

Refusjonsrapport

Acetylsalisylsyre/esomeprasol
(Axanum) til forebygging av trombose

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

11-04-2013

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Forebygge trombotiske kardio- og cerebrovaskulære hendelser hos pasienter som må ha kontinuerlig lavdose acetylsalisylsyrebehandling, og som trenger profylakse mot mage- og/eller duodenalsår på grunn av acetylsalisylsyre.

Refusjonssøknaden er avgrenset til sekundærprofylakse.

Bakgrunn:

Axanum er en ny kombinasjonstablett som inneholder en antikoagulasjonsenhet og en protonpumpehemmer (PPI), henholdsvis lavdose acetylsalisylsyre (ASA) og esomeprazol. Esomeprazol er inkludert i tablettens sammensetningen for å redusere forekomsten av gastrointestinale bivirkninger fra lavdose ASA. Resultatene fra to randomiserte kliniske studier viser at insidensen av gastrointestinale bivirkninger er signifikant lavere ved behandling med lavdose ASA og PPI sammenliknet med lavdose ASA og placebo.

Søkeren har utarbeidet en helseøkonomisk analyse basert på en Markov modell for å vurdere kostnadseffektiviteten av Axanum mot løs kombinasjon av lavdose ASA og PPI.

Refusjonssøker mener at Axanum har to hovedfordeler sammenliknet med løs kombinasjon av ASA og PPI. Som et resultat av kombinasjonstabletten hevder refusjonssøker at PPI-persistens vil bli løftet opp på nivå med ASA-persistens, dette er en relativ stor effekt ettersom søker gjennom en studie mener PPI-adherens generelt er lav. For det andre antar refusjonssøker at ASA-persistens vil være økt for Axanum ettersom man opplever færre GI-hendelser som igjen vil lede til at færre pasienter slutter på ASA-behandlingen.

Resultat

Resultatene fra søkers hovedanalyse viser at behandlingen med Axanum kan føre til en helsegevinst på 0,062 QALY, noe som gir en inkrementell kostnad-effekt ratio (IKER) på 72 817 kr/QALY. Det er hovedsakelig to usikkerheter knyttet til dette estimatet:

- I hvilken grad PPI-adherens vil løftes opp til nivå med ASA-adherens

- I hvilken grad Axanum vil føre til bedre ASA-persistens enn for løs kombinasjon av ASA og PPI

Grunnet usikkerhet rundt estimatet gjorde Legemiddelverket egne beregninger slik at forskjellen mellom PPI-adherens og ASA-persistens lå nærmere hverandre enn antatt av søker. I tillegg mente Legemiddelverket at det måtte tas høyde for trinnpris på esomeprazol i 2015. Med bakgrunn i dette leverte søker inn en ny helseøkonomisk analyse med bedre data på PPI- og ASA-adherens. Søker la også inn trinnpris på esomeprazol fra 2015 og senket dagskostnadene for Axanum fra 4,98 til 3,40 kroner (AUP), ved å søke om pris for større pakningsstørrelse, 90 tabletter. Resultatene fra søkers analyse viser at mereffekten er redusert til 0,045, noe som tilsvarer en IKER på 126 935 kr/QALY.

Vedtak:

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med acetylsalisylsyre/esomeprazol (Axanum) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon hos pasienter med behov for sekundærprofylakse med acetylsalisylsyre og som trenger profylakse mot mage- og/eller duodenalsår. Legemiddelverket mener at virkningene på folketrygdens legemiddelbudsjett vil være over bagatellgrensen på 5 millioner kroner i år 5 etter innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

Søknaden om refusjon for acetylsalisylsyre/esomeprazol (Axanum) oppfylder dermed ikke vilkårene i legemiddelforskriften § 14-15 første ledd og kan dermed ikke innvilges. Søknaden vil bli behandlet etter § 14 31 og Legemiddelverkets utredning oversendes Helse- og omsorgsdepartementet jf. § 14-32.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 KARDIO- OG CEREBROVASKULÆRE HENDELSER	7
1.2 BEHANDLING	7
1.2.1 Lavdose acetylsalisylsyre.....	7
1.2.2 Behandling med acetylsalisylsyre/esomeprazol (Axanum).....	8
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ACETYLSALISYLSYRE/ESOMEPRAZOL (AXANUM)	8
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE KLINISKE STUDIER	8
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	10
2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	10
2.2.2 Oppsummering	11
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV AXANUM (ASA/ESOMEPRASOL)	11
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	11
3.1.1 Analyseperspektiv	13
3.1.2 Tidshorisont.....	13
3.1.3 Effekt og bivirkninger.....	13
3.1.4 Livskvalitet.....	22
3.1.5 Kostnader (input data).....	24
3.1.6 Valg av diskonteringsrente	27
3.2 RESULTATER	27
3.2.1 Effekt/helsenytt/QALYs	27
3.2.2 Kostnader	28
3.2.3 Kostnadseffektivitet.....	29
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	29
3.3.1 Enveis sensitivitetsanalyser	29
3.3.2 Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA).....	30
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	33
3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO	33
3.4.2 Effekt- og helsenyttedata i modellen.....	34
3.5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER	35
3.6 SCENARIOANALYSE	37
3.7 OPPSUMMERING	39
4 BUDSJETTKONSEKVENSER	39
5 KONKLUSJON	44
REFERANSER	45

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: AstraZeneca AS

Preparat: Axanum

Virkestoff: Acetylsalisylsyre og esomeprazol

Indikasjon: Forebygge trombotiske kardio- og cerebrovaskulære hendelser hos pasienter som må ha kontinuerlig lavdose acetylsalisylsyrebehandling, og som trenger profylakse mot mage- og/eller duodenalsår på grunn av acetylsalisylsyre.

ATC-nr: B01AC56

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 29-03-2012
Saksbehandling startet: 05-04-2012
Opphold i saksbehandlingen: 61 dager
Vedtak fattet: 11-04-2013
Innstilling sendt til departementet: 11-04-2013
Saksbehandlingstid: 310 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Kardio- og cerebrovaskulære hendelser

Kardio- og cerebrovaskulære hendelser omfatter hjerte- og karsykdommer som angina pectoris, hjerteinfarkt, hjerneslag, aortaanurisme og andre sykdommer i hjerte og blodårer. Trombotiske kardio- og cerebrovaskulære hendelser oppstår ved levring av blod i årene, eller dannelse og fremvekst av en trombe (blodpropp). En blodpropp kan være en stasjonær trombe eller den kan være en fritt flytende embolus. Resultatet av skaden er avhengig av størrelsen på tromben og hvor den fester seg. Medikamentell behandling er rettet mot å redusere faren for utvikling av trombose.

Sykdommene skyldes arvelige faktorer i samspill med miljøfaktorer som røyking, høyt blodtrykk, høyt kolesterolnivå og diabetes [1]. I Norge lever over 400 000 mennesker med hjerte- og karsykdom [2]. I 2010 forårsaket hjerte- og karsykdommer 37 % av alle dødsfall i Norge, og er dermed den hyppigste dødsårsaken her i landet. Antall personer som dør av hjerte- og karsykdommer har siden 1990-årene hatt en jevn nedgang [3].

Legemiddelverket mener at økt risiko for trombotiske kardio- og cerebrovaskulære hendelser tilfredsstiller legemiddelforskriftens krav til alvorlighet.

1.2 Behandling

Lavdose ASA (75– 160 mg/dag) blir i dag brukt både som primær- og sekundærprofylakse. ASA som primærprofylakse er bare aktuelt ved høy kardiovaskulær risiko. Derimot har ASA en sentral plass i sekundærprofylakse hos pasienter med aterosklerotisk hjerte- og karsykdom dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. For pasienter med aterosklerotisk sykdom er det vist at lavdose ASA reduserer risikoen for kardiovaskulære hendelser og at ASA er assosiert med 10 % reduksjon i total mortalitet (RR 0,90 95 % CI: 0,82-0,99) [4]. Lavdose ASA er anbefalt til de fleste pasienter med behov for profylaktisk behandling med platehemmer. De evidensbaserte europeiske og amerikanske retningslinjene anbefaler livslang behandling med lavdose ASA som sekundærprofylakse [5, 6].

I studier [7, 8] er det vist at seponering av lavdose ASA er assosiert med økt risiko for ugunstige kardiovaskulære hendelser og at risikoen øker rundt 7-10 dager etter avsluttet behandling.

Legemiddelforskriftens krav til at sykdommen medfører behov for gjentatt behandling over en langvarig periode er oppfylt.

1.2.1 Lavdose acetylsalisylsyre

Lavdose acetylsalisylsyre hemmer cyklooksygenase (COX) irreversibelt i blodplatene, dette reduserer syntesen av tromboksan A₂ (TXA₂) i blodplater. TXA₂ er en kortlivet

induser av blodplateaggregasjon og en potent vasokonstriktor. Lavdose ASA reduserer derfor dannelsen av tromber.

De fleste bivirkningene av lavdose ASA er doseavhengige og relatert til gastrointestinale bivirkninger og økt blødningstendens [9]. Risikofaktorer for utvikling av ASA-relaterte gastrointestinale komplikasjoner inkluderer tidligere magesårssykdom (inkludert komplikasjoner), høy alder (≥ 65 år), samtidig behandling med andre antikoagulantia, NSAID og/eller kortikosteroider eller alder ≥ 60 år med tidligere koronar arteriesykdom.

Risikoen for å utvikle gastrointestinale bivirkninger ved bruk av lavdose ASA kan reduseres ved å kombinere behandlingen med en protonpumpehemmer.

1.2.2 Behandling med acetylsalisylsyre/esomeprazol (Axanum)

Axanum er en ny kombinasjonstablett som inneholder en blodplatehemmer og en protonpumpehemmer. Tabletten består av esomeprazol (20 mg) og acetylsalisylsyre (81 mg).

Esomeprazol er inkludert i tablettensammensetningen for å redusere forekomsten av gastrointestinale bivirkninger fra lavdose ASA.

Anbefalt dosering er 1 kapsel én gang daglig. Axanum er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nyrelidelse.

Axanum er indisert for forebyggende behandling av trombotiske kardio- og cerebrovaskulære hendelser hos pasienter som må ha kontinuerlig lavdose ASA, og som trenger profylakse mot mage- og/eller duodenalsår på grunn av ASA.

Ingen nye sikkerhetsfunn ble identifisert med fri kombinasjon av lavdose ASA og esomeprazol i den totale studiepopulasjonen (n=2100) sammenliknet med de etablerte sikkerhetsprofilene til de enkelte virkestoffene acetylsalisylsyre og esomeprazol.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ACETYLSALISYLSYRE/ESOMEPRAZOL (AXANUM)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte kliniske studier

To sentrale studier når det gjelder forekomsten av gastrointestinale komplikasjoner i pasienter som bruker lavdose ASA er ASTERIX og OBERON.

	ASTERIX [10]	OBERON [11]
Design	Randomisert Dobbelblindet Multisenter 26 uker	Randomisert Dobbelblindet Multisenter 26 uker
Pasientpopulasjon	991 pasienter \geq 60 år med behov for ASA (75 -325 mg) uten mage og/eller duodenalsår. Pasientene var H. pylori- negative	2426 pasienter som tar lavdose ASA (75-325 mg) og som oppfylte 1 eller flere av kriteriene: alder \geq 65 år, alder \geq 18 år med historie av ukomplisert mage og/eller duodenalsår, alder \geq 60 år med stabil koronararterie sykdom, alder \geq 60 år med øvre GI-symptomer og fem eller flere mage og/eller duodenal erosjoner, alder \geq 60 år med lavdose ASA behandling startet opp innen 1 måned før randomiseringen
Intervensjon	Lavdose ASA og 20 mg esomeprazol daglig	Lavdose ASA og 20 mg eller 40 mg esomeprazol daglig
Komparator	Lavdose ASA og placebo	Lavdose ASA og placebo
Primært utfallsmål	Endoskopisk verifiserte tilfeller av mage- og/eller duodenalsår induisert av lavdose ASA	Endoskopisk verifiserte tilfeller av mage- og /eller duodenalsår induisert av lavdose ASA
Resultat etter 6 måneder	6,2 % av placebogruppen utviklet mage- og/eller duodenalsår versus 1,8 % i esomeprazol-gruppen. Dette tilsvarer en relativ risikoreduksjon på 70 % for å utvikle ulcus med esomeprazol versus placebo	1,5 % av 40 mg esomeprazol-gruppen utviklet mage- og/eller duodenalsår, versus 1,1 % i 20 mg esomeprazol-gruppen og 7,4 % i placebogruppen. Dette tilsvarer en relativ risikoreduksjon på 85 % for 20 mg dose og 80 % for 40 mg dose for å utvikle et ulcus med esomeprazol versus placebo

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Omsøkt pasientpopulasjon skal ha behov for sekundær profylakse av lavdose ASA og være ansett til å ha høy risiko for å utvikle ASA-relaterte gastrointestinale komplikasjoner, slik at de også har behov for profylaktisk behandling med esomeprazol.

Definisjon av høy risiko for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner er opplevelse av 2 eller flere risikofaktorer. Risikofaktorer hos pasienter som får lavdose acetylsalisylsyre, omfatter tidligere magesårssykdom (inkludert komplikasjoner), samtidig behandling med antikoagulantia, andre blodplatehemmere, kortikosteroider og/eller NSAIDs, alder ≥ 60 år med tidligere koronar arteriesykdom eller alder ≥ 65 år. Pasientene med historie av komplisert ulcus er ansett som høyrisiko pasienter uavhengig av andre risikofaktorer.

