Hviding

REFERANSER

1. Flugsrud GB, Nordsletten L, Reinholt FP, Risberg MA, Rydevik K, Uhlig T. Artrose. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2010;130:2136-40.
2. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. The Journal of rheumatology. 2008;35(4):677.
3. Ihlebæk C, Brage S, Natvig B, Bruusgaard D. Forekomst av muskel-og skjelettlidelser i Norge. Tidsskrift for Den norske legeforening. 130:2365-8.
4. Dagfinrud H, Heiberg MS, Bakland G, Skomsvoll J, Kvien TK. Bekhterevs sykdom-en konsensus om diagnostikk og behandling. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2008;127(24):3209.
5. McGettigan P, Lincz LF, Attia J, McElduff P, Bissett L, Peel R, et al. The risk of coronary thrombosis with cyclo-oxygenase-2 inhibitors does not vary with polymorphisms in two regions of the cyclo-oxygenase-2 gene. British journal of clinical pharmacology. 2011;72(4):707-14. Epub 2011/03/05.
6. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Assessment of upper gastrointestinal safety of Etoricoksib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoksib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet. 2007;369(9560):465-73.
7. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with Etoricoksib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoksib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet. 2006;368(9549):1771-81.
8. Cannon CP, Curtis SP, Bolognese JA, Laine L. Clinical trial design and patient demographics of the Multinational Etoricoksib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) study program: cardiovascular outcomes with Etoricoksib versus diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. American heart journal. 2006;152(2):237-45.
9. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS medicine. 2011;8(9):e1001098.
10. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ. 2011;342:c7086.
11. Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG. Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAID alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis. BMJ. 2009;339:b2538.