

Refusjonsrapport

Apixaban (Eliquis) til forebygging av slag og systemisk emboli

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

03-07-2013

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 apixaban (Eliquis) til forebygging av slag og systemisk emboli hos atrieflimmerpasienter 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 hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi.

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall, alder = 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse = II).

Denne rapporten og refusjonsvurderingen gjelder kun forebygging av slag og systemisk emboli ved atrieflimmer.

Bakgrunn:

Apixaban er en direkte og meget selektiv faktor Xa hemmer med oral biotilgjengelighet. Ved å inhibere faktor Xa, hindrer apixaban generering av trombin og utviklingen av blodpropp.

Effekten av apixaban på forebygging av slag og emboli ved atrieflimmer er undersøkt i en prospektiv, randomisert, dobbelt-blindet studie der apixaban 5 mg gitt to ganger daglig ble sammenlignet med dose-justert warfarin (INR 2,0-3,0) til i overkant av 18 000 pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (ARISTOTLE-studien).

Søker har fremlagt en helseøkonomisk hovedanalyse der apixaban sammenlignes med warfarin og tilleggsanalyser der apixaban sammenliknes med acetylsalisylsyre (ASA) rivaroksaban og dabigatran. Legemiddelverket har lagt hovedvekten av vår vurdering på sammenligningen mellom apixaban og warfarin som har vært den mest brukte behandling for pasienter med atrieflimmer.

Resultat:

Effekten i den aktuelle populasjonen av atrieflimmerpasienter i Norge er tilfredsstillende dokumentert gjennom resultatene i ARISTOTLE-studien. I denne studien viste apixaban en statistisk signifikant reduksjon av slag (iskemisk, hemoragisk eller uspesifisert) og systemisk embolisme sammenlignet med warfarin. Statistisk signifikant reduksjon for apixaban ble også oppnådd i de viktigste sikkerhetsendepunktet alvorlige «major» blødninger

Den helseøkonomiske analysen som er fremlagt av søker, dekker etter Legemiddelverkets syn de fleste viktige aspekter for å belyse kostnadseffektiviteten av apixaban i gitt pasientpopulasjon.

Det er tatt utgangspunkt i et scenario der apixaban gis iht. godkjent preparatomtale dvs. 5 mg to ganger daglig. Warfarin er dosejustert til INR mellom 2-3 og i hovedanalysen benyttes effektestimater fra totalpopulasjonen i ARISTOTLE der warfarinpasientene hadde en gjennomsnittlig TTR (tid i terapeutisk intervall, INR 2-3) på 62,2%.

I hovedanalysen fremstår apixaban som kostnadseffektiv behandling sammenliknet med warfarin med en kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår på 30 013 kroner. Legemiddelkostnadene er betydelig høyere for apixaban enn for warfarin, men dette oppveies delvis av innsparte kostnader til INR-monitorering og noe lavere kort- og langtidskostnader knyttet til kliniske hendelser.

Legemiddelverket vurderer at det i norsk klinisk praksis oppnås noe bedre INR-kontroll for warfarinbehandlede pasienter enn det gjennomsnittstallene i ARISTOTLE-studien tilsier. Disse forholdene er belyst i sensitivitetsanalyser.

Søker har også gjort helseøkonomiske analyser der apixaban blir sammenliknet med ASA. Denne analysen er basert på resultatene fra pasientpopulasjonen representert i AVERROES-studien. Apixaban kommer gunstigere ut i disse analysene enn i sammenligningen med warfarin.

Behandling med apixaban skal ikke monitoreres. Dette kan være av betydning for oppfølging og compliance i klinisk praksis. Etter Legemiddelverkets vurdering mangler det per i dag empiri for å tallfeste compliance for apixaban og i hvilken grad en eventuell lavere compliance vil påvirke relativ risiko for hendelser sammenliknet med warfarin.

Legemiddelverket vurderer at det foreligger sannsynlighetsovervekt for at kostnadene ved bruk av apixaban til forebygging av slag og emboli hos pasienter med atrieflimmer gitt i samsvar med godkjent indikasjon- står i et rimelig forhold til behandlingsmessig verdi og til kostnadene ved alternativ behandling.