Studiepopulasjonen i ASTERIX og OBERON består av pasienter med lav risiko for å utvikle GI- problemer. Søker mener denne studiepopulasjonene ble valgt grunnet etiske problemstillinger knyttet til å gjennomføre placebostudier i en pasientpopulasjon med høy risiko for å utvikle mage- og/eller duodenalsår.

Legemiddelverket mener at effekten av esomeprazol er godt dokumentert og at esomeprazol har vist seg å være superior til både ranitidin og misoprostol i å oppnå generell symptomkontroll og hindre tilbakefall av ulcus. Det er tidligere vist god effekt av esomeprazol i to studier bestående av pasientpopulasjon med høyrisiko for mage- og/eller duodenalsår [12, 13].

Legemiddelverket konkluderer med at tillegg av esomeprazol til ASA-behandling høyst trolig vil være effektiv i å redusere gastrointestinale bivirkninger i omsøkt pasientpopulasjon bestående av pasienter med høy risiko for å utvikle gastrointestinale problemer.

Intervensjon og komparator i forhold til klinisk praksis

I begge studiene ASTERIX og OBERON er lavdose ASA/esomeprazol sammenliknet med lavdose ASA/placebo. Dette er en relevant sammenlikning for å evaluere i hvilken grad tillegg av PPI til lavdose ASA-behandling beskytter mot gastrointestinale komplikasjoner.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Primærendepunkt i studiene ASTERIX og OBERON er kumulativ insidens av endoskopisk verifiserte mage- og/eller duodenalsår. Selv om bruk av endoskopisk verifisert gastroduodenalsår som surrogatendepunkt for klinisk relevante gastrointestinale

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

komplikasjoner er omdiskutert, indikerer resultatene en klinisk relevant effekt av lavdose ASA/esomeprazol i å redusere insidensen av gastroduodenalsår sammenliknet med lavdose ASA/placebo.

Studiene ASTERIX og OBERON måler ikke effekten av lavdose ASA som sekundærprofylakse mot kardiovaskulære hendelser ettersom dette er en kjent effekt som er godt dokumentert fra før [5, 6].

2.2.2 Oppsummering

Det er søkt om refusjon i en populasjon med høy risiko for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner på grunn av ASA. Den kliniske effektdokumentasjonen viser at esomeprazol er effektiv i å forhindre mage- og/eller duodenalsår i en populasjon med lav risiko for å utvikle mage- og/eller duodenalsår. Legemiddelverket mener dette er overførbart til en pasientpopulasjon med høy risiko for å utvikle mage- og/eller duodenalsår.

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 AXANUM (ASA/ESOMEPRASOL)

Refusjonssøknaden inneholder en legemiddeløkonomisk analyse hvor det tas sikte på å vise at Axanum er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenliknet med den løse kombinasjonen av ASA og PPI hos pasienter med behov for sekundær kardiovaskulær (CV)-profylakse med lavdose ASA, og med høy risiko for å utvikle ASA-relaterte gastrointestinale komplikasjoner. PPI i base case i den helseøkonomiske modellen er omeprazol.

I modellen er Axanums viktigste gevinst sammenliknet med behandling med den løse kombinasjonen en økning i PPI-adherens, som igjen medfører en høyere ASA-persistens. Pasienter på Axanum utsetter dermed både GI-hendelser og kardiovaskulære hendelser, slik at pasientene på Axanum får høyere livskvalitet sammenliknet med den løse kombinasjonen.

3.1 Modell, metode og forutsetninger

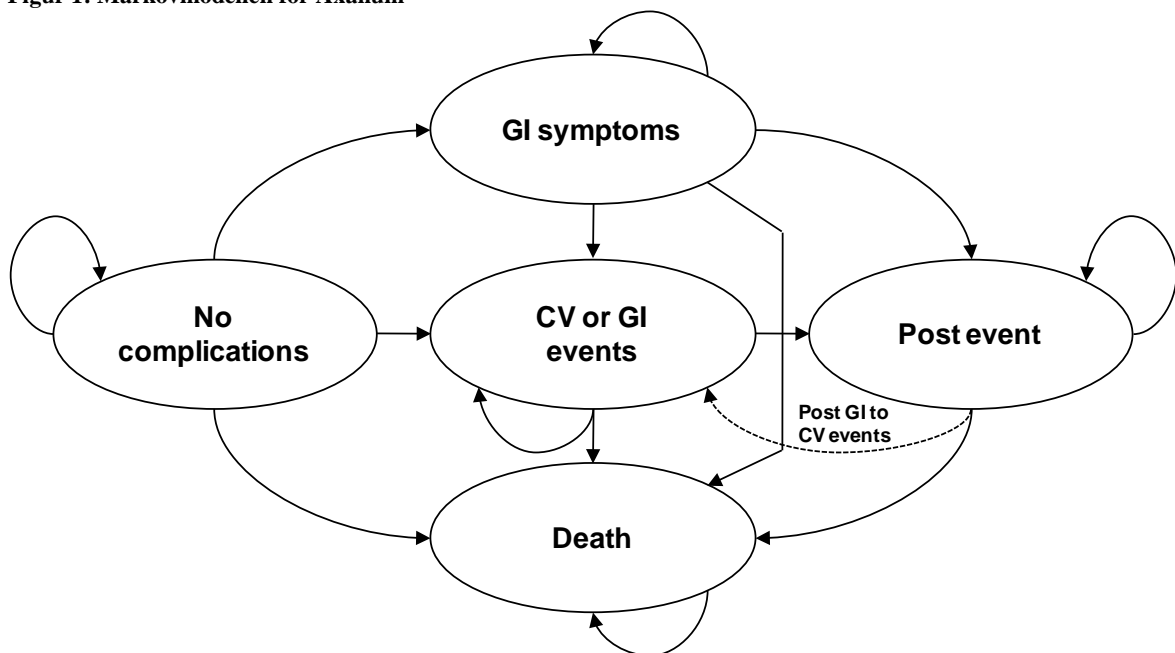
Analysen består av en kostnad-per-QALY analyse (CUA) med en Markovmodell med femten ulike helsetilstander:

1. Ingen komplikasjon
2. GI-symptomer (dyspepsi)
3. Hjerte- og karhendelser, GI-hendelser:
 - a. Hjerte- og karhendelser

- i. Hjerteinfarkt (MI)
 - ii. Hjerneslag
 - iii. Hjertesvikt (CHF)
 - b. GI-hendelser
 - i. Symptomatisk magesår
 - ii. Komplisert GI-hendelse (GI-blødning)
- 4. Etter hendelser
 - a. Post hjerte- og kar hendelser
 - i. Post hjerteinfarkt (MI)
 - ii. Post hjerneslag
 - iii. Post hjertesvikt (CHF)
 - b. Post GI-hendelser
 - i. Post GI-hendelse (GI-blødning)
 - ii. Post GI- symptomer og magesår
- 5. Død
 - a. GI-relatert dødelighet
 - b. Hjerne- og karrelatert dødelighet
 - c. Dødelighet pga. andre årsaker (ikke direkte relatert til hjerte- og kar eller GI-hendelser)

Følgende figur viser strukturen til Markovmodellen (i kompakt form):

Figur 1: Markovmodellen for Axanum



Alle pasientene i begge behandlingsgruppene starter uten komplikasjoner i Ingen komplikasjoner-tilstanden. I løpet av en syklus (tilsvarende et kvartal) kan pasienten forbli i denne tilstanden eller enten oppleve GI-symptomer, én hjerte- og karhendelse, én GI-hendelse eller død.

Om pasienten opplever overgang fra én tilstand til en annen eller forblir i den samme tilstanden bestemmes av overgangssannsynlighetene. Disse sannsynlighetene ble utledet av søkeren med utgangspunkt i ulike effektstudier søkeren selv har identifisert i litteraturen. Dette presenteres i avsnitt 3.1.3.

Pasientene som i en syklus har opplevd GI- symptomer/-hendelser eller hjerte- og karhendelser vil i neste syklus oppleve overgang til den relevante «etter hendelse»-tilstanden. Pasientene kan altså ikke komme tilbake til Ingen komplikasjoner-tilstanden etter at de har opplevd en overgang til andre tilstander. Etter en hendelse kan pasientene eventuelt oppleve nye hendelser, selv om søkeren for enkelhets skyld har antatt at ingen pasient som opplever en hjerte- og karhendelse deretter kan oppleve GI-symptomer eller –hendelser.

Hver helsetilstand er tilknyttet en behandlingskostnad og en livskvalitetsvekt som justerer levetiden pasienten opplever i denne tilstanden for livskvalitet. Dette presenteres i avsnitt 3.1.4 og 3.1.5.

3.1.1 Analyseperspektiv

Det tas et begrenset samfunnsperspektiv i analysen, som innebærer at:

- Bare pasientens endringer i livskvalitet tas med og ikke andres, som for eksempel pasientenes omsorgspersoner; og
- at det tas hensyn til alle kostnadene i samfunnet, uansett hvem disse tilfaller, med unntak av produksjonsvirkninger (pga. manglende data om hvordan Axanum påvirker pasientenes arbeidsevne), skattefinansieringskostnader og kostnader i vunne leveår.

3.1.2 Tidshorisont

Tidshorisonten i modellene er livslang for å ta hensyn til at Axanum er en profylaktisk behandling som vil benyttes av pasienten så lenge hun lever. Pasientene antas å være 50 år ved behandlingsstarten og modellen beregner helsegevinster og –kostnader i 56 år, på hvilket tidspunkt modellen beregner at nær 100 % av pasientene vil være døde.

3.1.3 Effekt og bivirkninger

Markovmodellen beregner livskvaliteten til den gjennomsnittlige pasienten i hver behandlingsgruppe. Dette bestemmes av:

- Tiden pasientene i gjennomsnitt bruker i hver av helsetilstandene, som igjen bestemmes av sannsynlighetene for å oppleve overgang mellom de ulike helsetilstandene i modellen, og
- livskvalitetsvektene som tildeles hver av tilstandene.

I følgende avsnitt presenteres kildene og beskrives metodene som søkeren har benyttet for å beregne overgangssannsynlighetene og livskvalitetsvektene. Først beskrives baseline sannsynlighetene til de relevante pasientene for å dø, oppleve GI-symptomer, GI-hendelser eller hjerte- og karhendelser. Så presenteres effekten behandlingen med PPI og ASA har på disse baseline sannsynlighetene, og til slutt forklares hva søkeren mener med PPI-adherens og ASA-persistens, hvordan disse er estimert og hvordan også de påvirker baseline overgangssannsynlighetene i modellen.

Livskvalitetsvektene som tildeles hver helsetilstand presenteres i avsnitt 3.1.4.

3.1.3.1 Baseline risiko for å oppleve kardiovaskulære hendelser

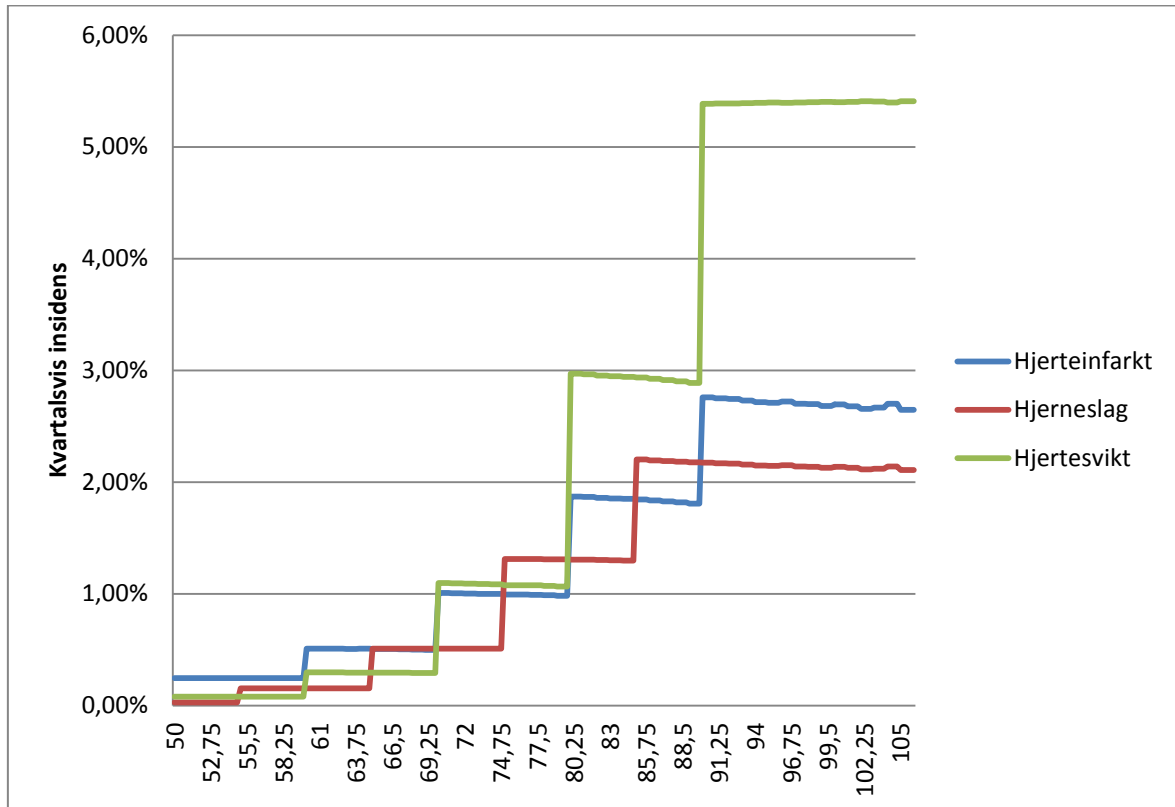
Søkeren har med utgangspunkt i Wisløff et al. [14] beregnet risikoen for kardiovaskulære hendelser hos en pasientpopulasjon med etablert hjerte- og karsykdom. Wisløff et al. er en simuleringsmodell som følger grupper av individer fra de er friske til de får hjerte- og karsykdom og senere dør. Den er basert på norske tall for risiko for hjerte- og karsykdommer, samt internasjonal litteratur når det gjelder senere forløp av sykdommen samt effekt av forebyggings- eller behandlingstiltak.

