

Refusjonsrapport

Apixaban (Eliquis) til forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

20-12-2011

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 apixaban (Eliquis) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon: Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått hofte- eller kneprotesekirurgi.

Bakgrunn:

Ved større kirurgiske inngrep er det risiko for å utvikle dype venetromboser og lungeemboli (VTE) postoperativt. Risikoen er generelt høy etter innsetting av hofte- eller kneleddsproteser. Lavmolekylære hepariner (dalteparin og enoksaparin) som subkutane injeksjoner benyttes i dag som standardbehandling for å forebygge tromboser ved ortopedisk kirurgi. To nyere orale antikoagulantia, rivaroksaban og dabigatran med tilsvarende indikasjon for tromboseprofylakse, har vært tilgjengelig i Norge siden 2008 og fikk forhåndsgodkjent refusjon i april 2010. Apixaban er det tredje orale alternativet for tromboseprofylakse for denne pasientgruppen. Apixaban er, tilsvarende som rivaroksaban, en selektiv, direkte hemmer av koagulasjonsfaktor Xa som står helt sentralt i blodlevringen (koagulasjonen). At de nye alternativene gis peroralt kan innebære en fordel både for pasienter og helsepersonell sammenliknet med dagens standardbehandling.

Resultat:

I refusjonssøknaden er apixaban sammenliknet med enoksaparin, rivaroksaban og dabigatran. Alle de tre nye orale legemidlene har blitt sammenliknet med enoksaparin i separate RCTer for hofte- og kneprotesekirurgi. Forekomst av venøse tromboser (VTE) og blødninger ved bruk av apixaban sammenliknet med enoksaparin (40 mg daglig iht. europeisk doseringsregime) er undersøkt i ADVANCE -2 studien (kneproteser) og ADVANCE-3 (hofteproteser) studien. Ved hofteprotesekirurgi var det en forekomst av total VTE på 1,39 % sammenliknet med 3,86 % for enoksaparin ($p < 0,001$). Ved kneprotesekirurgi var det en forekomst på 15,05 % av total VTE på apixaban sammenliknet med 24,37 % på enoksaparin ($p < 0,0001$). Det var ingen statistisk signifikante forskjeller i registrerte blødningshendelser med de to behandlingene.

Design og resultater fra kliniske fase III studier med apixaban (ADVANCE 2 og 3), er helt sammenliknbare med resultater fra studier med rivaroksaban (RECORD 1 og 3). Legemiddelkostnader per døgn for behandling med apixaban er tilsvarende som for rivaroksaban. Refusjonssøker argumenterer for at apixaban på denne bakgrunnen, dvs. kostnadsminimeringstilnærming, oppfyller kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon på linje med rivaroksaban.

Refusjonssøker har også sendt inn en omfattende cost-utility analyse hvor apixaban sammenliknes med enoksaparin og dabigatran. Siden det ikke foreligger direkte sammenliknende kliniske studier av de tre nye orale alternativene, har refusjonssøker utført indirekte sammenlikninger i en større metaanalyse basert på data fra kliniske studier hvor enoksaparin er sammenliknet direkte med hhv. apixaban, rivaroksaban og dabigatran. Både metaanalysen og den helseøkonomiske modellen er i utgangspunktet utviklet for å tilfredsstille krav til en såkalt "Single Technology Appraisal" hos NICE (National Institute of Clinical Excellence).

Legemiddelverket har i refusjonsvurderingen valgt å legge hovedvekt på en kostnadsminimeringsanalyse. Analysen er basert på en forenklet indirekte sammenlikning av effektdokumentasjon vs. rivaroksaban og vurdering av rene legemiddelkostnader for apixaban vs. rivaroksaban:

- Pasientpopulasjon, intervensjon (komparator, dosering og behandlingsvarighet) samt definisjon av kliniske endepunkter i fase III studiene med apixaban og rivaroksaban er helt sammenliknbare.
- Rivaroksaban og apixaban viser sammenliknbare relative hendelsesrater vs. enoksaparin på forekomst av VTE og blødninger i sine fase III programmer.
- Begge legemidlene klassifiseres som koagulasjonsfaktor Xa hemmere i gruppen antitrombotiske legemidler.
- Tilbudt refusjonspris per behandlingsdøgn for apixaban er tilsvarende som gjeldende refusjonspris for rivaroksaban.

Konklusjon:

Etter Legemiddelverkets vurdering, hvor hovedvekten er lagt på en forenklet indirekte sammenlikning med rivaroksaban, er det sannsynlighetsovervekt for at apixaban (Eliquis) oppfyller de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon. Estimerte budsjettvirkninger i løpet av 5 år vurderes som godt under bagatellgrensen på 5 millioner kroner.

Vedtak:

Statens Legemiddelverk vedtar at apixaban (Eliquis) innvilges refusjon etter § 2 med følgende refusjonsberettiget bruk og vilkår:

Refusjonsberettiget bruk: Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått hofte- eller kneprotesekirurgi.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136	-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136
136	<i>Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.</i>				

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 VENØS TROMBOEMBOLISK SYKDOM	7
1.2 BEHANDLING	8
1.2.1 <i>Behandling med apixaban (Eliquis) [4]</i>	8
1.2.2 <i>Behandling med komparator</i>	9
2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR APIXABAN (ELIQUIS)	10
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	11
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	12
2.3 RESULTATER	14
2.3.1 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i>	15
3 INNSENDE ØKONOMISK ANALYSE AV APIXABAN (ELIQUIS)	15
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	15
3.1.1 <i>Effekt</i>	16
3.1.2 <i>Kostnader</i>	18
3.1.3 <i>Kostnadseffektivitet</i>	19
3.1.4 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	19
3.2 OPPSUMMERING	19
3.3 REFUSJONSVERDIGHET I HHT. LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	19
4 BUDSJETTKONSEKVENSER	20
5 REFERANSER	23

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Bristol-Meyers Squibb

Preparat: Eliquis
Virkestoff: Apixaban
Indikasjon: Forebyggelse av venøs tromboembolisk hendelse (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi

ATC-nr: B01A Antitrombotiske midler (Endelig ATC-nr er foreløpig ikke avklart)

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 01-07-2011
Saksbehandling startet: 08-07-2011
Opphold i saksbehandlingen: 0 dager
Saken behandlet i Blåreseptnemnda: Nei
Vedtak fattet: 20-12-2011
Saksbehandlingstid: 165 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Venøs tromboembolisk sykdom

Venøs tromboembolisk sykdom (VTE) karakteriseres primært ved at en venøs blodåre tilstoppes slik at blodet ikke lenger kan flyte gjennom åren. (VTE) inkluderer både dype venetromboser (DVT) og lungeemboli (PE). En dyp venetrombose (DVT) innebærer at en eller flere vener i bena blokkeres av en trombose (blodpropp). Lungeemboli oppstår når en del av en venetrombose brytes løs, føres med blodstrømmen til lungene og tilstopper lungearteriene. Større lungeembolier er forbundet med høy dødelighet. DVT kan deles inn i distale dvs. tromboser som sitter under kneet, og proksimale dvs. tromboser som strekker seg ovenfor kneleddet. Risiko for å få lungeemboli er størst ved venetromboser i de store proksimale venene. Proksimale tromboser utgjør omlag 1/3 av totalt antall dype venetromboser. I mange tilfeller vil trombene gå tilbake spontant, men i ca. 20 % av tilfellene utvikles symptomatisk venøs tromboembolisk sykdom.