Apixaban inngår i en gruppe nye blodfortynnende legemidler som Stortinget allerede har bevilget midler til forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket vurderer derfor at budsjettvirkningene av forhåndsgodkjent refusjon allerede er tatt inn i statsbudsjettet.

Vedtak:

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med apixaban (Eliquis) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon til forebygging av slag og emboli hos pasienter med atrieflimmer.

Legemiddelverket har vedtatt at Eliquis (apixaban) innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 15-07-2013 med følgende refusjonsinformasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u>						
Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder ≥ 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse \geq II).						
<u>Refusjonskoder:</u>						
ICPC			ICD			
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår	
K78	Atrieflimmer/flutter	-	I48	Atrieflimmer og flutter	-	
<u>Vilkår:</u>						
Ingen spesifikke						

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	8
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN	10
1.1 SLAG OG SYSTEMISK EMBOLI SOM FØLGE AV ATRIEFLIMMER	10
1.2 BEHANDLING	10
1.2.1 <i>Behandling med apixaban (Eliquis)</i>	11
1.2.2 <i>Behandling med komparator (warfarin)</i>	13
1.2.3 <i>Behandling med ASA/klopidrogel</i>	13
1.3 MÅL PÅ INR-KONTROLL	13
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR APIXABAN (ELIQUIS)	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE STUDIER	14
2.1.1 <i>ARISTOTLE-studien</i>	14
2.1.2 <i>AVERROES- studien</i>	20
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT DOKUMENTASJON	20
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	20
2.2.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i>	23
3 INNSENDE ØKONOMISKE ANALYSER AV APIXABAN (ELIQUIS)	24
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	24
3.2 ANALYSEPERSPEKTIV	25
3.2.1 <i>Pasientpopulasjonen</i>	25
3.2.2 <i>Intervensjon</i>	25
3.2.3 <i>Komparator</i>	26
3.2.4 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	26
3.2.5 <i>Kostnader (input data)</i>	31
3.3 RESULTATER	31
3.3.1 <i>Effekt</i>	32
3.3.2 <i>Kostnadseffektivitet</i>	32
3.3.3 <i>Apixaban vs. ASA</i>	33
3.4 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	33
3.5 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	34
3.5.1 <i>Relevans av analysen med hensyn til søkt PICO.</i>	34
3.5.2 <i>Modellstruktur</i>	35
3.5.3 <i>Effekt og helsenyttedata i modellen</i>	35
3.5.4 <i>Kostnadsdata</i>	36
3.5.5 <i>Resultater</i>	36
3.5.6 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	36
3.6 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER	37
3.7 KUNNSKAPSENTERETS RAPPORT	38
3.8 KONKLUSJON	39
4 DISKUSJON	39
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	39

5	BUDSJETTKONSEKVENSER	41
6	KONKLUSJON	41
	APPENDIKS A – MODIFISERT RANKIN SCALE (MRS)	42
7	REFERANSER	43

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Bristol-Myers Squibb/Pfizer

Preparat: Eliquis
Virkestoff: Apixaban
Indikasjon:

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi.
Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder ≥ 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse \geq II).

Denne rapporten og refusjonsvurderingen gjelder kun forebygging av slag og systemisk emboli ved atrieflimmer.

ATC-nr: B01AF02
Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 31-01-2013
Saksbehandling startet: 07-02-2013
Opphold i saksbehandlingen: 5 dager
Vedtak fattet: 03-07-2013
Saksbehandlingstid: 141 dager

ORDLISTE

AF	Atrieflimmer
AMI	Akutt hjerteinfarkt
ASA	Acetylsalisylsyre
Aspirin	Acetylsalisylsyre
ECH	Ekstrakraniell blødning (blødning annet sted enn i hjernen)
HS	Hemoragisk slag (hjerneblødning)
ICH	Intrakraniell blødning
INR	International normalized ratio
IS	Iskemisk slag (hjerneinfarkt)
ITT	Intention-to-treat
mRS	Modified Rankin scale
NOAC	Nyere per-orale antikoagulantia
NVAF	Ikke-valvulær atrieflimmer
SE	Systemisk emboli/embolisme
TIA	Transient ischemic attack (drypp)
TTR	Time in therapeutic range (for atrieflimmer er terapeutisk område: INR 2,0-3,0)
VKA	Vitamin-K antagonist (f.eks. warfarin)