Risikotallene i Wisløff et al. avhenger av pasientenes kjønn og alder: Kvinner har lavere risikotall enn menn og yngre pasienter har lavere risiko enn eldre pasienter. I modellen tas det kun hensyn til effekten av alder på risikoen, da det beregnes gjennomsnittlige risikotall for kvinner og menn.

Søkeren har i tillegg oppjustert baseline risikotallene for den gjennomsnittlige pasienten i modellen slik at de gjelder for pasienter med angina pectoris, en pasientpopulasjon som søkeren anser har et risikobilde som best gjenspeiler det til Axanums målgruppe.

I diagrammet nedenfor vises de kvartalsvis risikotallene for pasienter med angina pectoris som funksjon av pasientens alder:

Figur 2: Kvartalsvis kardiovaskulær insidens for pasienter med angina pectoris (gjennomsnitt for kvinner og menn)



Diagrammene har en trappetrinnform, noe som skyldes at Wisløff et al. kun presenterer insidensdata for aldersgrupper (50-60 år, 60-70 år, osv.) og ikke for enkelte år.

Insidensene for alle tre hendelser øker med alderen og er relativt like frem til en alder på 80 år, da risikoen for hjertesvikt blir atskillig høyere enn for hjerteinfarkt og hjerneslag (hvh. ca. 3 %, 1,87 % og 1,3 %).

Videre ser man at insidensene faller noe i enkelte aldersspenn. Dette skyldes at de er et gjennomsnitt for menn og kvinner og at både insidensene og mortaliteten er høyere hos menn enn hos kvinner, slik at etter som tiden går gjenspeiler risikotallene mer og mer kvinnenes risikotall.

3.1.3.2 Baseline risiko for å oppleve gastrointestinale hendelser

I modellen antas det at pasienten kan oppleve én eller flere gastrointestinale (GI) hendelser som følge av behandling med lav dose ASA. De inkluderte hendelsene er:

- GI-symptomer (dyspepsi)
- Symptomatisk magesår
- Komplisert GI-hendelse (GI-blødning)

Tabellene nedenfor viser sannsynligheten for at pasientene i målgruppen opplever disse hendelsene og hvilke kilder de er tatt fra:

Tabell 1: Kvartalsvis risiko for å oppleve GI-hendelser

Sannsynlighet	Verdi	Kilder
GI-symptomer (dyspepsia)	5,6 %	Silagy et al. 1993 [15]; Physicians' Health Study [16]; Farrell et al. 1991 [17]; Pratt et al .2010 [18] *
Remisjon GI-symptomer	100 % **	Yeomans et al. 2008 [10]
Symptomatisk magesår	3,1 %	Yeomans et al. 2008 [10]; Scheiman et al. 2011 [11]; Silagy et al. 1993 [15]
Komplisert GI-hendelse (blødning)	***	Saini et al. 2011 [19]

* Aritmetisk gjennomsnitt av estimatene i hver av disse artiklene

** GI-symptomene varer kun i én syklus

*** Aldersbestemt. Basert på en lineær inter- og ekstrapolering av registrert insidensen for 50 åringer (0,25 %), 65 åringer (0,5 %) og 80 åringer (1 %).

3.1.3.3 Baseline mortalitetsrisikotall

I modellen antas det at pasienten kan dø som følge av en GI-blødning, en hjerte- og karhendelse eller andre uspesifiserte årsaker. Følgende tabell viser hvilke mortalitetsrisikotall som ble benyttet og hvilke kilder de ble hentet fra:

Tabell 2: Mortalitetsrisikotall som resultat av ulike hendelser

Hendelse som øker risikoen for å dø	Verdi	Kilde
Mortalitet i den generelle populasjonen	-	SSB
Komplisert GI-hendelse (blødning)	0,082	Straube et al. 2009 [20]; metaanalyse
Hjerteinfarkt	0,02-0,19	Aldersavhengig, basert på Wisløff et al. 2008 (NorCaD) [21]- Appendiks 5
Hjerneslag	0,338	Wisløff et al. 2008 (NorCaD)[21] - Tabell 6
Hjertesvikt	0,168	Wisløff et al. 2008 (NorCaD)[21] - Tabell 5
Relativrisiko for å dø etter første hjerteinfarkt, sammenlignet med normalpopulasjonen	2,10	Maeland & Meen 1988 [22]
Relativrisiko for å dø etter første hjertesvikt, sammenlignet med normalpopulasjonen	2,10	Mosterd et al. 2001 [23]
Relativrisiko for å dø etter første hjerneslag, sammenlignet med normalpopulasjonen	2,66	Engstad et al. 2003[24]

Hjerneslag er hendelsen i modellen som med klart størst sannsynlighet kan medføre død, i ca. 34 % av tilfellene, mens hjerteinfarkt hos en ung pasient er hendelsen som medfører lavest risiko for å dø, 2 %.

Man ser også at pasientene som allerede har opplevd en hjerte- og karhendelse har mellom 2 og 2,7 ganger høyere risiko for å dø i perioden etter hendelsen enn pasientene som ikke har opplevd slike hendelser. Dette understreker behovet for sekundærprofylakse hos denne pasientpopulasjonen.

Risikoen for å dø av andre årsaker enn GI- eller CV-hendelser beregnes ved å trekke GI- og CV-mortalitet fra mortaliteten i den normale populasjonen.

3.1.3.4 Sekundær kardiovaskulær profylakse med ASA

For å ta hensyn i modellen til den reduserte risikoen for å oppleve ulike hjerte- og karhendelser ved behandling med ASA har søkeren benyttet relativ risikotallene fra ATT-

metaanalysen. Denne metaanalysen ble gjennomført av Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration i 2009 og ser på bruk av ASA som primær- og sekundærprofylakse mot alvorlige vaskulære hendelser. Den består av 16 randomiserte kliniske studier (17 000 individer) hvor langtidsbruk av ASA ble sammenliknet med langtidsbruk av placebo.

Risikotallene fra ATT-metaanalysen benyttes til å nedjustere baseline risikoene for å oppleve hjertesvikt, hjerteinfarkt eller hjerneslag. Tabellen nedenfor viser hvilke relativ risiko (RR)-tall som ble benyttet:

Tabell 3: Relative risikoer for hjerte- og karhendelser med ASA-behandling.

Relative risikoer (RR)	Verdi	Kilde
Relativ risiko for hjerteinfarkt v/ ASA-behandling sammenlignet med uten.	0,80	ATT metaanalyse 2009 [25]
Relativ risiko for hjerneslag v/ ASA-behandling sammenlignet med uten.	0,81	ATT metaanalyse 2009 [25]
Relativ risiko for hjertesvikt v/ ASA-behandling sammenlignet med uten.	0,81	Antagelse, basert på ATT metaanalyse 2009 [25]. Utgjør en risiko for en sammensatt kardiovaskulær hendelse

Baseline risikoene blir altså ca. 20 % lavere ved ASA-behandling sammenlignet med uten behandling.

3.1.3.5 Behandling av GI-problemer med PPI

Som tidligere anført vil behandling med PPI redusere GI-problemer hos målpopulasjonen. Dette tas det hensyn til i modellen ved å nedjustere baseline risikoen for å oppleve slike GI-problemer vha. følgende relative risikoer:

Tabell 4: Relative risikoer for hjerte- og karhendelser med ASA-behandling.

Relativ risiko (RR)	Verdi	Kilde
Relativ risiko for GI-symptomer (dyspepsi) sammenlignet med ASA-behandling uten PPI	0,33	Saini et al. 2011
Relativ risiko for symptomatisk magesår sammenlignet med ASA-behandling uten PPI	0,30	Yeomans et al. 2008
Relativ risiko for komplisert GI-hendelse (blødning) sammenlignet med ASA-behandling uten PPI	0,33	Saini et al. 2011

Ifølge kildene i tabellene blir baseline risiko for å oppleve GI-problemer redusert med ca. 67-70 % når pasienten bruker PPI, noe som utgjør en betydelig reduksjon.

3.1.3.6 PPI-adherens og ASA-persistens

PPI-adherens og ASA-persistens er to sentrale parametere i refusjonssøknaden, da Axanums viktigste gevinst sammenlignet med løs kombinasjon av ASA og PPI antas å være en økning i PPI-adherens, som igjen medfører en høyere ASA-persistens.

Disse to parametere defineres i refusjonssøknaden som følgende:

- ASA-persistens defineres som andel av lav dose ASA-pasienter (i %) som ikke har sluttet med behandlingen.
- PPI-adherens defineres i søknaden som andel av PPI-behandlingen (i %) som tas i henhold til forskrivningen.

Disse definisjonene stemmer overens med ISPORs (The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) definisjoner [26].

Nedenfor vil vi først presentere hvordan søkeren har estimert ASA-persistens og PPI-adherens i modellen.

ASA-persistens

Søkeren antar i modellen at forebyggende effekt av ASA-behandling mot sekundære kardiovaskulære hendelser vil oppleves så lenge pasienten fortsetter med denne behandlingen. For å estimere ASA-persistens benyttes det i søknaden data fra Saini et al. [19]. Saini et al har utført et litteratursøk på studier av kort- og langtids discontinuation ved bruk av ASA som sekundærprofylakse. Discontinuation-andelen² ble etter ett og fem år etter behandlingens start hhv. 20 % og 34 %. Med disse to observasjonene estimerer søkeren at persistens følger en Weibull-fordeling med lambda lik 0,2231 og gamma lik 0,3862³. Dette er bakgrunnen for ASA-persistens *uten* GI-hendelser i de to armene Axanum versus ASA/PPI i løs kombinasjon.

At gammaverdien er nær null betyr at hasardraten til persistens vil oppleve et markant fall i løpet av de første månedene for så å falle videre i et atskillig lavere tempo. Søkeren anførte at denne tidsprofilen var lite sannsynlig i klinisk praksis og antok derfor at persistens f.o.m. det tredje behandlingsåret ville holde seg stabil på 71,7 % dersom pasienten ikke opplevde GI-problemer eller 60,4 % dersom det oppsto GI-problemer.

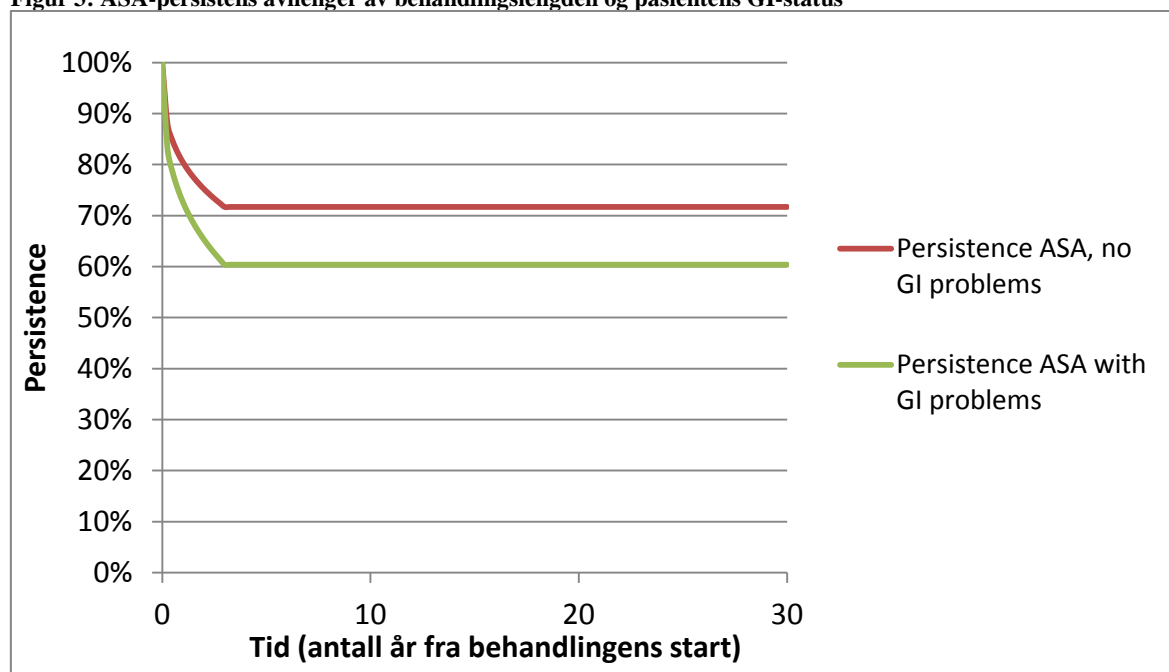
² Discontinuation (%) = 100 % - Persistence (%)

³ Weibull-fordelingen er sannsynlighetsfordeling hvis hovedmomenter beregnes ved hjelp av to parametre: Lambda (skalaparameter) og gamma (formparameter).

