

PFIZER AS  
Postboks 3  
1324 Lysaker

<b>Deres ref.:</b>	<b>Dato:</b>	<b>Vår ref.:</b>	<b>Seksjon/saksbehandler:</b>
	18.12.2012	12/07565-6	Seksjon for legemiddelrefusjon/ Morten Aaserud/ Pilar Martin Vivaldi

## REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 11-07-2012 om forhåndsgodkjent refusjon av celekoksib (Celebra) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

### Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er celekoksib (Celebra) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

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-steroide 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	Palliativ behandling i livets slutfase	136
L88	Reumatoid artritt/reumatisk sykdom		M05	Seropositiv reumatoid artritt	
L89	Hofteleddsartrose		M06	Annen reumatoid artritt	
L90	Kneleddsartrose		M15	Polyartrose	
L91	Polyartrose INA		M16	Hofteleddsartrose	
			M17	Kneleddsartrose	
			M45	Ankyloserende spondylitt	
			M46.1	Sakroiliitt, ikke klassifisert	

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

	M46.8	annet sted Andre spesifiserte inflammatoriske lidelser i ryggsøylen
<u>Vilkår:</u>		
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.	

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 390971,390997, 001205, 391268

Varenumrene 001194 (Celebra 200 mg 10 stk) omfattes ikke av dette vedtaket. Dette fordi de nye forhåndsgodkjente indikasjonene krever langvarig behandling. Ved behandling av kroniske tilstander vil det være lite hensiktsmessig med bruk av småpakninger så lenge det finnes større pakninger på markedet. Denne pakningen har fortsatt refusjon for palliativ behandling i livets slutfase.

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieill.

Vedtaket gjelder kun den indikasjon som søker har dokumentert gjennom søknaden. Får legemidlet godkjent en ny indikasjon, er denne ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf legemiddelforskriften § 14-22. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Etter siste prisrevurdering er det følgende maksimalpriser/refusjonspriser som gjelder:

Varenummer	Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Mengde per beholder	Måle-enhet	Maks AIP Gyldig	Maks AIP Vedtatt	Maks AUP Vedtatt
390971	Celebra	Kapsel, hard	100 mg	100	stk	316,44	305,24	431,80
001205	Celebra	Kapsel, hard	200 mg	30	stk	183,33	171,97	257,50
391268	Celebra	Kapsel, hard	200 mg	100	stk	611,09	544,15	742,40
390997	Celebra	Kapsel, hard	200 mg	20	stk	122,22	114,64	180,80

Vedtaket trer i kraft 01-01-2013. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

### Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1a anses oppfylt. Legemidlet anses videre omfattet av blåreseptforskriften § 2. Vilkårene for å vurdere søknaden i henhold til legemiddelforskriften kapittel 14 anses derfor oppfylt.

Refusjonssøknaden oppfylder alle kravene i legemiddelforskriften § 14-5 til § 14-9 samt kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon i legemiddelforskriften § 14-10 til § 14-16.

Celebra er en COX-2 hemmer brukt som et alternativ med redusert risiko for gastrointestinale bivirkninger sammenlignet med tradisjonelle NSAIDs.

Søkeren har sendt inn en kostnadsminimerings analyse hvor Celebra sammenliknes med fast kombinasjon naproxen/esomeprazol. Tilleggs analyse med sammenlikning med løs kombinasjon NSAIDs / PPI er også sendt.

Refusjonssøker har basert søknaden sin på publiserte meta-analyser og Cochrane- oversikter for å vise at celekoksib har effekt og bivirkninger som er sammenlignbare med fast kombinasjon av naproxen/esomeprazol.[1-9]

I løpet av saksbehandlingstiden for Celebra har en annen COX-2 hemmer, etorikoksib, fått innvilget forhåndsgodkjent refusjon [10]. Legemiddelverket anser at pasientpopulasjonen for behandling med etorikoksib og celekoksib er lik.

Både celekoksib og etorikoksib anses å foretrekke bruken av løs og fast kombinasjon av NSAIDs/ PPI.

Ved innvilgelse av forhåndsgodkjentrefusjon for celekoksib vil legemiddelet ta noe fra etorikoksib sine framtidige markedsandeler. Sånn sett er også etorikoksib et relevant sammenlikningsalternativ for celekoksib i en helseøkonomisk analyse.

Legemiddelverket vurderer at forutsetningene for kostnadsminimeringsanalyser, der celekoksib sammenliknes med hhv fastkombinasjon naproxen/esomeprazol, løs kombinasjon NSAIDs/ PPI og etorikoksib, er oppfylte.

For å godta en slik tilnærming, kreves det at hhv. effekt og bivirkninger er tilstrekkelig sammenlignbare for de ulike behandlingene.