1 BAKGRUNN

1.1 Slag og systemisk emboli som følge av atrieflimmer

Atrieflimmer (AF) er den vanligste av hjerterytmeforstyrrelsene, og forekommer blant 1-2 % av befolkningen i Europa (1). Anslagene for Norge varierer fra omlag 65000 (2) og til 70- 82250 pasienter (3). Prevalensen er antatt å øke (dobles) de neste 50 år ettersom befolkningens alder øker. Hjerneslag er den mest fryktede komplikasjonen av atrieflimmer. Atrieflimmerassosierte hjerneslag er ofte fatale, og pasienter som overlever, får gjerne i større grad nedsatt funksjonsevne og nye slag enn pasienter med andre bakenforliggende årsaker til iskemiske hjerneslag (4).

Ikke-valvulær atrieflimmer (NVAf) betegner tilfellene der rytmeforstyrrelsen forekommer uten at det foreligger mitralstenose eller at pasienten har kunstige hjerteklaffer.

***Kommentar:** Hjerneslag, og den økte risikoen for hjerneslag som atrieflimmer innebærer, anses å oppfylle Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht alvorlighet.*

1.2 Behandling

Nasjonale retningslinjer fra 2010 for behandling og rehabilitering ved hjerneslag (5) anbefaler legemiddelbehandling avhengig av pasientenes utgangsrisiko basert på CHADS₂. CHADS₂ er et mye benyttet skåringssystem, og stratifiserer pasientenes grad av risiko på følgende måte:

C	Hjertesvikt (chronic heart failure)	1 poeng
H	Hypertensjon	1 poeng
A	Alder >75 år	1 poeng
D	Diabetes	1 poeng
S ₂	Hjerneinfarkt eller TIA (stroke or TIA)	2 poeng

De nasjonale retningslinjene anbefaler warfarinbehandling til pasienter med høy risiko (2-6 poeng). Pasienter med moderat risiko (1 poeng) bør også vurderes for warfarinbehandling eller platehemmende behandling (acetylsalicylsyre/ASA), mens pasienter med lav risiko (0 poeng) bør få profylakse med ASA.

I retningslinjene utarbeidet av den europeiske kardiologiforeningen (ESC) 2010 ble skåringssystemet CHA₂DS₂-VASc tatt i bruk (1). Ytterligere risikofaktorer tas med i betraktningen for hvorvidt pasienten skal ha antikoagulasjonsbehandling. Alder vektlegges i større grad (det gis 2 poeng for alder > 75 år, 1 poeng for > 65 år), kjønn – kvinne – gis 1 poeng, de øvrige kategoriene gis poeng som i CHADS₂.

C	Hjertesvikt (chronic heart failure)	1 poeng
H	Hypertensjon	1 poeng
A ₂	Alder > 75 år	2 poeng
D	Diabetes	1 poeng
S ₂	Hjerneinfarkt eller TIA (stroke or TIA)	2 poeng
V	Vaskulær sykdom	1 poeng
A	Alder 65-75 år	1 poeng
Sc	Kjønn – kvinne (Sex category)	1 poeng

CHADS-VASc differensierer mer blant lavrisikopasienter, slik at det i større grad defineres en «sann» lavrisikopopulasjon (0 poeng) der det ikke anbefales å gi antitrombotisk behandling. Terskelen for når antitrombotisk behandling skal igangsettes senkes.

De nylig reviderte retningslinjene fra den europeiske kardiologiforeningen fra 2012 angir at behandling med VKA (vitamin-K antagonister) eller nyere per-orale antikoagulantia bør vurderes for pasienter med CHA₂DS₂-VASc = 1. Ved CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 anbefales behandling med VKA eller nyere per-orale antikoagulantia med mindre det foreligger kontraindikasjoner (4).

Retningslinjene omtaler nye perorale antikoagulantia (NOAC) og anbefaler at disse, enten trombinhemmer (dabigatran) eller oral faktor Xa hemmer (rivaroksaban, apixaban), bør vurderes fremfor dosejustert VKA for de fleste pasienter med ikke-valvulær AF. Bruk av blodplatehemmere (ASA evt i kombinasjon med klopidogrel) bør begrenses til pasienter som ikke kan/vil behandles med orale antikoagulantia.