Modellen bruker ikke ASA-persistens direkte fra Saini et al. for å estimere ASA-persistens med GI-problemer. ASA-persistens med GI-problemer baserer seg på relativ risiko for discontinuation med ASA-behandling grunnet GI-problemer. I modellen benyttes det en relativ risiko på 1,7 for discontinuation grunnet GI-symptomer og GI-hendelser. Dette korresponderer til resultater for ulcus og dyspepsi (GI-symptomer) i Martín-Merino [27]. Studien av Martín-Merino et al. er utført i en pasientpopulasjon som blir behandlet med ASA som sekundærprofylakse.

Figuren nedenfor viser hvordan ASA-persistens avhenger av lengden på behandling og GI-status:

Figur 3: ASA-persistens avhenger av behandlingens lengden og pasientens GI-status



Diagrammet understreker hvor viktig GI-status er for persistensnivået: Pasienter uten GI-problemer har etter tre år på behandling ca. 11 % høyere persistens enn pasientene med GI-problemer.

PPI-adherens

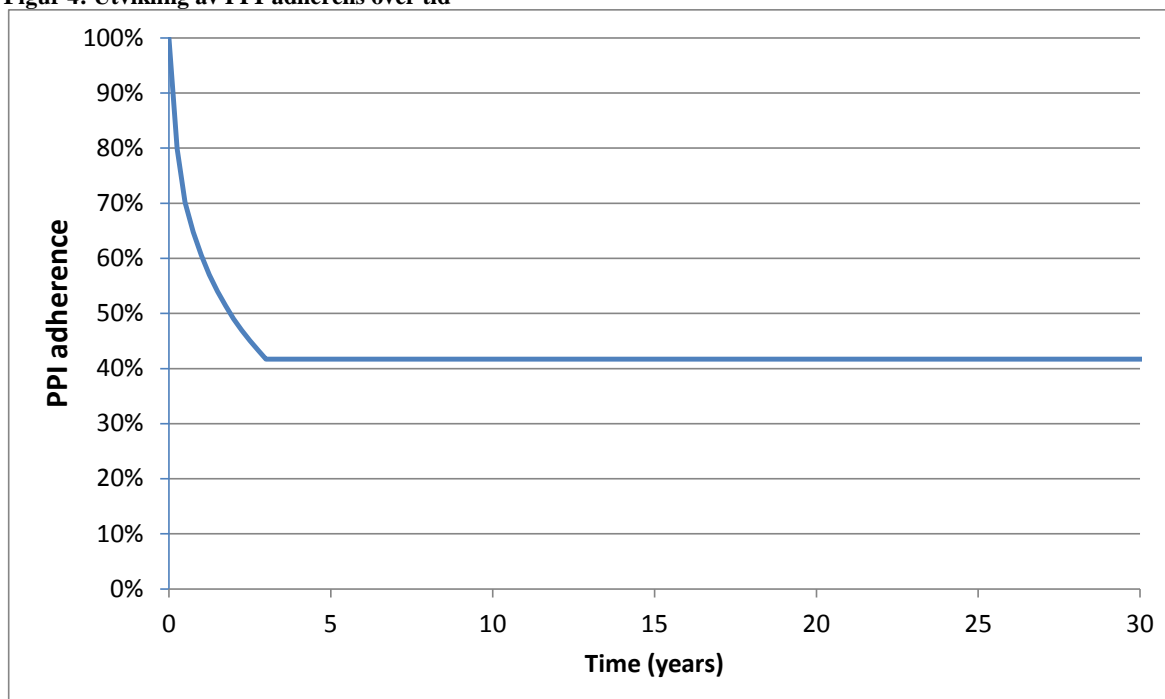
Til å estimere PPI-adherens bruker søkeren data fra van Soest 2011 [28], en stor multinasjonalt registerstudie fra UK, Nederland og Italia, hvor PPI-adherens måles som gjennomsnittlig % -antall NSAIDs dager dekt av PPI. Artikkelen baserer seg på registerdata fra allmennpraktiserende leger hvor gjennomsnittlig behandlingstid for NSAID er $27,5 \pm 71,5$ dager. Studien har kort oppfølgingstid og data, kun for et år. Resultatene er som følger:

Varighet av behandling	PPI-adherens
< 1 mnd.	87 %
1-6 mnd.	73 %
> 1 år	58 %

Basert på inter- og ekstrapolering av tre observasjoner fra van Soest et al. [28] estimerer søkeren at adherens følger en Weibull-fordeling med $\lambda = 0,502$ og $\gamma = 0,505$, noe som innebærer at tidsprofilen til adherens ligner profilen til ASA-persistens: Kraftig fall i de første behandlingårene for så å fortsette å falle med et saktere tempo.

Et stadig fall etter som tiden går anses av søker som lite sannsynlig basert på data fra van Soest et al. Pasienter som avsluttet PPI-behandlingen sin kan i tillegg gjenoppstarte den på et senere tidspunkt, noe som også taler imot et stadig fall i adherens. Derfor antas det at etter tre år med behandling holder adherens seg stabil på rundt 41 %⁴. Resultatene vises i diagrammet nedenfor:

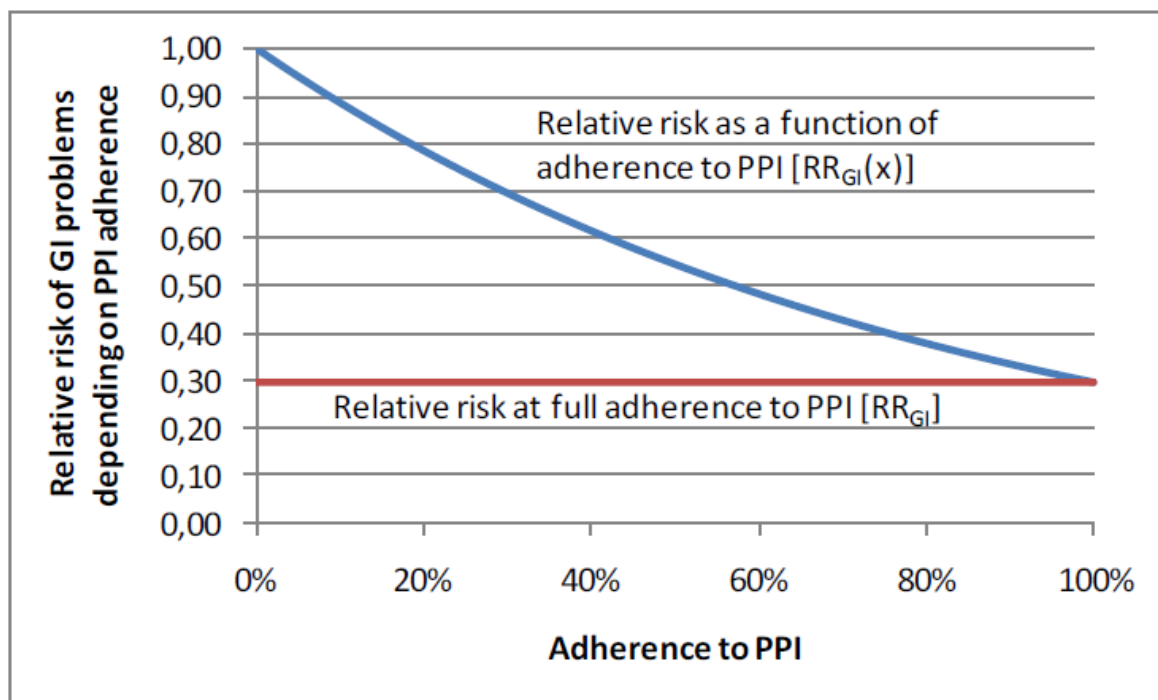
Figur 4: Utvikling av PPI-adherens over tid



Videre brukte søkeren data fra van Soest [28, 29] for å estimere forholdet mellom den relative risikoen for å oppleve GI-problemer og adherens ved behandling med PPI. Resultatet vises i diagrammet nedenfor:

⁴ Endringer i denne antagelsen undersøkes nærmere i avsnitt 3.4.2.

Figur 5: Relativ risiko for å oppleve GI-problemer som en funksjon av PPI-adherens



RR_{GI} er i van Soest på 0,33 og betyr at risikoen for å oppleve ASA-relaterte GI-problemer når pasienten får PPI-behandling og følger doseringsregimet (dvs. 100 % adherens), er rundt en tredel av risikoen når pasienten ikke får PPI eller ikke i det hele tatt følger doseringsregimet (dvs. når adherens er 0 %).

For adherens-verdier (x) mellom 0 % og 100 %, beregner søkeren at RR for å oppleve GI-problemer ($RR_{GI(x)}$) vil være gitt av den blå kurven, dvs. at den vil alltid være mellom 0,33 og 1.

Refusjonssøker mener at Axanum har to hovedfordeler sammenliknet med løs kombinasjon av ASA og PPI. Som et resultat av kombinasjonstabletten antar refusjonssøker at PPI-adherens vil bli løftet opp på nivå med ASA-persistens, dette er en relativt stor effekt. For det andre antas det at ASA-persistens for Axanum vil øke ettersom man opplever færre GI-hendelser som igjen vil lede til at færre slutter på ASA-behandlingen. ASA-persistens er basert på et vektet gjennomsnitt av ASA-persistens med og uten GI-problemer.

3.1.4 Livskvalitet

Søkeren benytter aldersjusterte livskvalitetsvekter for hver av helsetilstandene i modellen. Disse utledes ved å gange den aldersrelevante vekten for en representativ borger fra normal populasjonen med en korrigeringsfaktor for helsetilstanden pasienten opplever. Denne

tilnærmingen innebærer at det å oppleve helsetilstandene har en proporsjonalt lik effekt på pasientenes livskvalitet i ulike aldersgrupper.

Livskvalitetsvektene hos en normal populasjon kommer fra Uhlig et al. [30], en norsk studie som sammenlignet livskvaliteten til en pasientpopulasjon med reumatoid artritt med en normal populasjon. Vektene blir lavere med alderen, et naturlig fenomen som har blitt registret i andre lignende livskvalitetsstudier søkeren henviser til, som Burström et al. [31]

Tabell 5: Livskvalitetsvektene i normalpopulasjonen

Aldersgruppe	Livskvalitetsvekt
40-49	0,819
50-59	0,808
60-69	0,764
70+	0,728

Korrigeringsfaktorene gjenspeiler effekten den aktuelle helsetilstanden har på livskvaliteten. De er hentet fra ulike kilder:

- For de kardiovaskulære hendelsene ble faktorene hentet fra Latimer et al. [32], en engelsk kostnadseffektivitetsanalyse av COX2 og NSAIDS sammen med PPI hos osteoartrose pasienter.
- For GI-hendelsene ble faktorene hentet fra Maetzel et al. [33], en kanadisk kostnadseffektivitetsanalyse av celecoxib and rofecoxib hos pasienter med osteoartrose eller reumatisk artrose.

Søkeren skiller mellom faktorer mens hendelse pågår og faktorer etter at hendelsen er over (post hendelse). Korrigeringsfaktorene for post hendelsene gjelder til pasienten enten opplever en annen hendelse eller dør:

Tabell 6: Korrigeringsfaktorene for livskvaliteten i de ulike helsetilstandene i modellen

Helsetilstand	Korrigeringsfaktor
Ingen komplikasjon	1
GI-symptomer (dyspepsi)	0,73
Symptomatisk magesår	0,55
Post GI symptomer og magesår	0,98
Komplisert GI-hendelse (blødning)	0,46
Post komplisert GI-hendelse	0,98
Hjerteinfarkt	0,37
Post hjerteinfarkt	0,88
Hjerneslag	0,35
Post hjerneslag	0,71
Hjertesvikt	0,71
Post hjertesvikt	1

Man kan se at de mest alvorlige hendelser i modellen er hjerneslag (65 % reduksjon i baselinelivskvalitet i kvartalet det finner sted), hjerteinfarkt (63 %) og blødning (54 %), og at reduksjonen forblir betydelig etter et hjerneinfarkt (12 %) og et hjerneslag (29 %). Dette illustrerer hvor store helsegevinster det kan høstes i å hindre at pasienten opplever slike hendelser.

3.1.5 Kostnader (input data)

Kostnadene avhenger av hvilke ressurser som brukes i hver behandlingsarm og hvordan disse ressursene prises.

Kostnadsgruppene i modellen er:

- Legemiddelkostnader
- Kostnader ved behandling av GI-hendelser
- Kostnader ved etterbehandling av GI-hendelser
- Kostnader ved behandling av kardiovaskulære hendelser
- Kostnader ved etterbehandling av kardiovaskulære hendelser

Legemiddelkostnadene er tilstandsuavhengige (de avhenger bare av hvilken behandlingsgruppe pasienten tilhører) mens de andre kostnader er knyttet til én av de ulike tilstandene i Markovmodellen, i den forstand at behandling i den aktuelle tilstanden medfører en bestemt gjennomsnittskostnad.

3.1.5.1 Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene bestemmes av legemiddeldosene, AUP uten MVA per dose og behandlingens varighet, som i denne refusjonssøknaden varer livet ut.

Dosene og prisene vises i tabellen nedenfor:

Tabell 7: Legemiddelkostnader

Preparat	Dose (mg pr. tablett)	Tabletter pr. pakning	AUP / trinnpris pr. pakning	Pris u/ moms pr. pakning	Pris u/ moms pr. tablett	Kostnad pr. mnd. ¹	Kostnad pr. Syklus ²
ASA	75	100	69,6	55,68	0,56	16,94	50,81
Esomeprazol	20	100	432,9	346,32	3,46	105,34	316,02
Esomeprazol – trinnpris ³	20	100	93	74,4	0,74	22,63	67,89
Omeprazol	20	100	381,6	305,28	3,05	92,86	278,57
Axanium	81/20	30	149,4	119,52	3,98	121,18	363,54

¹ Pris u/ mva pr.tablett x (365/12)

² Kostnad pr. måned x 3 (da en syklus tilsvarer en kvartal)

³ Trinnpriskuttet antas å nå 80 % av maksimal AUP ved generisk konkurranse.