I forbindelse med effektdata, anser Legemiddelverket dokumentasjonen som tilstrekkelig når det gjelder sammenliknbarhet mellom celekoksib og kombinasjon NSAIDs/PPI.

For innsendt dokumentasjon henvises til refusjonssøknadsdokumenter.

Når det gjelder effektsammenliknbarhet mellom celekoksib og etorikoksib viser firma til dokumentasjon hvor det tilsies at det ikke er påvist klinisk relevante forskjeller mellom forskjellige COX-2 hemmere når det gjelder analgetisk eller anti- inflammatorisk effekt [11].

I forbindelse med bivirkningsprofil har søkeren sannsynliggjort effektivitet med hensyn på sikkerhet (gastrointestinale- og kardiovaskulære bivirkninger) mellom Celebra og naproxen / NSAIDs. Resultatene fra innsendte studier tyder på at Celebra har en bedre GI tolerabilitet enn naproxen hos pasienter med og uten kjent risiko for GI bivirkninger. Studiene viser at

Celebra har bedre tolerabilitet enn naproxen sammen med PPI hos pasienter med høy risiko for GI bivirkninger.

Når det gjelder CV bivirkninger av Celebra sammenlignet med NSAIDs, har søkeren henvist til en rekke studier og artikler som tyder på at risiko for CV hendelser er på samme nivå som andre NSAIDs, gitt at Celebra brukes i henhold til SPC. [3] [4] [6] [12] [2] [13].

Legemiddelverket anser at innsendt dokumentasjon om bivirkninger, samt bivirkningsdokumentasjon referert i refusjonsrapporten for etorikoksib [10], viser at bivirkningene for de ulike behandlingene er tilstrekkelig sammenliknbare til at det rettferdiggjør bruk av kostnadsminimeringsanalyser.

Når det gjelder behandling og dosering med både Celebra og relevante sammenligningsalternativer for søkte refusjonskoder er litteraturen som finnes, bred. Legemiddelverket henviser derfor kun til SPC for Celebra (i kursiv) [14]:

Medisinsk godkjent indikasjon:

*Symptomlindring ved behandling av artrose eller reumatoid artritt og bechterew.*

*Beslutningen om å forskrive en selektiv COX-2 hemmer skal bygge på en vurdering av den enkelte pasients samlede risiko.*

Dosering og administrasjonsmåte

*Fordi kardiovaskulær risiko ved bruk av celekoksib kan øke med dose og behandlingsvarighet, skal kortest mulig behandlingsvarighet og laveste effektive døgndose benyttes. Pasientens behov for symptomlindring og effekten av behandling skal revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter med artrose.*

*Artrose: Vanlig anbefalt døgndose er 200 mg tatt en gang daglig eller fordelt på to doser.*

*Hos noen pasienter, med utilstrekkelig lindring av symptomer, kan en økt dose på 200 mg to ganger daglig øke effekten. Dersom det ikke er økt behandlingseffekt etter to uker, skal andre behandlingalternativer vurderes.*

*Reumatoid artritt: Anbefalt startdose er 200 mg daglig fordelt på to doser. Dosen kan, dersom nødvendig, senere økes til 200 mg to ganger daglig. Dersom det ikke er økt behandlingseffekt etter to uker, skal andre behandlingalternativer vurderes.*

*Bechterew: Vanlig anbefalt døgndose er 200 mg tatt en gang daglig eller fordelt på to doser.*

*Hos pasienter med utilstrekkelig lindring av symptomer, kan en økt dose på 400 mg en gang daglig eller delt på to ganger daglig øke effekten. Dersom det ikke er økt behandlingseffekt etter to uker, skal andre behandlingalternativer vurderes.*

*Maksimal anbefalt døgndose er 400 mg for alle indikasjoner.*

Advarsler og forsiktighetsregler

*Øvre gastrointestinale komplikasjoner (perforasjoner, sår eller blødninger (PUB's)), noen med fatale følger, har forekommet hos pasienter behandlet med celekoksib. Forsiktighet anbefales ved behandling hos pasientene som har størst risiko for å utvikle gastrointestinale*

*komplikasjoner med NSAIDs; eldre, pasienter som bruker andre NSAIDs eller acetylsalisylsyre samtidig, eller pasienter som tidligere har hatt gastrointestinal sykdom, som sår eller GI-blødning.*

*Det er en ytterligere økt risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinal sår dannelse eller andre gastrointestinale komplikasjoner) hvis celekoksib tas samtidig med acetylsalisylsyre (også ved lave doser). En signifikant forskjell i gastrointestinal sikkerhet mellom selektive COX-2-hemmere + acetylsalisylsyre og NSAIDs + acetylsalisylsyre er ikke vist i kliniske langtidsstudier .*