VTE er primært en kirurgisk komplikasjon, men andre sykehusinnlagte pasienter har også risiko for å få VTE. Type og varighet av kirurgi, postoperativ immobilisering, kombinert med individuelle risikofaktorer (alder, kreftsykdom, tidligere VTE etc.) er avgjørende for den absolutte risikoen pasienten har for postoperativ VTE. Risikoen er generelt høy etter hoftebruddskirurgi og ved innsetting av hofte- og kneleddsproteser (ortopedisk kirurgi).

Risiko for venøs tromboembolisk sykdom (VTE) ved ortopedisk kirurgi

Randomiserte kliniske studier har vist at forekomst av dype venetromboser (diagnostisert ved venografi) hos pasienter som gjennomgår ortopedisk kirurgi uten tromboseprofylakse ligger på ca. 40-60 %, hvor andel proksimale tromboser utgjør ca. 10-30 % [1]. I en metaanalyse fra 2007 utført av NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) oppgis risikoen for å utvikle venøse tromboembolier for pasienter uten tromboseprofylakse til 44 % etter innsetting av hofteleddsproteser, 37 % etter hoftebruddskirurgi og 27 % etter innsetting av kneleddsproteser [2]. De fleste symptomatiske VTE oppstår etter utskrivelse fra sykehus og risikoen er forhøyet i minst 2 måneder etter kirurgi. For lungeemboli er tallene mer usikre, men etter innsetting av hofte- eller kneleddsproteser hadde mellom 3-28 % funn på lungescan (ventilasjon-perfusjons lungescanning²) under de to første ukene postoperativt som var forenelig med høy sannsynlighet for klinisk lungeemboli [1]. Forekomst av symptomatisk lungeemboli er rapportert av NICE til 3 % (2 - 5, 95 % KI) etter innsetting av hofteproteser [2]. Tilsvarende rapporterer ACCP (American College of Chest Physicians) en forekomst av lungeemboli hos pasienter som gjennomgår total kneprotesekirurgi i området 1,5 -10 % (totalt antall PE) hvorav fatale PE i området 0,1 til 1,7 %. (Prevalenstall for PE er hentet fra prospektive studier som kan ha inkludert profylakse).

1.2 Behandling

Eksisterende behandlingsmuligheter

Venøse tromboembolier etter kirurgi kan forebygges ved rask mobilisering av pasienten etter inngrep, med mekaniske hjelpemidler som graderte elastiske støttestrømper eller fotpumper, og ved bruk av forebyggende antikoagulasjonsbehandling.

Antikoagulasjonsbehandlingen bremser veksten av eventuelle tromboser og letter muligheten for at trombosene brytes ned ved endogen fibrinolyse. Ved vurdering av medikamentell antikoagulasjonsbehandling ligger generelt en avveining av effekt på forebygging av tromboser mot risikoen for blødning.

Alternativer for medikamentell profylakse er beskrevet i tidligere refusjonsrapport. ([http://www.legemiddelverket.no/upload/Oppdatert_refusjonsrapport_Xarelto\[1\].pdf](http://www.legemiddelverket.no/upload/Oppdatert_refusjonsrapport_Xarelto[1].pdf))

I dag finnes det ingen nasjonale retningslinjer for området tromboseprofylakse ved kirurgi. Det er utarbeidet enkelte lokale retningslinjer på helseforetaksnivå. Lavmolekylære hepariner (enoksaparin og dalteparin) er i dag standardbehandling for pasienter som har behov for tromboseprofylakse ved kirurgi. Data fra Nasjonalt register for leddproteser fra 2010 tyder på at mer enn 95 % av pasientene fikk lavmolekylære hepariner som tromboseprofylakse ved hofte eller kneprotesekirurgi [3]. Dette bekreftes av data fra Reseptregisteret fra 2010, som viser at foreløpig er det svært få pasienter som bruker de nye orale alternativene (avsnitt 4).

1.2.1 Behandling med apixaban (Eliquis) [4]

Medisinsk godkjent indikasjon for apixaban er: *Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi.*

Dosering

Anbefalt dose er 2,5 mg tatt oralt to ganger daglig. Første dose bør tas 12 til 24 timer etter kirurgisk inngrep. Hos pasienter som har gjennomgått elektiv *hofteprotesekirurgi* er anbefalt behandlingsvarighet 32 til 38 dager. Hos pasienter som har gjennomgått elektiv *kneprotesekirurgi* er anbefalt behandlingsvarighet 10 til 14 dager.

Virkningsmekanisme

Apixaban er en potent, oral, reversibel, direkte og meget selektiv aktiv hemmer av faktor Xa. Den krever ikke antitrombin III for antitrombotisk aktivitet. Apixaban hemmer fritt og trombebundet faktor Xa, og protrombinaseaktivitet. Apixaban har ingen direkte effekter på blodplateaggregasjon, men hemmer indirekte trombinindusert blodplateaggregasjon. Ved å inhibere faktor Xa, hindrer apixaban generering av trombin og utviklingen av blodpropp. Prekliniske studier av apixaban i dyremodeller har vist antitrombotisk effekt i forebygging av arterielle og venøse tromboser ved doser som bevarte hemostasen.

Det er ikke klinisk rutinemessig behov for monitorering av koagulasjonsparametre under behandling med apixaban. Biotilgjengeligheten er 50 %. Legemidlet absorberes hurtig med Cmax 3-4 timer etter inntak av tabletter med halveringstid på ca 12 timer.