Man ser i tabellen at ASA + omeprazol per i dag koster rundt 329 kr. pr. syklus, mot 367 kr. for ASA + esomeprazol og 363,5 kr. for Axanium.

Esomeprazol (Nexium) er et preparat med høye salgstall (rundt 184 mill. kr. i 2011) som i tillegg har vært lenge i markedet, slik at det ikke er urimelig å forvente generisk konkurranse og utløsning av det høyeste trinnpriskuttet i løpet av få år, 80 % av den maksimale AUP. I raden for "Esomeprazol trinnpris" ser man at prisen potensielt kan falle ned til 67,9 kr. pr. syklus. Dette vil ha store konsekvenser for merkostnadene ved å bruke Axanium, da esomeprazol er et av de to virkestoffene som utgjør preparatet, samtidig som Axanium ikke vil få generisk konkurranse og trinnpriskutt i den nærmeste fremtiden. Slike betraktninger har søkeren tatt hensyn til i en sensitivitetsanalyse som vil drøftes i avsnitt 3.3.

Legemiddelkostnadene justeres ellers i modellen for å ta hensyn til PPI-adherens og ASA-persistens, slik at dersom PPI-adherens for eksempel er lik 50 %, deles PPI-kostnadene på to.

3.1.5.2 Kostnader ved behandling og etterbehandling av GI-hendelser

Når pasienten opplever GI-symptomer, symptomatisk magesår og/eller mageblødning påløper visse behandlingkostnader, og når hendelsen er over påløper etterbehandlingkostnader. Kostnadsestimatene for disse og kildene de ble hentet fra vises i tabellen nedenfor:

Tabell 8: Enhetskostnader for ulike GI-hendelser

Hendelse	Kostnad per syklus ¹	Kilde
Ingen komplikasjon	0	-
GI-symptomer	543	Myrvold et al. 2001[34]
Symptomatisk magesår	543	Myrvold et al. 2001
Post GI-symptomer og magesår	543	Myrvold et al. 2001
Komplisert GI-hendelse (blødning)	41 457	Innsatsstyrt Finansiering 2012; DRG 174N
Post komplisert GI-hendelse	543	Myrvold et al. 2001

¹ Eksklusive legemiddelkostnader

Kostnadsestimatene for de fleste GI-hendelsene kommer fra Myrvold et al [34], en nordisk multisenter randomisert klinisk studie der 298 pasienter som hadde blitt behandlet med omeprazol mot GERD ble delt i to grupper. Pasientene i den ene gruppen avsluttet omeprazol og ble i stedet operert (åpen antirefluksinngrep) mens i den andre gruppen fortsatte pasientene på omeprazol (20 eller 40 mg). Studien varte i fem år og ressursbruken for begge grupper ble registrert underveis.

Basert på disse dataene estimerer søkeren at alle GI-hendelsene koster 543 kr. Dette gjelder ikke for blødning, da behandlingskostnad antas å være lik DRG-kode 174N, for kompliserte magesår eller blødninger i fordøyelseskanalen, som tilsvarer en kostnad på 41 457 kr.

3.1.5.3 Kostnader ved behandling og etterbehandling av kardiovaskulære-hendelser

Kostnadsestimatene for de fleste kardiovaskulære-hendelsene kommer hovedsakelig fra NorCaD-modellen (Wisløff et al.). Det eneste kostnadsestimatet som ikke kommer fra Wisløff et al. er for behandlingen etter hjerneslag. Dette hentes fra Ghatnekar et al., en svensk kostnadsanalyse som estimerer de potensielle kostnadsbesparelsene ved å hindre førstegangshjerneslag.

Tabell 9: Enhetskostnader for ulike kardiovaskulære-hendelser

Hendelse	Kostnad per syklus	Kilde
Hjerteinfarkt	130 103	Wisløff et al. 2008 (NorCad, tabell 13)
Post hjerteinfarkt	843	Wisløff et al. 2008 (NorCad, tabell 13) ¹
Hjerneslag	135 523	Wisløff et al. 2008 (NorCad, tabell 13) ²
Post hjerneslag	16 708	Ghatnekar et al. 2004 ³
Hjertesvikt	35 948	Wisløff et al. 2008 (NorCad, tabell 13)
Post hjertesvikt	8 709	Wisløff et al. 2008 (NorCad, tabell 13) ⁴

¹ Årlige kostnader delt på fire

² Kostnader for første året, ekskl. 3 sykluser (dvs. kvartaler) med post hjerneslag kostnader for å unngå dobbeltelling

³ Kvartal kostnader beregnes til å være lik den årlige kostnaden i påfølgende årene etter slaget, delt på fire. Og kostnaden i påfølgende årene beregnes som 36 % av kostnaden i det året pasienten opplever hjerneslaget, med utgangspunkt i tabell 2 i Ghatnekar et al. 2004

⁴ Årlige kostnader delt på fire

Utfra tabellen kan man se at hjerteinfarkt og hjerneslag er hendelsene som medfører de høyeste kostnadene (hhv. Ca. 130 000 og 135 000 kr.), mens behandlingen av pasienten etter et hjerneslag medfører de høyeste oppfølgingsbehandlingskostnader (16 708 kr.).

3.1.6 Valg av diskonteringsrente

Søkeren benytter en diskonteringsrate på 4 % for både kostnader og helseeffekter, i henhold til Finansdepartementets bestemmelse.

3.2 Resultater

3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs

For hver behandlingsarm beregner modellen hvor lenge den gjennomsnittlige pasienten lever i hver av helsetilstandene og så justerer den for livskvalitet. Resultatene (i antall diskonterte QALY og prosentandel av det totale) vises i tabellen nedenfor:

Tabell 10: Opplevde QALY, antall og prosent av totalen, for hver behandlingsarm

Helsetilstand i Markovmodellen	QALY - Axanum		QALY - ASA + PPI		Gevinst m/ Axanum
Ingen komplikasjon	3,893	32,07 %	3,182	26,35 %	0,711
GI-symptomer	0,166	1,37 %	0,221	1,83 %	-0,056
Symptomatisk magesår	0,068	0,56 %	0,093	0,77 %	-0,026
Komplisert GI-hendelse (blødning)	0,003	0,02 %	0,004	0,03 %	-0,001
Hjerteinfarkt	0,012	0,10 %	0,012	0,10 %	0,000
Hjerneslag	0,005	0,04 %	0,005	0,04 %	0,000
Hjertesvikt	0,014	0,11 %	0,013	0,11 %	0,000
Post GI-symptomer og magesår	5,596	46,10 %	6,093	50,45 %	-0,497
Post komplisert GI-event	0,185	1,52 %	0,258	2,14 %	-0,073
Post hjerteinfarkt	1,195	9,85 %	1,194	9,88 %	0,002
Post hjerneslag	0,326	2,69 %	0,326	2,70 %	0,001
Post hjertesvikt	0,677	5,58 %	0,675	5,59 %	0,002
Total QALY	12,139	100 %	12,077	100 %	0,062

Den forventede livskvalitetsjusterte levetiden til den gjennomsnittlige pasienten i Axanum-gruppen er på 12,139 QALY, mot 12,077 for løs kombinasjon av ASA og omeprazol (PPI). Forskjellen er da på 0,062 QALY til fordel for Axanum, en beskjeden gevinst på 0,511 %⁵.

Gevinsten ved Axanum stammer fra:

- at Axanum-pasientene over lengre tid ikke opplever komplikasjoner, og dermed opplever høyere livskvalitet; og
- at Axanum-pasientene i tillegg opplever færre GI- og/eller kardiovaskulære hendelser.

Gevinstene pga. redusert antall GI-episoder utgjør den aller største delen av de totale gevinstene.

3.2.2 Kostnader

I tabellen nedenfor vises de diskonterte kostnader for hver behandlingsarm, i hvilke tilstander kostnadene påbeløper og forskjellene mellom armene:

Tabell 11: Totale kostnader for hver behandlingsarm

Helsetilstand i Markovmodellen	Kostnad - Axanum		Kostnad - ASA + PPI		Merkostnad v/ Axanum
Ingen komplikasjon	5 382	3,59 %	2 987	2,05 %	2 395
GI-symptomer	888	0,59 %	1 076	0,74 %	-188
Symptomatisk magesår	480	0,32 %	603	0,41 %	-123
Komplisert GI-hendelse (blødning)	1 410	0,94 %	1 899	1,30 %	-488
Hjerteinfarkt	22 062	14,70 %	22 001	15,11 %	61
Hjerneslag	9 919	6,61 %	9 883	6,79 %	36
Hjertesvikt	3 651	2,43 %	3 630	2,49 %	22
Post GI-symptomer og magesår	23 183	15,44 %	21 820	14,99 %	1 363
Post komplisert GI-event	799	0,53 %	966	0,66 %	-167
Post hjerteinfarkt	7 965	5,31 %	7 177	4,93 %	788
Post hjerneslag	41 799	27,84 %	41 443	28,46 %	356
Post hjertesvikt	32 584	21,70 %	32 119	22,06 %	465
Total kostnader	150 121	100 %	145 603	100 %	4 518
Legemiddelkostnader (ASA og PPI)	17 276	12 %	10 612	7 %	6 665
Andre behandlingskostnader	132 845	88 %	134 991	93 %	-2 146

Resultatene viser at legemiddelkostnadene ved bruk av Axanum utgjør en større andel av de totale kostnadene (12 % mot 7 % i ASA+PPI-gruppen) og at de i tillegg er høyere i

⁵ = $[(12,139-12,077)/12,077]*100\%$

absolutt verdi enn ved bruk av den løse kombinasjonen (17 276 kr. mot 10 612 kr.). Men samtidig fører bruken av Axanum til noe lavere behandlings- og etterbehandlingskostnader fordi pasientene opplever færre GI- og kardiovaskulære hendelser. Dette utgjør besparelser er på 2 146 kr., slik at de totale merkostnadene ved å bruke Axanum fremfor den løse kombinasjonen er på 4 518 kr, en moderat økning på 3 %⁶.

3.2.3 Kostnadseffektivitet

I søkerens base case-analyse gir Axanum en QALY-gevinst på 0,062 og merkostnader på 4 518 kr sammenlignet med den løse kombinasjonen ASA og omerparzol. Dette innebærer en inkrementell kostnad-effekt-ratio (IKER) på 72 817 kr./QALY, godt innenfor det Legemiddelverket pleier å anse som kostnadseffektivt. I neste avsnitt undersøkes hvor følsom dette resultatet er for endringer i viktige variabler i modellen.

3.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Resultatene av en helseøkonomisk analyse er som regel basert på mange forutsetninger og variabler. En del av disse vil være usikre. Derfor er det viktig å teste hvordan og i hvilken grad endrede forutsetninger og endrede variabelverdier påvirker resultatet.

Søkeren har i denne forbindelse foretatt både enveis og probabilistiske multivariate sensitivitetsanalyser (PSA).

3.3.1 Enveis sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyse ser man på hvordan modellens resultater og IKER påvirkes av endringer i én enkel variabel, som oftest når variabelen har en lav og høy verdi. Disse verdiene pleier å være den nedre og øvre grensen i 95 % -konfidensintervallet når dette er tilgjengelig.

Søkeren har gjennomført slike enveis sensitivitetsanalyser for en rekke variabler i modellen og presentert resultatene i et Tornadodiagram, der konsekvensene av å endre variablene vises uttrykt i form av endring på IKER.

Tornado-diagrammet viser at enveis endringer har en begrenset effekt på resultatene. Variablene som ser ut til å ha størst effekt på IKER er den relative risikoen for å oppleve GI-symptomer uten PPI-behandling og den relative risikoen for å oppleve symptomatisk magesår uten PPI-behandling. Men alt i alt var endringene i QALY-gevinsten og/eller merkostnadene små, slik at IKER holdt seg innenfor område 0 - 200 000 kr/QALY.

⁶ =(150 121-145 603)/145 603

I tillegg til enveis analyser gjennomførte søkeren scenario analyser, der en gruppe av variabler eller enkelte antagelser ble endret:

- IKER øker når tidshorizonten i modellen forkortes, sannsynligvis fordi da fanger man ikke i tilstrekkelig grad de langsiktige helsegevinstene ved Axanum.
- IKER øker (stort sett alltid) når pasientenes gjennomsnittsalder reduseres, trolig fordi faren for GI- og kardiovaskulære hendelser er lavere hos yngre pasienter slik at de ekstra påløpte legemiddelkostnader ved å starte Axanum-behandlingen tidligere ikke fører til like store helsegevinster som det ville ha gjort hos en gruppe med eldre pasienter.
- IKER øker betraktelig ved inntreden av generisk konkurranse for esomeprazol, fra 72 817 til 172 725 kr/QALY, pga. en mer enn dobling av totale merkostnader; men forblir på et nivå Legemiddelverket anser som rimelig.

Alle disse resultatene er med på å styrke troverdigheten til basecase resultatene. Nedenfor beskrives søkerens probabilistiske sensitivitetsanalyse.

3.3.2 Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA)

Deterministiske univariate sensitivitetsanalyser som beskrevet i forrige avsnitt kan gi et ufullstendig bilde av hvordan endringer i enkelte variabler eller forutsetninger påvirker resultatene, f. eks. når det finnes et stort antall parametere med usikker verdi. I slike tilfeller vil enveis endringer i disse variablene ikke være hensiktsmessige fordi man ikke vil fange den samlede usikkerheten til parameterne.