Nye norske faglige retningslinjer for antitrombotisk behandling bl.a ved atrieflimmer er nå sent på høring på vegne av nyopprettede Norsk selskap for trombose og hemostase i samarbeid med Norsk Selskap for Hematologi.

Kommentar: Ved kronisk atrieflimmer er det som regel behov for livslang behandling. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht varighet anses som oppfylt.

1.2.1 Behandling med apixaban (Eliquis)

Apixaban er en direkte og meget selektiv faktor Xa hemmer med oral biotilgjengelighet. Ved å inhibere faktor Xa, hindrer apixaban generering av trombin og utviklingen av blodpropp. Til forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med NVAF og en eller flere risikofaktorer, har apixaban godkjent to ulike styrker – 2,5 mg og 5 mg.

Dosering (6)

Anbefalt dose apixaban er 5 mg tatt oralt to ganger daglig.

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) kombinert med alder ≥ 80 år

eller kroppsvekt ≤ 60 kg bør bruke laveste dose av apixaban 2,5 mg to ganger daglig. Pasienter med spesielle kriterier for alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) bør også bruke laveste dose av apixaban (2,5 mg to ganger daglig). Da det ikke er klinisk erfaring hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/min er apixaban ikke anbefalt hos disse pasientene.

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt.

Apixaban er kontraindisert hos pasienter med leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko.

Koagulasjonsparametre trenger ikke overvåkes som klinisk rutine under behandling med apixaban, dersom det er klinisk indisert kan hemostatisk status imidlertid vurderes ved testing.

Bivirkninger (7)

Sikkerheten til apixaban har blitt undersøkt hos 11 886 pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NAVF) i kliniske studier med en gjennomsnittlig total eksponering på 1,7 år.

I to fase III-studier med pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer opplevde 24,4 % (apixaban vs warfarin; ARISTOTLE) og 9,6 % (apixaban vs acetylsalisylsyre; AVEROES) av pasientene som ble behandlet med apixaban (5 mg eller 2,5 mg) to ganger daglig, bivirkninger.

Vanlige bivirkninger for apixaban var neseblødning, kontusjon, hematuri, hematom, øyeblødning og gastrointestinal blødning. Den generelle forekomsten av bivirkninger relatert til blødning med apixaban var 24,3 % i apixaban vs warfarinstudien og 9,6 % i apixaban vs acetylsalisylsyrestudien.

Spesielle interaksjoner (6)

Ved bruk av apixaban samtidig med sterke CYP3A4- og P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) bør det utvises forsiktighet. Disse virkestoffene er kraftige hemmere av både CYP3A4 og P-gp og kan derfor føre til en klinisk relevant økning i plasmakonsentrasjonen av apixaban, og dermed økt blødningsrisiko.

Apixaban bør brukes med forsiktighet når gitt samtidig med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) fordi disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen.

På grunn av økt blødningsfare er samtidig behandling med andre antikoagulantia kontraindisert.

1.2.2 Behandling med komparator (warfarin)

Warfarin har en bredere indikasjon enn apixaban:

Trombose og emboli: Tidsbegrenset behandling ved bl.a. akutt venetrombose og lungeemboli sammen med heparin eller lavmolekylært heparin, postoperativ trombose, akutt hjerteinfarkt (venetromboseprofylakse), som supplement til kirurgisk eller trombolytisk trombosebehandling og elektrokonvertering av atrieflimmer/flutter. Langtidsbehandling ved bl.a. residiverende venøs trombose og lungeemboli, klaffe- og karproteser (eventuelt i kombinasjon med acetylsalisylsyre), koronarsykdom, TIA (transitoriske iskemiske atakker) og perifere arterielle tromboser, sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt og kronisk atrieflimmer (8)

Ved atrieflimmer tilstrebes «moderat antikoagulasjon», dvs. INR (international normalized ratio) 2,5 (2,0-3,0). Vanlig vedlikeholdsdose er 1-4 tabletter (2,5 – 10 mg), men det er store individuelle variasjoner. Hele dagsdosen tas på en gang og til samme tid hver dag.