*Samtidig bruk av celekoksib og et non-ASA NSAID bør unngås.*

*Økt antall alvorlige kardiovaskulære hendelser, hovedsakelig hjerteinfarkt, er observert i en placebo-kontrollert langtidsstudie hos personer med sporadisk adenomatøse polypper som ble behandlet med celekoksib 200 mg to ganger daglig og 400 mg to ganger daglig sammenlignet med placebo.*

*Fordi kardiovaskulær risiko ved bruk av celekoksib kan øke med dose og behandlingsvarighet, skal kortest mulig behandlingsvarighet og laveste effektive døgndose benyttes. Pasientens behov for symptomlindring og effekten av behandling skal revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter med artrose.*

*Pasienter med vesentlige risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking) skal kun behandles med celekoksib etter nøye vurdering.*

*Selektive COX-2- hemmere erstatter ikke acetylsalisylsyre som profylakse mot kardiovaskulære tromboemboliske sykdommer på grunn av manglende platehemmende effekt. Platehemmende behandling skal derfor ikke avsluttes.*

Gitt forutsetningene om sammenliknbar effekt og bivirkningsprofil, har Legemiddelverket i kostnadsminimeringstilnærmingen vurdert legemiddelkostnadene, herunder pris per ekvivalente doser. Dette må ses i sammenheng med dosering for de forskjellige søkte indikasjoner.

Legemiddelverket ba søkeren å sende utfyllende informasjon gjeldende ekvivalente doser og prissammenligning med etorikoksib. Særlig var det viktig å få informasjon om hvor stor del av bruken av celekoksib som var med hhv. 200 mg og 400 mg.

I og med at ved 400 mg- doser brukes 2x200mg-doser får men ikke et bilde av bruken av celekoksib ved salgsstatistikk. Søker gjorde derfor et litteratursøk etter dose-studier fra klinisk praksis.

Dataene for de mest relevante pasientgruppene er i hovedsak fra før etorikoksib ble trukket fra markedet i 2005. De fleste studier viser en gjennomsnittlig daglig dose over 200mg. Likevel ser Legemiddelverket av trender i Reseptregisterstatikken at bruken av COX-2 hemmere er blitt mye mer varsom i de siste årene. Legemiddelverket anser det derfor som lite usannsynlig at bruken av Celebra vil overstige i gjennomsnitt 200 mg/dag/pasient, selv om i perioder kan dette forekomme.

Søkeren har sendt en vektet prisoversikt for både Arcoxia og Celebra. Prisoversikten for Celebra inkluderte 10 tableters pakninger. Siden denne pakning ikke omfattes av dette vedtak, har Legemiddelverket sett bort fra disse tallene. Beregningene er oppdatert av Legemiddelverket etter siste maksimal AUP revurdering.

Handelsnavn	Styrke	Tabletter- kapsl pk	Revidert AUP
Celebra	100 mg	100	431,8
Celebra	200 mg	30	257,5
Celebra	200 mg	20	180,8
Celebra	200 mg	100	742,4
Arcoxia	30 mg	28	210
Arcoxia	60 mg	28	256,1
Arcoxia	60 mg	98	812,8
Arcoxia	90 mg	28	287,8
Arcoxia	90 mg	98	915,8

Basert på omsetningstall blir vektet pris (AUP eks. Mva) for Arcoxia (etorikoxib) etter salgsfordeling NOK 7,41-.

Siden Celebra ikke kan doseres på samme måte som Arcoxia, blir vektet pris etter salgsfordeling som følger, etter data fra søkeren:

Handelsnavn	Styrke	tabletter/pk	Revidert AUP	Pris/ tkaps (AUP eks mva)	Salgsfordeling	Vektet pris per kaps
Celebra	100 mg	100	431,8	3,24	22 %	0,73
Celebra	200 mg	30	257,5	6,44	25 %	1,58
Celebra	200 mg	20	180,8	6,78	0 %	0,00
Celebra	200 mg	100	742,4	5,57	53 %	2,95
SUM						5,26

Med dagens revurderte priser, blir vektet pris per DDD for Celebra litt i overkant av NOK 5,- per tablett.