Probabilistiske multivariate sensitivitetsanalyser (PSA) kan være en løsning til disse problemene ved bruk av simulering. Slike analyser kan også gi viktig informasjon om hvilke kombinasjoner av kostnader og effekter som er mest sannsynlige.

Søker utførte Monte Carlo-simulering ved å estimere modellens resultater 2 000 ganger. I hver estimering tildeles hver av de usikre variablene én verdi som avhenger av variabelens egen sannsynlighetsfordeling. Nedenfor følger en oversikt over hvilke usikre variabler som ble tatt med i sensitivitetsanalysen og hvilken sannsynlighetsfordeling variablene ble tildelt:

Tabell 12: Variabler inkludert i PSA og deres sannsynlighetsfordeling

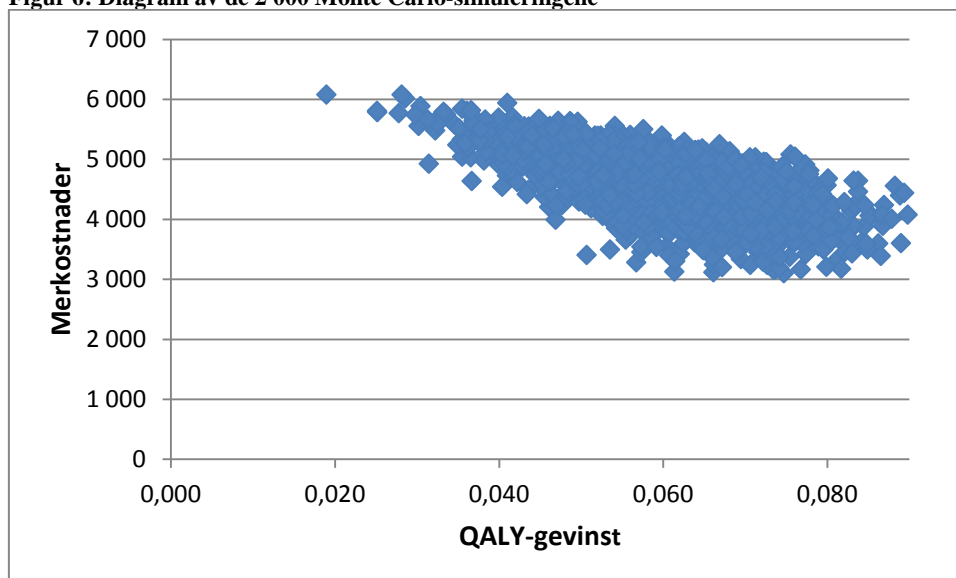
Parameter	Base case value	SE	Distribution
Utility - No complications	1	0,000	Beta
Utility - GI symptoms	0,73	0,054	Beta
Utility - Symptomatic ulcer	0,55	0,046	Beta
Utility - Post symptomatic ulcer	1	0,000	Beta
Utility - Complicated GI event	0,46	0,048	Beta
Utility - Post complicated GI event	1	0,010	Beta

Utility - MI	0,37	0,048	Beta
Utility - Post MI	0,88	0,051	Beta
Utility - Stroke	0,35	0,051	Beta
Utility - Post stroke	0,71	0,048	Beta
Utility - CHF	0,71	0,051	Beta
Utility - Post CHF	1	0,000	Beta
General QoL index Uhlig et al. Age 40-49	0,819	0,004	Beta
General QoL index Uhlig et al. Age 50-59	0,808	0,008	Beta
General QoL index Uhlig et al. Age 60-69	0,764	0,009	Beta
General QoL index Uhlig et al. Age 70+	0,728	0,011	Beta
Probability of GI symptoms	0,056	0,010	Beta
Probability of symptomatic ulcer	0,031	0,009	Beta
Proportion who discontinue ASA because of dyspepsia	0,25	0,058	Beta
Proportion who respond to PPI co-therapy and remain on ASA	0,5	0,067	Beta
Mortality risk - Complicated GI event	0,082	0,001	Lognormal
Mortality risk - Stroke	0,338	0,012	Lognormal
Mortality risk - Congestive heart failure	0,168	0,022	Lognormal
Relative risk of GI symptoms (e.g., dyspepsia) compared to treatment without PPI	0,33	0,307	Lognormal
Relative risk of symptomatic ulcer compared to treatment without PPI	0,3	0,397	Lognormal
Relative risk of complicated GI event compared to treatment without PPI	0,33	0,307	Lognormal
Relative risk of myocardial infarction compared to treatment without ASA	0,8	0,048	Lognormal
Relative risk of stroke compared to treatment without ASA	0,81	0,066	Lognormal
Relative risk of congestive heart failure compared to treatment without ASA	0,81	0,038	Lognormal
Relative risk of GI symptoms and GI events without ASA	0,79	0,151	Lognormal
Relative risk of symptomatic ulcer after previous GI symptoms	1	0,000	Lognormal
Relative risk of complicated GI event after previous GI symptoms	1	0,000	Lognormal

Relative risk of complicated GI event after previous symptomatic ulcerus	1,68	0,103	Lognormal
Mortality risk relative to normal population after first MI	2,1	0,150	Lognormal
Mortality risk relative to normal population after CHF	2,1	0,103	Lognormal
Mortality risk relative to normal population after first stroke	2,66	0,260	Lognormal
Cost of no complications	0	0	Lognormal
Cost of GI symptoms	397	40	Lognormal
Cost of symptomatic ulcerus	397	40	Lognormal
Cost of post symptomatic ulcerus	397	40	Lognormal
Cost of complicated GI event	38 209	3 821	Lognormal
Cost of post complicated GI event	397	40	Lognormal
Cost of MI	114 932	11 493	Lognormal
Cost of post MI	2 980	298	Lognormal
Cost of stroke	164 000	16 400	Lognormal
Cost of CHF	31 756	3 176	Lognormal
Cost of post CHF	30 774	3 077	Lognormal

Resultatene fra de 2000 simuleringene vises i diagrammet nedenfor:

Figur 6: Diagram av de 2 000 Monte Carlo-simuleringene



Verdien på QALY-gevinsten ved Axanum (i x-aksen) spenner mellom ca. 0,02 og 0,09 mens merkostnadene (i y-aksen) spenner mellom ca. 3 000 kr og 6 100 kr. Videre virker

det som at det finnes et tilnærmet lineært forhold mellom QALY-gevinst (i x-aksen) og merkostnader (i y-aksen) og at samvariasjonen mellom disse to er negativ, altså at de er negativt korrelerte.

Dette kan skyldes at ved behandling med Axanum vil pasienten over lengre tid ikke oppleve GI- eller kardiovaskulære komplikasjoner. Dermed vil kun legemiddelkostnader påløpe og ikke komplikasjonsbehandlingskostnader, noe som igjen vil kompensere for de høyere legemiddelmerkostnadene ved Axanum.

Til slutt ble Monte Carlo-simuleringene benyttet til å lage en såkalt cost-effectiveness acceptability curve (CEAC), som angir andel simuleringer hvor IKER ble lik eller mindre enn en hypotetisk terskelverdi. CEAC for Axanum viser til at i 99 % av simuleringene var IKER lik eller lavere enn 170 000 kr./QALY, en IKER-verdi som Legemiddelverket anser som kostnadseffektiv.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Populasjon

Populasjonen i base case reflekterer pasientene i ATERIX- og OBERON- studiene. Pasientpopulasjonen i modellen består av pasienter med behov for lavdose ASA og som trenger profylakse mot mage- og/eller duodenalsår. Populasjonen består av pasienter med lav risiko for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner. Dette kan være en konservativ antagelse av effekten PPI har på forebygging av mage- og/eller duodenalsår i hht omsøkt pasientpopulasjon. Risikoen for å utvikle mage- og/eller duodenalsår i omsøkt pasientpopulasjon kan være høyere enn i modellpopulasjonen.

Intervensjon

Axanum er en kombinasjonstablett som består av acetylsalisylsyre 81 mg og esomeprazol 20 mg. Dosering er 1 tablett én gang daglig

Komparator

Refusjonssøker bruker ASA og omeprazol i løs kombinasjon som hovedkomparator til Axanum i sine analyser. Det er gjort sensitivitetsanalyser med andre komparatorer: ASA monoterapi og løs kombinasjon av ASA og esomeprazol.

Legemiddelverket mener løs kombinasjon av ASA og PPI er riktig komparator til Axanum. Valget av PPI burde ideelt sett være basert på et vektet gjennomsnitt av de mest solgte PPIene i Norge, ettersom de forskjellige PPIene har ulik pris, men forholdsvis lik effekt.

Utfallsmål

Axanum kan gi bedre etterlevelse av PPI-bruk og kan derfor redusere risikoen for GI-problemer sammenliknet med komparator. Videre kan lavdose ASA persistens bli bedre grunnet unngåtte GI-hendelser.

Legemiddelverket er enig i at gastrointestinale bivirkninger og kardiovaskulære hendelser er relevante utfallsmål.

3.4.2 Effekt- og helsenyttedata i modellen

ASA-persistens

Persistens for ASA er hentet fra Saini et al [19]. Saini henter ASA-persistens fra mange artikler, hvor resultatene er heterogene og definisjonene på adherens og persistens ikke er sammenfallende. I tillegg er lavdose ASA brukt som primærprofylakse i de fleste av artiklene Saini baserer ASA-persistens på. Dette gjør at estimatet for ASA-persistens ved sekundærprofylakse blir usikkert. Det kan imidlertid tenkes at nivået på ASA-persistens for sekundærprofylakse ligger noe høyere enn ved primærprofylakse, da pasienten har hatt en hendelse og kanskje har større motivasjon/forståelse for behandlingen.

For å sjekke om bruken av alternative data ville endre resultatene, estimerte søkeren sannsynlighetsfordelingen til ASA-persistens på nytt, denne gangen vha. et datasett med tolv observasjoner (Martín-Merino et al. [27] i stedet for bare to (Saini et al.)). Den nye gammaverdien ble 0,447 og den nye lambdaverdien 0,243, noe som medfører at persistens har et enda raskere fall. Dette endrer imidlertid søkerens hovedresultater lite.

Søker hevder at Axanum vil gi bedret ASA-persistens gjennom en reduksjon i antall GI-bivirkninger fordi det antas at PPI-adherens automatisk vil bli løftet opp til ASA-persistens nivå. Legemiddelverket mener det kan være en slik sammenheng ettersom Axanum inneholder en fast kombinasjon av ASA og PPI, men at dokumentasjonsgrunnlaget for en så viktig forutsetning er svak. Denne mereffekten Axanum tilskrives i forhold til løs kombinasjon er utforsket i sensitivitetsanalyser.

PPI-adherens

PPI-adherens baserer seg på data fra van Soest et al. [28] hvor oppfølgingstiden er inntil ett år. Videre tilpasser søker en Weibull-kurve basert på tre punkter. Det ligger usikkerhet i begge momentene, både det å ekstrapolere adherens kurven utover ett år når det ikke finnes data og i tillegg basere PPI-adherens på en Weibull-kurve. Studien måler ikke PPI-persistens, men bare adherens av PPI. Videre blir PPI-adherens målt i en annen studiepopulasjon enn hva som er relevant for søknaden, den inkluderer en mer generell populasjon som brukte NSAID eller ASA i tillegg til PPI. Dette igjen skaper usikkerhet noe som blir undersøkt i en følsomhetsanalyse i avsnitt 3.5.

Legemiddelverket kan ikke se å finne dokumentasjon for *hvorfor* PPI-adherens er lav i vedlagte studie. Dette er av relevans fordi det implisitt antas at lav PPI-adherens kommer av forglemmelser eller upraktisk doseringsregime, og at denne effekten forsvinner i det PPI tas i samme tablett som ASA-tabletten. Dette er imidlertid kun en antagelse. En annen grunn til lav PPI-adherens kan være at pasientene opplevde bivirkninger ved bruk av PPI og derfor valgte å slutte. Dette gjør estimatene for gevinsten av økt PPI-adherens med Axanum er usikre.

I tillegg mener Legemiddelverket det vil kunne være forskjell mellom symptomatiske og usymptomatiske GI-hendelser med hensyn på gevinst av PPI-adherens. Legemiddelverket finner at en løs kombinasjon med ASA og PPI kan være tilstrekkelig ved symptomatiske GI-hendelser, da pasienten selv ser behov for PPI-behandling. Ved usymptomatiske GI-hendelser, mener Legemiddelverket at fordelene med en kombinasjonstablett er mer åpenbar da dette gir gevinster pasienten selv ikke kan observere. Gevinsten av PPI-adherens vil således være av ulik betydning for symptomatiske og usymptomatiske GI-hendelser slik Legemiddelverket ser det.

3.5 Legemiddelverkets egne beregninger

Legemiddelverket har kommet fram til at det er fire sentrale parametere i modellen som har stor påvirkning på IKER til Axanum, dette er:

- Prisen til Axanum
- PPI-adherens ved behandling med den løse kombinasjonen
- ASA-persistens uten GI-problemer for Axanum og løs kombinasjon ASA/ PPI
- ASA-persistens med GI-problemer for Axanum og løs kombinasjon ASA/PPI

Esomeprazol har vært på markedet i flere år slik at det er ikke urimelig å forvente generisk konkurranse i den nærmeste fremtiden. Søkeren antar at dette vil skje f.o.m. 2015, men i selve base case i den legemiddeløkonomiske modellen er generisk konkurranse ikke regnet med ⁷.