Hoftebruddskirurgi

Apixaban har ikke blitt undersøkt i kliniske studier med pasienter som gjennomgår hoftebruddskirurgi for å evaluere effekt og sikkerhet hos disse pasientene. Derfor er det ikke anbefalt hos disse pasientene.

1.2.2 Behandling med komparator

Lavmolekylære hepariner

Lavmolekylære hepariner (dalteparin, enoksaparin) hemmer blodets koagulasjon via hemming av aktiverte koagulasjonsfaktorer, først og fremst faktor Xa. Legemidlene gis som injeksjon (subkutant) 1-2 ganger daglig. Ved forebygging av venøse tromboembolier er det foreløpig ikke data som tyder på at det er vesentlige forskjeller i effekt eller bivirkningsprofil mellom dalteparin og enoksaparin når de er sammenliknet med bl.a. ufraksjonert heparin. Lavmolekylære hepariner er i dag standardbehandling for pasienter som har behov for tromboseprofylakse ved kirurgi. Legemiddelverket har tidligere vurdert at det er sannsynlighetsovervekt for at de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt for dalteparin og enoksaparin på bruksområdet tromboseprofylakse ved kirurgi.

Enoksaparin

Ved ortopediske kirurgiske inngrep, gis enoksaparin subkutant som en daglig injeksjon à 40 mg. Behandlingens varighet er 7 - 10 dager eller til mobilisering. Ved hoftekirurgi anbefales langtidsprofylakse dvs. en behandlingstid på ytterligere 3 uker med dosering 40 mg en gang daglig. Enoksaparin er benyttet som sammenlikningsalternativ i kliniske fase program for alle tre nye orale alternativene; dabigatran, rivaroksaban og apixaban.

Nyere orale antikoagulantia

Dabigatranetexilat

Dabigatranetexilat er en direkte trombinhemmer og representant for en relativt ny legemiddelgruppe. Dabigatranetexilat har vist effekt på forebygging av venøse tromboembolier og en blødningsrisiko tilsvarende som for lavmolekylære hepariner (enoksaparin). Preparatet har vært markedsført i Norge siden juli 2008 på indikasjonen tromboseprofylakse ved innsetting av total hofte- eller kneleddsprotese. For mer informasjon om behandling med dabigatran henvises til publisert refusjonsrapport.

Rivaroksaban

Rivaroksaban er en selektiv, direkte hemmer av faktor Xa. Legemidlet har godkjent indikasjon på forebygging av venøs tromboembolisme ved innsetting av totalproteser i hofte- eller kneledd og er markedsført i Norge fra desember 2008 med forhåndsgodkjent

refusjon fra april 2010. Legemidlet er rapportert å ha noe bedre effekt enn lavmolekylære hepariner (enoksaparin) gitt som tromboseprofylakse ved denne type kirurgi. For mer informasjon om behandling med rivaroksaban henvises til publisert refusjonsrapport.

Legemiddelverket har tidligere vurdert at det er sannsynlighetsovervekt for at de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt for dabigatran og rivaroksaban på bruksområdet tromboseprofylakse ved hofte- og knekirurgi, og begge legemidler fikk generell refusjon i april 2010. Det ble da vurdert at potensialet for ressursbesparelser knyttet til forenklet administrasjon (bl.a redusert behov for hjemmesykepleie) av ny legemiddelform, var avgjørende for kostnadseffektiviteten for rivaroksaban og dabigatran. ([http://www.legemiddelverket.no/upload/Oppdatert_refusjonsrapport_Pradaxa\[1\].pdf](http://www.legemiddelverket.no/upload/Oppdatert_refusjonsrapport_Pradaxa[1].pdf)) ([http://www.legemiddelverket.no/upload/Oppdatert_refusjonsrapport_Xarelto\[1\].pdf](http://www.legemiddelverket.no/upload/Oppdatert_refusjonsrapport_Xarelto[1].pdf))

Behandlingsvarighet

Apixaban og rivaroksaban har tilnærmet lik behandlingstid mens for dabigatran avviker behandlingstiden noe ved kneprotsekirurgi (hhv. 14 og 10 dager). For lavmolekylære hepariner dekkes et nokså stort intervall mht. behandlingstid i godkjente preparatomtaler:

Anbefalt behandlingstid ved kneprotsekirurgi basert på godkjent preparatomtale.

Legemiddel	Oppstart av behandling	Behandlingslengde
Dabigatran (Pradaxa)	1-4 timer postoperativt	10 dager
Enoksaparin (Klexane)	12 timer preoperativt	7-10 dager eller til mobilisering
Rivaroksaban (Xarelto)	6-10 timer postoperativt	2 uker (= 14 dager)
Apixaban (Eliquis)	12-24 timer postoperativt	10-14 dager

Anbefalt behandlingstid ved hofteprotsekirurgi basert på godkjent preparatomtale.

Legemiddel	Oppstart av behandling	Behandlingslengde
Dabigatran (Pradaxa)	1-4 timer postoperativt	28-35 dager
Enoksaparin (Klexane)	12 timer preoperativt	7-10 dager eller til mobilisering + 3 uker
Rivaroksaban (Xarelto)	6-10 timer postoperativt	5 uker (= 35 dager)
Apixaban (Eliquis)	12-24 timer postoperativt	32-38 dager

2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR APIXABAN (ELIQUIS)

Klinisk effekt av apixaban som tromboseprofylakse ved innsetting av kneledds- eller hofteleddsproteser er undersøkt i tre randomiserte, kontrollerte, dobbelblinde studier. Over 11 500 pasienter (innsetting av hofteleddsprotese: 5407, kneleddsprotese: 6252) fordelt på tre studier, har deltatt i kliniske fase III studier. Disse studiene utgjør den sentrale effektdokumentasjonen for bruksområdet det er søkt refusjon for. I den ene studien på kneleddsproteser (ADVANCE -1) ble enoksaparin gitt 30 mg to ganger daglig med oppstart etter kirurgi iht. til godkjent doseringsregime i USA. Denne studien er kun ansett som støttende i den europeiske godkjeningsprosedyren, og benyttes ikke som grunnlag i refusjonssøknaden.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

I ADVANCE 2 (kneleddsproteser) fikk pasientene (N= 3057) behandling i 12 (\pm 2) dager. Apixaban 2.5 mg gitt to ganger daglig, første dose gitt 12-24 timer postoperativt, ble sammenliknet med enoksaparin 40 mg en gang daglig med første dose gitt 3-12 timer preoperativt. I ADVANCE-3 (hofteleddsproteser) fikk pasientene (N=5406) behandling i 35 (\pm 3) dager. Apixaban 2.5 mg gitt to ganger daglig, første dose gitt 12-24 timer postoperativt, ble sammenliknet med enoksaparin 40 mg en gang daglig med første dose gitt 3-12 timer preoperativt.