Søkeren har også lagt til beregninger basert på overnevnte studier for å ta hensyn til problematikken rundt bruken av 400 mg doser. Søkeren antar at vektingen blir på 80 % for 200 mg og 20% for 400 mg. Dette er basert på dosestudien [5]

Oppdaterte beregninger, med nytt AUP og hvor 10 kapsler er fjernet vises i tabellen under:

Vektet pris ved bruk av 200 og 400 mg			Sum vektet pris
Celekoksib	200 mg	400 mg	
Antatt prosentfordeling	80 %	20 %	
kr per dag (AUP eks mva)	5,26	10,52	
Vektet pris ved bruk av 200 og 400 mg	4,208	2,104	6,312

Disse beregningene er usikre men Legemiddelverket vurderer at prisen på Celebra er i samme priskorridor som Arcoxia, som også er i samme priskorridor som de andre relevante behandlingsalternativer. [10]

Legemiddelverket vurderer at Celebra på forhåndsgodkjentrefusjon ikke vil medføre virkning på folketrygdens legemiddelbudsjett over bagatellgrense på 5 millioner kroner i år 5.

Dette av følgende to grunner:

- Søkeren antar at pasientpopulasjon i søkte indikasjonene ikke vil øke vesentlig i årene som kommer. Legemiddelverket anser antakelse som plausibel.
- Celebra vil fortrenge andre forhåndsgodkjent preparater som er i samme priskorridor.

I tillegg er det sannsynlig at Celebra går av patent i løpet av 2014. Dette kan innebære en mulig generisk konkurranse som kan medføre en vesentlig lavere pris enn det Celebra har per i dag.

### **Konklusjon**

På dette grunnlaget anser Legemiddelverket at kriteriene for alvorlighet, langvarighet, effekt og kostnadseffektivitet er oppfylt, og at virkningene for folketrygdens legemiddelbudsjett er under bagatellgrensen.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemiddelet opp i refusjonslisten, jf § 14-4 i legemiddelforskriften.

### **Klage**

Vedtaket kan påklages innen 3 uker etter at Dere er blitt underrettet om det, jf kapittel 6 i forvaltningsloven § 29. Eventuell klage sendes til Statens legemiddelverk, jf forvaltningsloven § 32.

Vedlagt følger skjema med opplysninger vedrørende rett til å klage over forvaltningsvedtak.

### **Saksbehandlingstid**

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 18-12-2012. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 153 dager angående refusjonssøknaden.

### **Publisering**

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsrapporten på våre nettsider, [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no), når klagefristen er utløpt

Dette dokumentet er godkjent og sendt elektronisk

Med vennlig hilsen  
STATENS LEGEMIDDELVERK

Ivar Vollset (e.f)  
assisterende direktør

Elisabeth Bryn  
Avdelingsdirektør

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet  
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelsefusjon  
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde  
FARMAGON  
Vedlegg: Klageskjema

1. White, W.B., et al., *Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials*. The American journal of cardiology, 2007. **99**(1): p. 91.
2. Trelle, S., et al., *Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis*. BMJ: British Medical Journal, 2011. **342**.
3. Singh, G., et al., *Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study*. American Journal of Medicine, 2006. **119**(3): p. 255-266.



4. Silverstein, F.E., et al., *Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis*. JAMA: the journal of the American Medical Association, 2000. **284**(10): p. 1247-1255.
5. Schnitzer, T.J., et al., *An observational, retrospective, cohort study of dosing patterns for rofecoxib and celecoxib in the treatment of arthritis*. Clin Ther, 2003. **25**(12): p. 3162.
6. McGettigan, P. and D. Henry, *Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies*. PLoS medicine, 2011. **8**(9): p. e1001098.
7. McCormack, P.L., *Celecoxib: a review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. Drugs, 2011. **71**(18): p. 2457-2489.
8. Hochberg, M.C., et al., *Fixed-dose combination of enteric-coated naproxen and immediate-release esomeprazole has comparable efficacy to celecoxib for knee osteoarthritis: two randomized trials*. Current Medical Research & Opinion, 2011. **27**(6): p. 1243-1253.
9. Bensen, W.G., et al. *Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1999. Elsevier.
10. *Arcoxia- utvidet refusjonsberettiget bruk* Available from:  
[http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_83746.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_83746.aspx).
11. Reikvam, A., et al., *Klinisk bruk av COX-hemmere-en konsensus*. TIDSSKRIFT-NORSKE LAEGEFORENING, 2006. **126**(5): p. 591.
12. Arber, N., et al., *The APC and PreSAP Trials: A Post Hoc Noninferiority Analysis Using a Comprehensive New Measure for Gastrointestinal Tract Injury in 2 Randomized, Double-Blind Studies Comparing Celecoxib and Placebo*. Clin Ther, 2012.
13. Solomon, S.D., et al., *Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials*. Circulation, 2008. **117**(16): p. 2104-2113.
14. *SPC Celebra*. Available from:  
[http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_80333.aspx?SearchID=a7cd4cf5-32f6-4646-b387-0610cd20d6cc](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=a7cd4cf5-32f6-4646-b387-0610cd20d6cc).