Søkeren har antatt følgende:

- Prisen til esomeprazol: Ingen generisk konkurranse
- PPI-adherens ved behandling med den løse kombinasjonen: Søkeren antar at den vil falle i løpet av de tre første årene fra 100 % til 41,7 % og så holde seg stabil på dette nivået.
- ASA-persistens uten GI-problemer for løs kombinasjon: Antas å falle i løpet av de tre første årene fra 100 % til 71,7 % og så holde seg stabil på dette nivået.

⁷ Søkeren inkluderer imidlertid en sensitivitetsanalyse hvor det antas at det blir generisk konkurranse.

- ASA-persistens med GI-problemer for løs kombinasjon: Antas å falle i løpet av de tre første årene fra 100 % til 60,4 % og så holde seg stabil på dette nivået.

Resultatene er som følger:

	Merkostnader	Mereffekt (QALY)	IKER pr. QALY
Axanum vs. ASA+PPI	4 518 kr	0,062	72 817 kr

Legemiddelverket har laget et følsomhetsscenario for å vise hvor sensitive parameterne er for små endringer.

- Legemiddelverket var ikke enig med søkeren om ikke å benytte trinnpris for esomeprazol, da denne vil kunne gjelde allerede fra 2014.
- Videre anses det at ASA-persistens lå på et høyt nivå tatt i betraktning at søkeren selv argumenterer for at nesten 50 % av ASA- pasientene i studien Rodriguez et al. 2009 [35] sluttet med lavdose ASA under oppfølgingstiden på 7 år.
- Til slutt er PPI-adherens i modellen ekstrapolert langt frem i tid og baserer seg kun på ett års data. Legemiddelverket antar at sekundærprofylakse pasienter kan ha høyere PPI-adherens dersom pasientene vet at PPI vil beskytte mot gastrointestinale bivirkninger som følge av den viktige ASA-behandlingen

Legemiddelverkets alternative antagelser om disse parameterne er basert på skjønnsmessige forhold:

- Prisen til esomeprazol: Generisk konkurranse i hele tidsperioden.
- PPI-adherens ved behandling med den løse kombinasjonen: Fall i løpet av de tre første årene fra 100 % til 46 % og så stabilisering på dette nivået.
- ASA-persistens uten GI-problemer for løs kombinasjon: Fall i løpet av de tre første årene fra 100 % til 66,7 % og så stabilisering på dette nivået. Denne parameteren virker også inn på persistens til Axanum
- ASA-persistens med GI-problemer for løs kombinasjon: Fall i løpet av de tre første årene fra 100 % til 55,4 % og så stabilisering på dette nivået.

Resultatene er som følger:

	Merkostnader	Mereffekt (QALY)	IKER pr. QALY
Axanum vs. ASA+PPI	10 161 kr	0,046	221 493 kr

Merkostnader øker med 125 %, mens QALY-gevinsten faller med ca. 26 %. IKER øker fra rundt 73 000 kr./QALY til 221 500 kr./QALY.

Resultatet viser at merkostnadene i stor del er bestemt av legemiddelkostnadene til Axanum. Besparelser i andre deler av helsetjenesten og samfunnet er relativt små og avhenger av helsegevinsten til Axanum. Denne er i utgangspunktet liten dvs. 0,062 QALY i et livslangt perspektiv i følge søkeren og 0,046 QALY i Legemiddelverkets følsomhetsanalyse. I tillegg er denne helsegevinsten usikker ettersom den ikke er beregnet på studiedata hvor Axanum har blitt sammenliknet med andre behandlinger eller den løse kombinasjonen av ASA og PPI.

3.6 Scenarioanalyse

Med bakgrunn i følsomhetsscenarioet utført av Legemiddelverket etterspurte vi mer dokumentasjon som kunne understøtte antakelsene om ASA-persistens og PPI-adherens som ble brukt i den helseøkonomiske modellen. Søker sendte inn ny helseøkonomisk analyse med følgende nye forhold:

- Hovedkomparator til Axanum er ASA ogesomeprazol i løs kombinasjon
- Trinnpris på esomeprazol
- Lavere pris på Axanum ved å søke pris for 90- pakning
- Nye data for ASA- og PPI-persistens

Nye data for persistens baserer seg på ARESIA-studien. Dette er en registerbasert epidemiologisk studie, som undersøker medisinbruk og bruk av helsetjenester hos 974 703 svenske lavdose ASA-pasienter mellom juli 2005 og desember 2010. Studien er under publisering.

ARESIA-analysene er basert på en populasjon der alle bruker ASA, mens analysen til van Soest og medarbeidere inkluderte en mer generell populasjon som brukte NSAID eller ASA. I ARESIA er det videre mulig å se på bruksmønster for ASA og PPI over tid i det samme datasettet, mens man i den tidligere analysen kombinerte ASA- og PPI-data fra ulike datakilder. Pasientpopulasjonen i studien sammenfaller i større grad med den pasientpopulasjonen som det søkes refusjon for. Pasientpopulasjonen i ARESIA bruker ASA som sekundærprofylakse og er vurdert å ha behov for PPI grunnet GI-risiko.

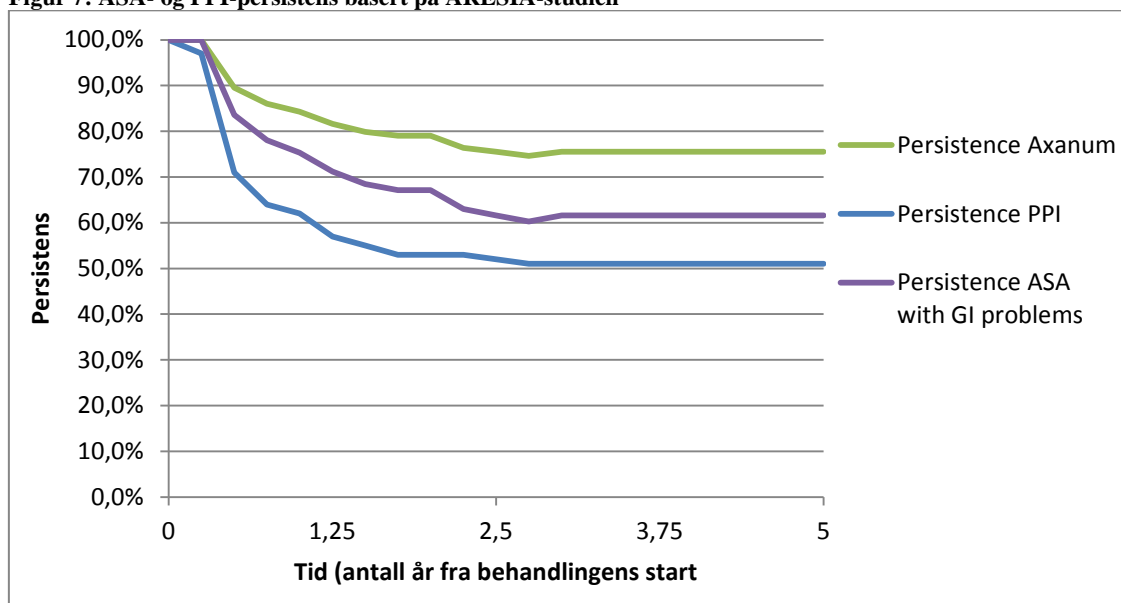
Ettersom ARESIA-studien benytter seg av forskrivningsdata fra journal og uttak fra apotek for å estimere persistens og adherens vil ikke målingene i seg selv påvirke resultatet da datainnsamlingen gjøres retrospektivt. Det er allikevel knyttet usikkerhet til i hvor stor grad pasientene faktisk bruker medisinen de har fått utlevert.

Persistens

Pasienter i analysen er definert å ha et behandlingsopphold om de ikke er dekket av akkumulert uttak av medisiner i henholdsvis 10 eller 45 dager. Det er brukt 3 ulike definisjoner av persistens for å undersøke hvordan ulike definisjoner vil påvirke estimatet.

Legemiddelverket mener at å bruke «lovlig» opphold på 10 dager blir mest riktig ettersom det tar mellom 7-10 dager før effekten til ASA avtar. Den mest troverdige definisjonen på persistens i ARESIA-studien er den som sier at: «En pasient er persistent når pasienten er dekket av medsinuttak og hvor re-start av behandlingen er tillatt». Resultatet basert på ARESIA-data er vist i figuren under.

Figur 7: ASA- og PPI-persistens basert på ARESIA-studien



Resultatet av ny innsendt helseøkonomisk analyse når de nye forholdene ligger til grunn blir som følger:

	Merkostnader	Mereffekt (QALY)	IKER pr. QALY
Axanum vs. ASA+PPI	5 663 kr	0,045	126 935 kr

Konklusjon

Legemiddelverket er enig i forutsetningene som ligger til grunn i den nye helseøkonomiske analysen. Populasjonen i ARESIA-studien sammenfaller bedre med omsøkt pasientpopulasjon. I ny innsendt dokumentasjon er det imidlertid ikke dokumentert mereffekten Axanum får i form av økt persistens sammenlignet med løs kombinasjon av

ASA og PPI. G På tross av dette ser det ut til at Axanum er kostnadseffektiv sammenliknet med løs kombinasjon av ASA og esomeprazol.

3.7 Oppsummering

Hypotesen om at Axanum er kostnadseffektiv sammenliknet med lavdose ASA og esomeprazol i en pasientpopulasjon som har behov for profylakse mot mage- og/eller duodenalsår på grunn av acetylsalisylsyre støttes av søkers resultater: IKER i base case (livstidsbehandling) var på 72 817 kr/QALY, en verdi som anses som veldig gunstig. Imidlertid ble disse resultatene vesentlig endret når Legemiddelverket gjennomførte en følsomhetsanalyse. Med bakgrunn i ny innsendt dokumentasjon og oppdatert helseøkonomisk modell finner Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at Axanum er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

Etter Legemiddelverkets syn er vilkårene for refusjon oppfylt med hensyn på alvorlighet, langvarighet og effekt. Resultater i den helseøkonomiske modellen basert på fremlagt dokumentasjonsgrunnlag vurderes som noe usikre. Totalt sett mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med kombinasjonstabletten lavdose ASA og esomeprazol (Axanum) er kostnadseffektiv sammenliknet med løs kombinasjon av lavdose ASA og esomeprazol hos pasienter med høy risiko for gastrointestinale bivirkninger

Legemiddelverket vurderer at kostnadene ved bruk av Axanum står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling og derfor tilfredsstillende legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht kostnadseffektivitet.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Søker har gjort en analyse av konsekvenser på Folketrygdens legemiddelbudsjettet dersom Axanum får refusjon for den aktuelle indikasjonen. Med utgangspunkt i data fra reseptregisteret har søker estimert en pasientpopulasjon på 13 % av den totale ASA-populasjonen. Dette er pasienter som bruker ASA som sekundærprofylakse og har høy risiko for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner dvs, minst to GI-risikofaktorer. Høy risiko for å utvikle gastrointestinale problemer er definert på bakgrunn av GI-risikofaktorer som tidligere ulcus, høy alder og/eller bruk av medisiner som medfører økt GI-risiko (kortikosteroider/NSAID/SSRI) Det vil si at 48 100 pasienter kan være aktuelle for behandling med Axanum. Antagelsen er basert på en undersøkelse gjort i Sverige hvor 872 952 ASA-pasienter ble undersøkt og hvor 13 % hadde ASA som sekundærprofylakse og minst to GI-risikofaktorer. Søker antar at antallet pasienter holder seg konstant i femårs perioden. Det er i analysen lagt inn at andelen ASA kostnader som dekkes over bidragsordningen er på 30 %.

Søker har fremlagt to scenarioer, et hvor Axanum gis refusjon og et hvor Axanum ikke gis refusjon. I scenarioet hvor Axanum gis refusjon antas det at Axanum vil ta størst markedsandel fra pasientpopulasjonene som allerede enten får esomeprazol + ASA eller omeprazol + ASA. Dette begrunnes med at dersom Axanum gis refusjon medfører dette enkelhet både for lege og pasient. Det forventes også at Axanum vil kunne gis nye ASA-pasienter som etter retningslinjene er anbefalt PPI til gastroproteksjon. Dersom Axanum ikke gis refusjon, antar søker at ASA pasienter med forhøyet GI-risiko i økende grad vil få PPI som fri kombinasjon.

Tabellene under viser antakelsene om markedsandeler dersom Axanum innvilges refusjon og dersom Axanum ikke innvilges refusjon.

Tabell 13: Markedsandeler innenfor risikopopulasjonen dersom Axanum gis refusjon

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Esomeprazol + ASA	8 %	7 %	7 %	6 %	5 %	4 %
Omeprazol + ASA	3 %	3 %	3 %	3 %	2 %	2 %
Lansoprazol + ASA	4 %	4 %	3 %	3 %	3 %	3 %
Pantoprazol + ASA	7 %	7 %	7 %	7 %	6 %	6 %
Bare ASA	78 %	77 %	76 %	76 %	75 %	75 %
Axanum		2 %	4 %	5 %	9 %	10 %

Tabell 14: Markedsandeler innenfor risikopopulasjonen dersom Axanum ikke gis refusjon

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Esomeprazol + ASA	8 %	8 %	8 %	8 %	8 %	8 %
Omeprazol + ASA	3 %	3 %	3 %	3 %	3 %	3 %
Lansoprazol + ASA	4 %	4 %	4 %	4 %	4 %	4 %
Pantoprazol + ASA	7 %	7 %	7 %	7 %	7 %	7 %
Bare ASA	78 %	77 %	77 %	76 %	75 %	75 %
Axanum		1 %	1 %	2 %	3 %	3 %

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene er oppgitt i apotekets utsalgspris inkl moms (AUP) og den daglige kostnaden er oppgitt i tabell 15. Det er lagt inn trinnpris i løpet av den aktuelle 5 års perioden, noe som vil medføre et kutt på AUP med 80 %. Trinnpris er lagt inn fra 2015-2017. De årlige legemiddelkostnadene er justert etter adherens og persistens rate som er antatt å være noe høyere for Axanum enn for de ulike PPI og ASA.