Det kliniske programmet for apixaban ble utformet for å demonstrere effekt og sikkerhet av apixaban ved forebygging av VTE hos et bredt spekter av voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. Inkludert i denne totalen var 1262 pasienter (618 i apixabangruppen) 75 år eller eldre, 1004 pasienter (499 i apixabangruppen) med lav kroppsvekt (\leq 60 kg), 1495 pasienter (743 i apixabangruppen) med BMI \geq 33 kg/m², og 415 pasienter (203 i apixabangruppen) med moderat nedsatt nyrefunksjon.

I begge studier gav apixaban en statistisk signifikant reduksjon i primært endepunkt (definert som alle DVT, symptomatiske eller oppdaget ved venografi, ikke-fatal lungemboli og død av alle årsaker). Alvorlig ("major") VTE (definert som proksimal DVT, ikke-fatal lungeemboli og VTE relatert død) var viktigste sekundære endepunkt for effekt. Apixaban viste statistisk signifikant bedre effekt enn enoksaparin også på sekundært endepunkt ved både hofte- og kneprotesekirurgi.

Resultatene er oppsummert i tabellen nedenfor [4]:

Studie	ADVANCE-3 (hofte)			ADVANCE-2 (kne)		
	Apixaban	Enoxaparin	p-verdi	Apixaban	Enoxaparin	p-verdi
Studiebehandling	Apixaban	Enoxaparin		Apixaban	Enoxaparin	
Dosering	2,5 mg po bid	40 mg sc od		2,5 mg po bid	40 mg sc od	
Behandlingsvarighet	35 \pm 3 d	35 \pm 3 d		12 \pm 2 d	12 \pm 2 d	
Total VTE/alle dødsårsaker						
Antall hendelser/personer*	27/1949	74/1917		147/976	243/997	
Hendelsesrate	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
Relativ risiko	0,36		<0,0001	0,62		<0,0001
95% KI	(0,22, 0,54)			(0,51, 0,74)		
Alvorlig VTE						
Antall hendelser/personer*	10/2199	25/2195		13/1195	26/1199	
Hendelsesrate	0,45%	1,14%	0,0107	1,09%	2,17%	0,0373
Relativ Risiko	0,40			0,50		
95% KI	(0,15, 0,80)			(0,26, 0,97)		

*Analysert på modified intention to treat (MITT)/"primær effekt populasjon"

Bivirkninger

Sikkerheten til apixaban har blitt evaluert i fase II og III-studier og omfatter 5924 pasienter (hofte-kneprotsekirurgi) eksponert for 2,5 mg apixaban to ganger daglig. Totalt 11 % av pasientene som ble behandlet med apixaban opplevde bivirkninger. De vanligste bivirkninger var anemi, blødninger, kontusjoner og kvalme. Bivirkningene må tolkes i henhold til den kirurgiske indikasjonen. Sikkerhetsendepunktene alvorlig blødning, kombinasjonen av alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig (CRNM) blødning og all blødning, viste tilsvarende rater for pasienter behandlet med apixaban 2,5 mg sammenlignet med enoxaparin 40 mg. Alle blødningskriteriene inkluderte blødning på kirurgistedet.

Blødningsresultater fra ADVANCE-2 OG ADVANCE -3[4]

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg po bid,35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg sc od,35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg po bid,12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc od,12 ± 2 d
Alle som ble behandlet	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
Behandlingsperiode¹				
Alvorlig	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatal	0	0	0	0
Alvorlig+ CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Alle	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Postoperativ behandlingsperiode²				
Alvorlig	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatal	0	0	0	0
Alvorlig + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Alle	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

¹ Inkluderer hendelser som inntraff etter første dose med enoxaparin (før kirurgi)

² Inkluderer hendelser som inntraff etter første dose med apixaban (etter kirurgi)

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe (P)

De kliniske studiene inkluderte pasienter som gjennomgikk planlagt innsetting eller revisjon av total hofte- eller kneprotese. Pasientene hadde noe kardiovaskulær komorbiditet; basert på pasientens medisinske historie i den undersøkte populasjonen i ADVANCE-2 og ADVANCE -3 (8464 pasienter), hadde 46 % hypertensjon, 10 % hyperlipidemi, 9 % diabetes, og 8 % koronar hjertesykdom. Nedsatt nyre- og leverfunksjon var eksklusjonskriterium i studien og det var få pasienter med tidligere VTE (ca. 2 %). Det var noe eldre pasienter som ble inkludert i kneprotese studien sammenliknet med hofteprotese populasjonen. Fordelingen av pasienter med komorbiditet er jevnt fordelt

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

mellom behandlingsarmene i studiene. Legemiddelverket mener at studiepopulasjonen kan anses som representativ for store deler av den aktuelle pasientgruppen som det søkes refusjon for.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Behandling med apixaban startet 12-24 timer etter kirurgi, dosering var 2,5 mg gitt to ganger daglig. Behandlingsvarighet totalt var 12 ± 2 dager ved kneprotesekirurgi og 35 ± 3 dager ved hofteprotesekirurgi iht. godkjent preparatomtale. Oppstart av behandling etter kirurgi er også iht. godkjent preparatomtale for apixaban og tilsvarende som for andre nyere orale antikoagulantia (dabigatran og rivaroksaban). Total behandlingsvarighet i studiene er i samsvar med anbefalinger som gis i internasjonale retningslinjer for tromboseprofylakse ved kirurgi [1]. I dag finnes det ingen nasjonale retningslinjer for dette området og det er noe usikkert i hvor stor grad anbefalt behandlingsvarighet vil etterleves av klinikerne (jfr. dokumentert variasjon i varighet av tromboseprofylakse ved bruk av lavmolekylære hepariner, avsnitt om komparator). Det er også mulig at noen pasienter først vil behandles med lavmolekylære hepariner i sykehus (bl.a pga. anbudsprisene) og bytte til behandling med et oralt alternativ etter utskrivelse. Den kliniske effektdokumentasjonen som er grunnlag for markedsføringstillatelsen dekker imidlertid ikke et behandlingsregime med overgang fra lavmolekylære hepariner til apixaban eller vice versa, og foreløpig finnes det lite data på effekt og sikkerhet ved et slikt scenario. Legemiddelverket antar at bruken av apixaban i klinisk praksis i hovedsak vil være i henhold til klinisk studieprogram og godkjent preparatomtale.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Lavmolekylære hepariner (enoksaparin)