Kontroll av behandling: Koagulasjon måles før behandlingen startes og kontrolleres jevnlig hos velinnstilte pasienter hver 4.-8. uke. Varigheten av behandlingen retter seg etter den kliniske tilstand. Behandlingen kan seponeres brått.

Warfarin har et smalt terapeutisk vindu og en rekke medikamenter gir interaksjon med warfarin. Innhold av vitamin K i matvarer vil kunne motvirke warfarins effekt, slik at et stabilt innhold av vitamin K i kostholdet er viktig for kontrollert effekt.

En metaanalyse av Hart et al (9) anslår at warfarin justert til INR mellom 2 og 3 reduserer risiko for slag med om lag 60 % blant atrieflimmerpasienter.

Bivirkninger

Antikoagulasjon er warfarins ønskede effekt ved terapeutisk bruk. Bivirkninger i form av blødninger er imidlertid hyppig rapportert. Blødninger som har ført til død, sykehusinnleggelse eller transfusjon er rapportert hos pasienter på langtidsbehandling med warfarin.

1.2.3 Behandling med ASA/klopidrogel

Behandling med ASA anslås å redusere risiko for slag med om lag 20 % blant atrieflimmerpasienter (9). I nye europeiske retningslinjer anbefales bruk av ASA og klopidrogel kun til en svært begrenset pasientgruppe (4).

1.3 Mål på INR-kontroll

Beregning av TTR (tid i terapeutisk område)

Siden warfarin har et smalt terapeutisk vindu, der for liten grad av antikoagulasjon (lav INR) gir økt risiko for tromboemboliske hendelser og for høy grad av antikoagulasjon (høy

INR) gir økt risiko for blødninger, monitoreres INR hyppig hos pasienter som bruker warfarin. TTR (time in therapeutic range) er et mye brukt mål på INR-kontroll i kliniske studier, og kan brukes til å fastsette den andel av tiden en pasient har hatt INR-verdier innenfor ønsket område (for eksempel 2,0 til 3,0). En mye brukt metode er Rosendaal-metoden (10), der interpolering mellom pasientenes individuelle punktmålinger benyttes for å anslå TTR.

Punktmålinger

Datagrunnlag fra norsk klinisk praksis er begrenset men data fra NOKLUS 2009 viser at 62 % av et utvalg INR-målinger (punktmålinger) i allmennpraksis ligger mellom 2,0-3,0. Tilsvarende har Bratland et al (11) undersøkt materiale fra et legesenter i Arendal i perioden 1998-2004, og funnet at 57 % av INR-verdiene (punktmålinger) var innenfor anbefalt område.

Punktmålinger for en enkelt pasient vil, så sant enkeltverdiene varierer mellom for lave og for høye verdier, gi et lavere estimat enn TTR, da det ikke blir allokert noe tid innenfor ønsket INR-område i perioden mellom en lav verdi og en høy verdi. Dette demonstreres av bl.a. Azar et al (12) som i et pasientmateriale bestående av 3725 pasienter med til sammen 61471 INR-målinger, fant at punktmålinger («cumulative INRs») ga en INR-kontroll på 63 %, mens Rosendaal metoden («linear change») ga INR-kontroll på 77 % basert på samme datasett.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR APIXABAN (ELIQUIS)

Resultater fra ARITSTOTLE-studien («Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (13) og AVVEROS-studien (14) utgjør den sentrale effekt- og sikkerhetsdokumentasjonen for bruksområdet det er søkt refusjon for. Hovedhensikten med ARISTOTLE-studien var å fastslå om apixaban var «non-inferior» (ikke dårligere) i forhold til dosejustert warfarin (INR 2-3) for reduksjon av de kombinerte endepunktene slag og systemisk emboli. En statistisk «superiority»-analyse ble også gjennomført. Hovedhensikten med AVERROES-studien var å evaulere om apixaban var bedre enn ASA i å forebygge det kombinerte endepunktet slag og systemisk emboli hos AF pasienter med minst en tilleggsrisikofaktor for slag og som var uegnet for behandling med VKA.