Budsjettberegningene er basert på 90-pakning med Axanum, noe som medfører lavere årlig kostnad for Axanum enn hva den opprinnelige analysen var basert på.

Tabell 15: Årlige legemiddelkostnader

	Esomeprazol	Esomeprazol/m trinnspriskutt	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	ASA	Axanum
Dagskostnad (AUP)	4,68	0,94	3,82	1,61	1,23	0,7	3,40
Adherens/ persistens	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,72	0,8
Årlig kostnad	1195,74	240,17	976,01	411,355	314,265	183,96	992,80

Antatt salg

Med forutsetningene over blir anslagene på framtidig salg i de to scenariene som vist i tabellene under. Gitt refusjon er det forventet at Axanum vil oppnå en markedsandel på 40 % i PPI-markedet.

Tabell 16: Antatt salg for risikopopulasjonen dersom Axanum innvilges refusjon

Budsjettvirkning Statens legemiddelbudsjett	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Sum						
(Eso,Ome,Lans,Pant,ASA,Ax)	10513710	10848969	11561517	8683796	9768472	10108155
Sum egenandel	785917	824752	901316	616198	735284	771907
Sum	9 727 793	10 024 217	10 660 201	8 067 598	9 033 188	9 336 248

Tabell 17: Antatt salg for risikopopulasjonen dersom Axanum ikke innvilges refusjon

Budsjettvirkning Statens legemiddelbudsjett	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Sum						
(Eso,Ome,Lans,Pant,ASA,Ax)	10 513 710	10 968 915	10 968 915	7 747 087	8 202 291	8 202 291
Sum egenandel	785 917	896 031	896 031	576 503	624 678	624 678
Sum	9 727 793	10 072 884	10 072 884	7 170 584	7 577 614	7 577 614

Differanse	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Merutgifter ved opptak på blå resept	0	-48 667	587 318	897 014	1 455 574	1 758 635

Basert på søkers antagelser medfører disse at merkostnaden for folketrygden ikke vil overstige 5 millioner kroner det femte året etter innvilgelse av refusjon.

Legemiddelverkets budsjettberegninger

Legemiddelverket har vurdert de budsjettmessige konsekvensene, og finner at disse er høyst usikre. Legemiddelverket mener at andelen ASA som dekkes via bidragsordningen av søker er lagt veldig høyt, og at denne andelen i realiteten ligger mye lavere, noe HELFO er enig i. Basert på nye retningslinjer knyttet til gastroproteksjon, vil sannsynligvis flere nye ASA pasienter med GI-risiko settes på Axanum slik at en konstant pasientpopulasjon fra 2012 frem til 2017 er lite sannsynlig og samtidig vil pasientpopulasjonen kunne bli noe større enn hva søker har antatt. Legemiddelverket mener også at markedsandelen til Axanum i år fem, dvs år 2017 er lagt lavt i en pasientpopulasjon som har høy risiko for å utvikle GI-komplikasjoner.

Legemiddelverket har gjort egne beregninger med følgende antagelser:

- Reduksjon i andelen ASA som dekkes via bidragsordningen settes til 2 %
- Beskjeden økning i pasientpopulasjon med 2 %, slik at estimert pasientpopulasjon vil øke fra 13 % til 15 %
- Økning i markedsandelen i år 5 for Axanum fra 10 % til 20 %
- Økning i årlig pasientpopulasjon med 500 pasienter

Tabell 17: Legemiddelverkets beregninger dersom Axanum innvilges refusjon

Budsjettvirkning Statens legemiddelbudsjett	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Sum						
(Eso,Ome,Lans,Pant,ASA,Ax)	9 272 465	10 902 017	13 002 354	11 422 994	12 918 167	15 185 961
Sum egenandel	906 827	1 070 422	1 281 111	1 123 844	1 274 046	1 501 525
Sum	8 365 638	9 831 595	11 721 243	10 299 149	11 644 121	13 684 436
Budsjettvirkning Statens legemiddelbudsjett	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Sum						
(Eso,Ome,Lans,Pant,ASA,Ax)	9 272 465	9 909 909	9 998 390	6 293 271	6 917 220	6 977 369
Egenandel	906 827	1 042 706	1 052 016	682 175	745 245	751 726
Sum	8 365 638	8 867 203	8 946 375	5 611 096	6 171 975	6 225 644
Samlet virkning på statens legemiddelbudsjett						7 458 792
Uten fratrekk egenandel						8 208 591

Legemiddelverket mener at det kan være fare for utglidning og innvirkningen på legemiddelbudsjettet kan bli større enn antatt. Det er særlig utglidning i forskriving til

primærprofylakse pasienter med høy risiko for å utvikle GI-komplikasjoner og til pasienter som bruker ASA som sekundærprofylakse i monoterapi, ettersom ASA ikke har forhåndsgodkjent refusjon. Samlet sett vil dette kunne ha større innvirkning enn antatt av Legemiddelverket på Folketrygdens legemiddelbudsjett.

AstraZeneca, refusjonssøker i denne saken har ønsket å komme med kommentarer/innspill til Legemiddelverkets budsjettberginger. Disse er som følger:

- Vi er enig i at nye retningslinjer knyttet til gastroproteksjon vil kunne øke PPI bruk for denne pasientpopulasjonen. Imidlertid mener vi at hvis en lege vurderer at en ASA pasient trenger gastroproteksjon og velger å forskrive Axanum, så ville han alternativt valgt å forskrive en PPI som tillegg til ASA. Axanum er et alternativ for pasienter der legen vurderer at pasienten trenger gastroproteksjon i tillegg til ASA – alternativet til Axanum er derfor primært PPI + ASA. Om nye retningslinjer vil øke forskrivning av PPI vil dette skje også i et scenario uten refusjon for Axanum.
- Vi antar at det er antagelsen om en økning i markedsandelen for Axanum for hele risikopopulasjonen fra 10 % til 20 % som i stor grad gjør at deres anslag bikker over 5 millioner. Denne antagelsen innebærer en markedsandel på ca. 80 % for Axanum for PPI+ASA markedet. Dette anser vi som svært urealistisk.
- Når det gjelder andelen ASA som dekkes av bidragsordningen, så er ikke denne veldig utslagsgivende for resultatet av budsjettkonsekvensanalysen. Vårt anslag var basert på kunnskap om at ASA er det legemidlet som oftest refunderes via bidragsordningen – vi fikk ikke tilgang til eksakte data.
- Dere skriver til slutt noe om fare for utglidning i bruken av Axanum. Dere omtaler særlig primærprofylakse pasienter med høy GI risiko. For å kunne forskrive Axanum på blå resept må pasienten ha en hjertesykdom som definert i en refusjonskode. Vi stiller oss tvilende til at leger vil forskrive Axanum til pasienter uten GI risiko. Pasienter med etablert hjertesykdom har hatt en dramatisk sykehistorie og er villige til å ta kostnaden på under en krone for ASA. Vi ser altså ikke at faren for utglidning er overhengende.

5 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med acetylsalisylsyre/esomeprazol (Axanum) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon ettersom kostnader for behandlingen står i rimelig forhold til dokumentert behandlingsnytte. Legemiddelverket var ikke enig i budsjettberegningene levert inn og mener at virkningene på folketrygdens legemiddelbudsjett vil være over bagatellgrensen på 5 millioner kroner i år 5 etter innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

Den foreliggende søknaden om refusjon for ASA/esomeprazol (Axanum) oppfylder dermed ikke vilkårene i legemiddelforskriftens § 14-15 første ledd og kan dermed ikke innvilges. Søknaden vil bli behandlet etter § 14-31 og Legemiddelverkets utredning oversendes Helse- og omsorgsdepartementet jf. § 14-32.

Statens legemiddelverk, dd-mm-200x

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Helle Nærnes Endresen
Saksbehandler

REFERANSER

1. Nasjonalt folkehelseinstitutt. *Hjerte- og karsykdommer- faktaark med helsestatistikk*. . 2012; Available from: <http://www.fhi.no/faktaark>.
2. Nasjonalforeningen for folkehelsen. 2012; Available from: <http://nasjonalforeningen.no/>.
3. Statistisk sentralbyrå. *Dødsårsaker 2010*. Available from: <http://www.ssb.no/dodsarsak/>.
4. Baigent, C., et al., *Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials*. *Lancet.*, 2009. **373**(9678): p. 1849-60.
5. Perk, J., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. *Eur Heart J.*, 2012. **33**(13): p. 1635-701. Epub 2012 May 3.
6. Jneid, H., et al., *2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation.*, 2012. **126**(7): p. 875-910. Epub 2012 Jul 16.
7. Rodriguez, L.A., et al., *Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care*. *Bmj.*, 2011. **343**:d4094.(doi): p. 10.1136/bmj.d4094.
8. Biondi-Zoccai, G.G., et al., *A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease*. *Eur Heart J.*, 2006. **27**(22): p. 2667-74. Epub 2006 Oct 19.
9. Bhatt, D.L., et al., *ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents*. *J Am Coll Cardiol.*, 2008. **52**(18): p. 1502-17.
10. Yeomans, N., et al., *Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin*. *Am J Gastroenterol.*, 2008. **103**(10): p. 2465-73. Epub 2008 Jul 12.
11. Scheiman, J.M., et al., *Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON)*. *Heart.*, 2011. **97**(10): p. 797-802. Epub 2011 Mar 17.
12. Chan, F.K., et al., *Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding*. *N Engl J Med.*, 2005. **352**(3): p. 238-44.

13. Lai, K.C., et al., *Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications*. Clin Gastroenterol Hepatol., 2006. **4**(7): p. 860-5. Epub 2006 Jun 22.
14. Wisløff T, S.R., Halvorsen S, Kristiansen IS. , *Norwegian Cardiovascular disease model (NorCaD)*. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 23 - 2008, 2008.
15. Silagy, C.A., et al., *Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population*. Clin Pharmacol Ther., 1993. **54**(1): p. 84-9.
16. *Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study*. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. N Engl J Med., 1989. **321**(3): p. 129-35.
17. Farrell, B., et al., *The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results*. J Neurol Neurosurg Psychiatry., 1991. **54**(12): p. 1044-54.
18. Pratt, S., et al., *The impact of upper gastrointestinal symptoms on nonadherence to, and discontinuation of, low-dose acetylsalicylic acid in patients with cardiovascular risk*. Am J Cardiovasc Drugs., 2010. **10**(5): p. 281-8.
19. Saini, S.D., A.M. Fendrick, and J.M. Scheiman, *Cost-effectiveness analysis: cardiovascular benefits of proton pump inhibitor co-therapy in patients using aspirin for secondary prevention*. Aliment Pharmacol Ther., 2011. **34**(2): p. 243-51. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04707.x. Epub 2011 May 25.
20. Straube, S., et al., *Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use*. BMC Gastroenterol., 2009. **9**:41.
21. Wisløff T, et al., *Norwegian Cardiovascular disease model (NorCaD)*. Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, 2008. **Report Nr 23-2008**.
22. Maeland, J.G. and K. Meen, *Predicting long-term mortality after a myocardial infarction from routine hospital data*. Acta Med Scand., 1988. **224**(6): p. 539-47.
23. Mosterd, A., et al., *The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study*. Eur Heart J., 2001. **22**(15): p. 1318-27.
24. Engstad, T., M. Viitanen, and E. Arnesen, *Predictors of death among long-term stroke survivors*. Stroke., 2003. **34**(12): p. 2876-80. Epub 2003 Nov 13.
25. Baigent, C., et al., *Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials*. Lancet., 2009. **373**(9678): p. 1849-60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
26. Cramer, J.A., et al., *Medication compliance and persistence: terminology and definitions*. Value Health., 2008. **11**(1): p. 44-7.
27. Martín-Merino, E., et al., *Discontinuation of low-dose acetylsalicylic acid therapy in UK primary care: incidence and predictors in patients with cardiovascular disease*. Pragmatic and Observational Research, 2012. **3**: p. 1-9.
28. van Soest, E.M., et al., *Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: an observational study using three European databases*. Gut., 2011. **60**(12): p. 1650-9. Epub 2011 Jun 2.
29. van Soest, E.M., et al., *Adherence to gastroprotection and the risk of NSAID-related upper gastrointestinal ulcers and haemorrhage*. Aliment Pharmacol Ther., 2007. **26**(2): p. 265-75.

30. Uhlig, T., et al., *Quantification of reduced health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population*. J Rheumatol, 2007. **34**(6): p. 1241-7.
31. Burstrom, K., M. Johannesson, and F. Diderichsen, *Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D*. Qual Life Res, 2001. **10**(7): p. 621-35.
32. Latimer, N., et al., *Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis*. BMJ, 2009. **339**: p. b2538.
33. al., M.A.e., *The cost-effectiveness of celecoxib and rofecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis.*, in *Technology report no 232002*, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment.
34. Myrvold, H.E., et al., *The cost of long term therapy for gastro-oesophageal reflux disease: a randomised trial comparing omeprazole and open antireflux surgery*. Gut., 2001. **49**(4): p. 488-94.
35. Rodríguez, L., et al., *Abstract 1329: Discontinuation of Low-dose Acetylsalicylic Acid Treatment for Secondary Prevention of Cardiovascular Outcomes*. Circulation, 2009. **120**(18): p. 480.