Enoksaparin (Klexane) er det mest brukte behandlingsalternativet innenfor dette området på verdensbasis, mens dalteparin (Fragmin) ser ut til å være det mest brukte behandlingsalternativet i Norge. Iht. data fra Nasjonalt register for leddproteser var fordelingen i bruk av enoksaparin og dalteparin for pasienter som fikk utført hofte- eller kneprotesekirurgi på hhv. ca. 34 og 66 %. Fordi enoksaparin er det alternativet som er mest utbredt i Europa er det dette legemidlet som er benyttet som sammenlikningsalternativ i det europeiske kliniske utviklingsprogrammet for apixaban, rivaroksaban og dabigatran. Ved forebygging av venøse tromboembolier er det foreløpig ikke data som tyder på at det er vesentlige forskjeller i effekt eller bivirkningsprofil mellom dalteparin og enoksaparin når de er sammenliknet med bl.a. ufraksjonert heparin. Legemiddelverket mener derfor at enoksaparin representerer dagens standardbehandling med lavmolekylære hepariner og er relevant som komparator for apixaban.

Daglig dose og oppstart av behandling med enoksaparin i ADVANCE-2 og -3 er iht. godkjent preparatomtale og norsk klinisk praksis. Data fra Nasjonalt register for leddproteser viser at praksis mht. behandlingsvarighet av tromboseprofylakse ved samme type kirurgi varierer en god del [3]. Behandlingslengden med lavmolekylære hepariner etter elektiv kneprotesekirurgi varierer fra noen få dager (1-7) dager til mer enn 35 dager i klinisk praksis. En behandlingsvarighet innenfor intervallet 8-14, og 15-21 dager er mest vanlig

iht. statistikk fra 2009-2010. Ved innsetting av hofteproteser ser det ut til at alternativet med totalt 29-35 dager behandling er mest aktuelt. Behandlingsvarighet med enoksaparin for mange av pasientene i klinisk praksis ser derfor ut til å være i samsvar med total behandlingsslengde i de kliniske studiene.

Ufallsmål (endepunkter)

Det primære endepunktet i studiene var en kombinasjon av alle VTE/alle dødsårsaker, definert som alle DVT, symptomatiske eller oppdaget ved venografi, ikke-fatal lungemboli og død av alle årsaker. Viktigste sekundære endepunkt var alvorlig ("major") VTE definert som proksimal DVT, ikke-fatal lungeemboli og VTE relatert død for både elektiv hofte- og kneprotesekirurgi. Det primære endepunktet baserer seg på venografisk bekreftede DVT som også inkluderer sub-kliniske dvs. ikke symptomatiske DVT og er derfor ikke iht. dagens CHMP retningslinjer². Retningslinjene har blitt revidert flere ganger de siste årene med målsetting om å definere et primært endepunkt som er mer klinisk relevant dvs. *ikke* inkluderer asymptomatiske distale DVTer, og som en følge av dette er tidligere sekundært endepunkt nå anbefalt som primært endepunkt. Definisjonen av primære og sekundære utfallsmål i fase III studiene med apixaban er imidlertid helt i samsvar med tilsvarende studier utført for rivaroksaban og dabigatran.

Det viktigste sikkerhetsendepunktet var større ("major") blødninger. Definisjonen var iht. ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) guidelines med enkelte tilpasninger³, og vurdert som akseptabel av EMA. Ved sammenlikning av blødninger på tvers av studieprogrammene med apixaban, rivaroksaban og dabigatran må det imidlertid tas høyde for at definisjoner av blødningsendepunktene avviker en del.

2.3 Resultater

Resultatene i de kliniske studiene er omtalt i kap. 2.1.

² Clinical Investigation of Medicinal Products for Prophylaxis of High Intra- and Post-operative Venous Thromboembolic Risk. CPMP/EWP/707/98 Rev. 1 Corrigendum

³ Definisjon av "Major" bleeding:

- Fatal bleeding
- Bleeding in a critical organ
- Bleeding in an operated joint requiring reoperation or intervention
- Clinically overt bleeding associated with a decrease in Hb of ≥ 2 g/dL over a 24 h period
- Clinically overt bleeding leading to a transfusion of ≥ 2 U of packed red blood cells

2.3.1 Kvalitet av dokumentasjonen

Design av de kliniske studiene er helt i samsvar med tidligere kliniske studier for tilsvarende legemidler med samme indikasjon (dabigatran og rivaroksaban). Randomiseringsprosedyren var sikker og studien var utført med dobbel blinding. Pasienter var i stor grad representative for populasjonen som det søkes refusjon for. Valg av utfallsmål var i tråd med de gjeldende retningslinjer for kliniske studier for tromboseprofylakse ved ortopedisk kirurgi. De viktigste utfallsmålene ble vurdert av en blindet sentral "endepunktskomite". Valg av komparator og gitt dosering og behandlingsvarighet er i tråd med gjeldende retningslinjer. Evidensgrunnet vurderes å være av høy kvalitet og med god overførbarhet til norske forhold.

Legemiddelverket vurderer det faglige kriteriet om dokumentet effekt i relevant pasientgruppe som oppfylt.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV APIXABAN (ELIQUIS)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Refusjonssøker har sendt inn en omfattende cost-utility analyse hvor apixaban sammenliknes både med enoksaparin og dabigatran. Siden det ikke foreligger direkte sammenliknende kliniske studier av de tre nye orale alternativene, er det utført indirekte sammenlikninger i en større metaanalyse basert på data fra kliniske studier hvor enoksaparin er sammenliknet med hhv. apixaban, rivaroksaban og dabigatran. Både metaanalysen og den helseøkonomiske modellen er i utgangspunktet utviklet for å tilfredsstille krav som NICE (National Institute of Clinical Excellence, UK) stiller til en "Single Technology Appraisal"

Refusjonssøker argumenterer i tillegg for at apixaban på bakgrunn av en enkel kostnadsminimeringstilnærming oppfyller kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon på linje med rivaroksaban. Rivaroksaban fikk innvilget forhåndsgodkjent refusjon i 2010 basert på en sammenlikning med enoksaparin. Legemiddelverket har i det følgende valgt å legge hovedvekt på en forenklet indirekte sammenlikning av effektdokumentasjon vs. rivaroksaban samt en sammenlikning av rene legemiddelkostnader for apixaban vs. rivaroksaban:

- Pasientpopulasjon, intervensjon (komparator, dosering og behandlingsvarighet) samt definisjon av kliniske endepunkter i fase III studiene med apixaban og rivaroksaban er helt sammenliknbare.
- Rivaroksaban og apixaban viser sammenliknbare relative hendelsesrater vs. enoksaparin på forekomst av VTE og blødninger i sine fase III programmer.
- Begge legemidlene klassifiseres som koagulasjonsfaktor Xa hemmere i gruppen antitrombotiske legemidler.