2.1 Oversikt over relevante studier

2.1.1 ARISTOTLE-studien

ARISTOTLE var en multisenter, multinasjonal, randomisert, dobbelt- blindet, parallellgruppe studie som sammenlignet apixaban 5 mg gitt to ganger daglig med warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk område 2,0–3,0). Omlag 4 % av studiepopulasjonen

fikk redusert dose av apixaban dvs 2, 5 mg to ganger daglig (pasienter som oppfylte minimum to av følgende kriterier: serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l), alder ≥ 80 , kroppsvekt ≤ 60 kg). Studien inkluderte 18210 pasienter fra 39 land. Mediantiden for behandling i studien var 20 måneder.

Pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer og en eller flere av følgende tilleggskofaktorer (moderat til høy risiko for slag og systemisk emboli) ble inkludert:

- tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA)
- alder ≥ 75 år
- hypertensjon
- diabetes mellitus
- symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse \geq II)

Deltakerne ble randomisert til behandling med apixaban eller warfarin i to like store grupper. Det ble gitt placebotabletter for å opprettholde blinding, og for pasienter behandlet med «placebo-warfarin» ble det konstruert «sham INR» prøvesvar.

- Apixaban 5 mg x 2 eller 2,5 mg x 2 + warfarin placebo, n= 9120
- Warfarin, dosen justert til INR 2-3 + apixaban placebo, n=9081

Ved studiestart var gjennomsnittlig alder var 69,1 år, gjennomsnittlig CHADS₂-score var 2,1 og 18,9 % av pasientene hadde tidlige hatt slag eller TIA.

Eksklusjonskriterier var bl.a. hjerteklaffsykdom, slag siste 7 dager, diagnoser med økt risiko for blødning samt sterkt redusert nyre- og leverfunksjon.

Totalt var det 25,3% av pasientene i apixabangruppen og 27,5% av pasientene i warfarin gruppen som avsluttet behandling med studiemedisin før studieslutt. Forskjellen var statistisk signifikant i favør av apixaban (P=0,0001). Tallene for tidlig avsluttet behandling inkluderer også dødsfall. Andel pasienter som døde var hhv 3,6 % og 3,8% for apixaban og warfarin.

INR-kontroll

Kvaliteten av warfarinbehandlingen i studien beskrives ved andel av tiden INR var innenfor terapeutisk område (for AF-pasienter mellom 2 og 3), såkalt TTR. En lineær interpolering vha. Rosendaal metoden (10) ble benyttet.

Blant pasientene i warfarin gruppen lå INR-verdiene innenfor det terapeutiske området (2,0–3,0) i gjennomsnitt 62,2% av tiden (median 66 %). I disse beregningene er målinger foretatt under den første uken på warfarinbehandling samt målinger der warfarin var

midlertidig stoppet, ekskludert. TTR nivå er sammenlignbart med nivået i andre tilsvarende studier med AF pasienter (15, 16)

Det var stor variasjon i INR-kontroll mellom ulike land hvor median TTR varierte i området 49% til 78%. Sverige hadde høyest median TTR mens Norge hadde nest høyest med median TTR på omlag 75% (17).

Resultater (6, 7, 13)

Primært endepunkt:

- forekomst av slag (iskemisk, hemoragisk slag eller uspesifisert) eller systemisk emboli (SE).

Sekundære endepunkter (utvalg):

- død av alle årsaker
- slag, systemisk emboli, hjerteinfarkt eller død av alle årsaker
- de individuelle komponenter i kombinerte endepunkt ovenfor (bl.a. iskemiske slag, hemoragiske slag, intrakranielle blødninger, systemisk emboli, hjerteinfarkt, død av alle årsaker)

Primært sikkerhetsendepunkt:

- større (major) blødninger¹

Effektsanalyser fra ARISTOTLE foreligger for «intention –to-treat populasjonen» og er presentert i Tabell 1. De viktigste sikkerhetsutfallene er ulike blødninger (Tabell 2). Blødningsutfall er registrert for alle pasienter som fikk minst en dose studiemedisin fra tidspunktet pasientene fikk sin første dose studiemedisin til 2 dager etter siste dose.