- Tilbudt refusjonspris per behandlingsdøgn for apixaban er på samme nivå som gjeldende refusjonspris for rivaroksaban.

Ved kun å vurdere kostnadsminimeringsalternativet og ikke den mer omfattende cost-utility analysen med helseøkonomisk modell, vil Legemiddelverket ikke kunne vektlegge helseeffekt mål i QALY og inkrementelle kostnadseffektivitetsratioer av apixaban vs. enoksaprin og dabigatran. ICER eller QALY er imidlertid heller ikke vektlagt ved vurdering og innvilgelse av refusjon for de andre alternative legemidlene for denne indikasjonen. (Tidligere refusjonsrapporter:

http://www.legemiddelverket.no/upload/refusjonsrapport_fragmin_og_dalteparin_mai09.pdf

http://www.legemiddelverket.no/upload/Oppdatert_refusjonsrapport_Pradoxal11.pdf

http://www.legemiddelverket.no/upload/Oppdatert_refusjonsrapport_Xarelto11.pdf

3.1.1 Effekt

Resultater fra klinisk fase III studier med hhv. apixaban og rivaroksaban er sammenstilt i tabellene nedenfor for hhv. hoft- og kneproteser. Tabellene inkluderer primært og sekundært endepunkt i studiene i tillegg til det viktigste sikkerhetsendepunktet; alvorlige ("major") blødninger. Resultater fra ADVANCE 2 og 3 er hentet fra EPAR [5] for apixaban mens resultater fra RECORD 1 og 3 er hentet fra hovedpublikasjonene [6,7].

Hofteproteser	ADVANCE-3		RECORD 1	
Dosering og behandlingsperiode	Apixaban 2,5 mg po bid 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg sc od 35 ± 3 d	Rivaroksaban 10 mg po od 35 ± 4 d	Enoxaparin 40 mg sc od 35 ± 4 d
Studiepopulasjon	2673 randomiserte	2659 randomiserte	2266 randomiserte	2275 randomiserte
Total VTE/alle dødsårsaker				
Antall hendelser/personer#	27/1949	74/1917	18/1595	58/1558
Hendelsesrate (95% KI)	1,39% (0,95-2,02)	3,86% (3,08-4,83)	1,13% (0,7-0,8)	3,72% (2,8-4,8)
Relativ risiko vs enoksaparin (95% KI)	0,36 (0,22- 0,54)		0,3 (0,18-0, 51)*	
Alvorlig VTE				
Antall hendelser/personer#	10/2199	25/2195	4/1686	33/1678
Hendelsesrate (95% KI)	0,45% (0,24-0,85)	1,14% (0,77-1,69)	0,23% (0,1-0,6)	1,97% (1,4-2,8)
Relativ risiko vs enoksaparin (95% KI)	0,40 (0,15, 0,80)		0,12 (0,04-0,34)*	
Blødninger alvorlig/"major" x				
Antall hendelser/personer	22/2673	18/2659	6/2209	2/2224
Hendelsesrate	0,82% (0,54-1,25)	0,68% (0,42-1,08)	0,3% (0,1-0,6)	0,1% (<0,1-0,3)

Kneproteser	ADVANCE-2		RECORD-3	
Dosering og behandlingsperiode	Apixaban 2,5 mg po bid 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc od 12 ± 2 d	Rivaroksaban 10 mg po od 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc od 13 ± 2 d
Studiepopulasjon	1528 randomiserte	1529 randomiserte	1254 randomiserte	1277 randomiserte
Total VTE/alle dødsårsaker				
Antall hendelser/personer#	147/976	243/997	79/824	166/878
Hendelsesrate (95% KI)	15,06% (12,95-16,46)	24,37% (21,81-27,14)	9,6% (7,7-11,8)	18,9% (16,4-21,7)
Relativ risiko vs enoksaparin (95% KI)	0,62 (0,51- 0,74)		0,51 (0,36-0,65)*	
Alvorlig VTE				
Antall hendelser/personer#	13/1195	26/1199	9/908	24/925
Hendelsesrate (95% KI)	1,09% (0,62-1,88)	2,17% (1,47-3,18)	1,0% (0,5-1,9)	2,6% (1,7-3,8)
Relativ risiko vs enoksaparin (95% KI)	0,50 (0,26, 0,97)		0,38 (0,17-0,81)*	
Blødninger alvorlige/ "major" [⊘]				
Antall hendelser/personer	9/ 1501	14/1508	7/1220	6/ 1239
Hendelsesrate (95% KI)	0,60% (0,30-1,16)	0,93% (0,54-1,57)	0,6% (0,2-1,2)	0,5% (0,2-1,1)

#) modified intention to treat (mitt) Evaluation Population

⊘) For både apixaban og rivaroksaban inkluderer tallet hendelser som inntraff etter første dose med enoxaparin (før kirurgi kirurgi). Det er noe ulikheter i definisjon av alvorlig "major" blødning i forhold til blødning på kirurgistedet

*) Konfidensintervallene for RR, apixaban vs. enoksaparin, er hentet fra en metaanalyse utført av Abecus International på oppdrag fra refusjonssøker.

Pasientpopulasjon, intervensjon (komparator, dosering og behandlingsvarighet) samt definisjon av kliniske endepunkter i fase III studiene med apixaban og rivaroksaban er helt sammenliknbare. Apixaban og rivaroksaban viser tilsvarende relative hendelsesrater (RR) vs. enoksaparin på forekomst av VTE i sine fase III programmer. Konfidensintervallene er også i samme område, noe som indikerer at det ikke er statistisk signifikante forskjeller i risikoreduksjon for VTE mellom apixaban og rivaroksaban.

Datagrunnlaget er hentet fra de pivotale effektstudiene for rivaroksaban og apixaban, og foreløpig er det ser det ikke ut til å være publisert andre studier som endrer dette bildet.

Det er noe lavere rapportering av alvorlige blødninger i studiene med rivaroksaban sammenliknet med apixaban (gjelder forekomst av blødninger i begge behandlingsarmene), spesielt for studiene på hoftekirurgi. For alvorlige blødninger var det noe ulik definisjon i studiene med rivaroksaban og apixaban. For apixaban omfattet definisjonen for blødning på kirurgistedet "Bleeding in an operated joint requiring

reoperation or intervention” mens for rivaroksaban var definisjonen ”Bleeding requiring operation”. I følge refusjonssøker er dette årsaken til at det rapporteres noe færre blødninger i studiene med rivaroksaban enn i studiene med apixaban.

Blødningsratene *vs enoksaparin* vurderes som sammenliknbare for apixaban og rivaroksaban.

Eliquis kan gis i intervallet 12-24 timer etter kirurgi. Muligheten for å gi apixaban noe senere postoperativt enn det som er anbefalt for rivaroksaban kan i følge søker gi en fordel i forhold til nytte/risiko profil ved å redusere postoperativ blødning.

Tidspunkt for administrasjon av første dose antikoagulasjon innenfor tidsvinduet 12-24 timer etter kirurgi vil imidlertid være avveining mellom tidligst mulig VTE profylakse mot risikoen for postoperativ blødning.

Compliance kan være noe forskjellig for de to legemidlene da apixaban doseres to ganger daglig mens rivaroksaban har en daglig dosering. Hvordan noe ulik dosering påvirker compliance i klinisk praksis er usikkert.

Apixaban og rivaroksaban vurderes generelt som sammenliknbare mht. effekt og sikkerhet på bakgrunn av studier vs. enoksaparin.

3.1.2 Kostnader

Refusjonssøker har tilbudt en refusjonspris for aktuelle pakninger som dekker hhv. 10 og 30 dagers behandling med apixaban. I tabellen under er disse prisene sammenliknet med tilsvarende refusjonspriser for rivaroksaban.

<i>Pakning</i>	<i>AIP</i>	<i>Refusjonspris Maks AUP m/mva</i>
Apixaban 2.5 mg 20 tabl (10 dager)	359,00	501,70
Rivaroksaban 10 mg 10 tabl, (10 dager)	376,96	525,00
Apixaban 2.5 mg 60 tabl, (30 dager)	1 112,00	1 480,65
Rivaroksaban 10 mg 30 tabl, (30 dager)	1130,87	1505,10

Pakningene i tabellen over er de som er mest aktuelle for bruk ved hhv. hofte- og kneprotesekirurgi etter utskrivelse fra sykehus. Total anbefalt behandlingsvarighet (inkludert sykehusopphold) i preparatomtalen er hhv. 10-14 dager kneprotesekirurgi og 35-38 for hofteprotesekirurgi. Pakningsprisene for apixaban ligger noe lavere enn for tilsvarende pakninger med rivaroksaban, men forskjellene er marginale.

Anbudspriser i sykehus

I en helseøkonomisk analyse hvor ulike legemidlers kostnadseffektivitet vurderes i et samfunnsperspektiv, vil det være relevant å sammenliknede reelle samlede legemiddelkostnadene, både i og utenfor sykehus ved et gitt behandlingsforløp. Dette er aktuelt for nye orale antikoagulantia, siden en forholdsvis stor andel av behandlingsperioden foregår i sykehus. Spesielt på indikasjonen knekirurgi vil anbudspriser kunne være av betydning siden sykehusbehandling utgjør relativt stor del av total behandlingsvarighet. Det er imidlertid svært små avvik i tilbudte anbudspriser for 2012 (AIP per døgndose beregnet med største tilgjengelige pakning i sykehus) for apixaban og rivaroksaban⁴.

3.1.3 Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har tidligere vurdert at det er sannsynlighetsovervekt for at de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt for dabigatran og rivaroksaban på bruksområdet tromboseprofylakse ved kirurgi, og begge legemidler fikk generell refusjon i april 2010. Det ble da vurdert at potensialet for ressursbesparelser knyttet til forenklet administrasjon (bl.a redusert behov for hjemmesykepleie) av ny oral legemiddelform sammenliknet med injeksjoner av lavmolekylære hepariner, var avgjørende for kostnadseffektiviteten for rivaroksaban og dabigatran.

Ved vurdering av effekt, bivirkninger og kostnader fremstår apixaban som sammenliknbar med rivaroksaban. Utredning av kostnadseffektiviteten av apixaban vs. dabigatran er ikke vektlagt i denne refusjonsvurderingen.

3.1.4 Sensitivitetsberegninger

Det er ikke utført sensitivitetsanalyser knyttet til kostnadsminimeringsanalysene.

3.2 Oppsummering

Bruk av kostnadsminimeringsanalyse forutsetter at det er likeverdig effekt og bivirkningsprofil mellom apixaban og rivaroksaban. Likeverdig effekt/risikoprofil anses for å være tilstrekkelig dokumentert i en indirekte sammenligning av fase III studiene med apixaban og rivaroksaban. En forutsetning for at en indirekte sammenlikning skal være valid er at de inkluderte studiene er tilstrekkelig like med hensyn på populasjon, intervensjon (f. eks behandlingsvarighet og dosering) og effekt mål. Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at disse forutsetningene er oppfylt i studiene med apixaban og rivaroksaban.

3.3 Refusjonsverdighet i hht. legemiddelforskriften

Apixaban benyttes som forebyggende behandling av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos pasienter som har gjennomgått hofte- eller kneprotesekirurgi.

⁴ Legemiddelverket har fått oppgitt 2012 priser fra LIS på hhv 60 pakn og 100 pakn for apixaban og rivaroksaban. Prisene er per 20-12-2011 ikke offentlige.

Legemiddelbehandling på indikasjonen postoperativ tromboseprofylakse etter uskrivelse fra sykehus, ble inkludert under forhåndsgodkjent refusjon i 2009. Siden varigheten av behandlingen ved tromboseprofylakse etter kirurgi ikke oppfyller det generelle kravet til varighet etter Blåreseptforskriftens § 1 (3 måneders behandling i løpet av ett år) presiseres det i refusjonsvilkår at det gjøres unntak fra det generelle kravet til varighet av behandling. ADVANCE II og III studiene viser at apixaban gir en statistisk signifikant reduksjon i total VTE sammenliknet med enoksaparin hos pasienter som har gjennomgått hofte- eller kneprotesekirurgi. Effektstørrelsen er sammenliknbar med det som er vist i tilsvarende studier (RECORD I og RECORD III) med rivaroksaban.

Refusjonspris per døgn for apixaban er tilnærmet lik som for rivaroksban.

Ved en forenklet indirekte sammenlikning fremstår apixaban som tilsvarende kostnadseffektiv som rivaroksban vs. enoksaparin

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Data fra Reseptregisteret og Nasjonalt register for leddproteser viser at forbruket av de nye orale alternativene, dabigatran og rivaroksaban, er svært begrenset. Innvilgelse av refusjon for de nye legemidlene i april 2010 ser ikke ut til å ha hatt noen særlig betydning for forbruket. Tallene fra Reseptregisteret viser at dalteparin og enoksaparin har et mye høyere antall brukere enn rivaroksban og dabigatran i 2009-2010. Siden lavmolekylære hepariner er godkjent også for andre indikasjoner enn tromboseprofylakse ved kirurgi, vil omsetningstallene for dalteparin og enoksaparin også inkludere annen bruk.

Salgsstatistikk (Reseptregisteret)

	2007	2008	2009	2010
<i>Rivaroxaban</i>				
Number of patients	0	0	45	191
Sales AUP, NOK	0	0	33 112	316 811
DDD	0	0	570	6 244
<i>Dabigatran</i>				
Number of patients	0	< 5	9	181
Sales AUP, NOK	0	-	24 690	1 007 442
DDD	0	-	344	19 300
<i>Enoxaparin</i>				
Number of patients	11 591	12 275	15 742	15 352
Sales AUP, NOK	20 928 000	24 850 000	31 830 000	34 102 000
DDD	1 287 922	1 536 732	1 935 155	2 081 450
<i>Dalteparine</i>				
Number of patients	13 379	15 438	15 917	21 231
Sales AUP, NOK	29 846 644	35 608 868	38 675 692	50 221 580
DDD	1 528 713	1 857 096	2 073 735	2 692 062

Oppstart med apixaban skjer mens pasienten ligger på sykehus og fortsetter etter utskrivelse. Det er perioden utenfor sykehus som er aktuell for forhåndsgodkjent refusjon på blå resept. Behandlingsvarigheten vil avhenge av indikasjon (hofte- eller kneprotsekirurgi). Refusjonssøker antar at apixaban blir inkludert i anbudsavtalene ved sykehus fra 1. februar 2012. Eventuelt opptak på forhåndsgodkjent refusjon antas å gjelde fra januar 2012. Det forventes ikke noe salg før 2012.

Refusjonssøker estimerer følgende salgsutvikling for apixaban. I tabellen nedenfor er *totalt salg* for apixaban estimert dvs. salg på sykehus, og salg på blå resept over Folketrygdens legemiddelbudsjett.

Estimert total omsetning for apixaban 2011-2016 (NOK AUP)

2011	2012	2013	2014	2015	2016
0	630 000	720 000	795 000	940 000	1 100 000

Refusjonssøker setter også opp et **alternativt estimat som kun inkluderer salg utenfor sykehus:**

I 2010 var det iht. Reseptregisteret ca. 190 brukere av dabigatran og 180 brukere av rivaroksaban. Refusjonssøker antar at ca. 200 pasienters vil behandles med apixaban i 2012. Beregnede legemiddelkostnader ved salg utenfor sykehus, hvor det antas at fordelingen mellom kneprotesekirurgi og hofteprotesekirurgi er hhv. 30 og 70 %:

30 % * 200 pasienter * NOK AUP 501.70 for 20 pakn. (10 dagers behandling)
= NOK AUP 30,102

70 % * 200 pasienter * NOK AUP 1,480.65 for 60 pakn (30 dagers behandling)
= NOK AUP 207,291

Dette gir beregnet totalkostnad for omsetning utenfor sykehus for 200 pasienter
= NOK AUP 240,000

Alternative salgsestimater avhengig av pasientantall

Antall pasienter	Beregnet omsetning basert på antagelsene ovenfor
200	NOK AUP 240,000
300	NOK AUP 356,000
400	NOK AUP 475,000
500	NOK AUP 595,000

Salget for apixaban forventes ikke å gå utover grensen på NOK 5 millioner (AUP) i år 5 etter innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon ('Bagatellgrensen').

Legemiddelverket mener at antagelsene om salgsutvikling for apixaban virker realistiske. De nye orale legemidlene (dabigatran, rivaroksaban) som har vært på markedet siden 2008, viser en vesentlig lavere omsetning enn det som ble estimert i refusjonsvurderingene i 2010. Det ble da estimert markedsandeler for de orale alternativer på totalt 10 % i 2010 og 50 % i 2014. Data fra Reseptregisteret og Nasjonalt register for leddproteser viser at lavmolekylære hepariner fortsatt er førstevalgspreparat for nesten alle pasienter på bruksområdet tromboseprofylakse ved ortopedisk kirurgi [3]. Refusjonssøker antar at apixaban vil fortrenge enoksaparin og ikke de nye orale alternativene. Legemiddelverket mener det er like sannsynlig at apixaban vil ta markedsandeler på bekostning av de to andre orale alternativene. Fortregning av alternativ behandling er imidlertid ikke er lagt inn i budsjettberegningene for apixaban. Inklusjon av slik fortregning ville redusert de estimerte netto budsjettvirkningene.

Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at forskrivningsmønsteret til orale alternativer ikke vil endre seg vesentlig ved introduksjon av det tredje alternativet, apixaban, og vurder refusjonssøkers anslag på en budsjettvirkning for apixaban på under 1 million kroner i 2016 som sannsynlig.

Legemiddelverket mener at den antatte virkningen på folketrygdens legemiddelbudsjett fem år frem i tid er under bagatellgrensen på 5 millioner kroner

Konklusjon

Etter Legemiddelverkets vurdering er det sannsynlighetsovervekt for at apixaban, med refusjonspris som angitt, oppfyller de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 20-12-2011

Kristin Svanqvist (e.f.)
Seksjonssjef

Hilde Røshol
Saksbehandler

5 REFERANSER

[1] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest, 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.

[2] Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients undergoing surgery. NICE clinical guideline 46, Issue date: April 2007.

[3] Nasjonalt register for leddproteser, Rapport 2011
<http://nrlweb.ihelse.net/Rapporter/Rapport2011.pdf>

[4] Godkjent norsk preparatomtale (SPC) for Eliquis.
http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=365b829e-e873-44d0-9078-1d418d4a2f74

[5] European Public Assessment Report (EPAR) for Eliquis (2011-06-20)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002148/WC500107726.pdf

[6] Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG, RECORD3 Investigators. N Engl J Med. 2008 Jun 26; 358(26):2776-86

[7] Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, et al. N Engl J Med. 2008 Jun 26; 358(26):2765-75.