¹ Definisjon av større (major) blødninger er i henhold til ISTHs defenisjon (International Society on Thrombosis and Haemostasis):

- A decrease in hemoglobin of 2 g/dL or more, or
- A transfusion of 2 or more units of packed red blood cells or whole blood, or
- Bleeding at a critical site: intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, intra articular, intramuscular with compartment syndrome, retroperitoneal
- A fatal outcome

Tabell 1 - Effektutfall – ITT (intention-to-treat) analyse (6, 7)

	Apixaban 5 mg én gang daglig N=9120 <i>Antall hendelser (per 100 pasientår)</i>	Warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 N=9081 <i>Antall hendelser (per 100 pasientår)</i>	Hasardratio apixaban vs warfarin (95 % KI) p-verdi
Slag og systemisk emboli	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66–0,95) p=0,0114 «superiority»
Iskemisk eller uspesifisert slag	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74–1,13) p=0,42
Hemoragisk slag	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35–0,75) p<0,001
Systemisk emboli	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44–1,75) p=0,70
Død av alle årsaker	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80–1,00) p=0,0465
Hjerteinfarkt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66–1,17) p=0,37
Slag, systemisk emboli, hjerteinfarkt og død av alle årsaker	810 (4,85)	906 (5,49)	0,88 (0,80-0,97) P=0,01

Modifisert Rankin Scale (mRS) (se Appendix) ble benyttet til å kartlegge funksjonsnivå i en 3 månedersperiode etter et slag.

Tabell 2 – Effektutfall – ITT (intention-to-treat) (6, 7)

	Apixaban 5 mg én gang daglig <i>Antall hendelser (per 100 pasientår)</i>	Warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk intervall 2,0-3,0) <i>Antall hendelser (per 100 pasientår)</i>	Hasardratio apixaban vs warfarin (95 % KI) p-verdi
Alvorlige «major» blødningsepisoder	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60-0,80) p<0,0001
Død pga. blødninger	10 (0,06)	37 (0,24)	*)
Intrakraniell blødning	52 (0,33)	122 (0,80)	0,42 (0,30-0,58)
Alvorlige «major» og «non-major» kliniske relevante blødningsepisoder	613 (4,07)	877 (6,01)	p<0,0001

*) Hazard ratio med KI er ikke oppgitt for fatale blødninger

- Apixaban viste en statistisk signifikant reduksjon for de primære endepunktene forebygging av slag (iskemisk, hemoragisk eller uspesifisert) og systemisk embolisme (Tabell 1) sammenlignet med warfarin.
- Statistisk signifikant reduksjon for apixaban ble også oppnådd i de viktigste sikkerhetsendepunktet alvorlige «major» blødninger (Tabell 2).
- Apixaban gav en noe lavere forekomst av «død av alle årsaker». En statistisk grensesignifikant reduksjon ble oppnådd for apixaban for endepunktet totalmortalitet (p = 0.046) (Tabell 2).

Subgruppeanalyser

Det er utført analyser for å undersøke om resultatene i ARISTOTLE er konsistente på tvers av subgrupper (7, 13). Effekten av apixaban sammenlignet med warfarin på forebygging av slag og systemisk emboli så ut til å være konsistent i behandlingsgruppene på tvers av

alder, kjønn, risiko for slag ved baseline målt ved CHADS₂ skår, tidligere slag eller TIA, tidligere behandlingstatus med VKA, vekt, nyrefunksjonsstatus og komorbiditet som hjertesvikt eller diabetes. Resultatene for alvorlige ”major” blødninger for de forhåndsdefinerte subgruppene inkludert CHADS₂-skår, alder, kjønn, vekt, nyrefunksjonsstatus, tidligere slag eller TIA var i samsvar med resultater for hele studiepopulasjonen.

Subgruppenanalyser - tid i terapeutisk intervall (INR 2-3)

Gjennomsnittlig TTR i total studiepopulasjon i ARISTOTLE var 62,2%, median TTR var 66 %. For å undersøke mulig sammenheng mellom ulike INR nivå og effekt av apixaban sammenlignet med warfarin er det utført subanalyser med gjennomsnittsdata fra pasienter ved de ulike studiesenterne. Da det ikke er hensiktsmessig å sammenligne individuelle apixaban pasienter med warfarin pasienter beregnes en gjennomsnittlig senter TTR (cTTR) ut i fra TTR for individuelle pasienter (iTTR). Senterne er deretter rangert og fordelt i fire like store kvartiler (likt antall senter) basert på cTTR (17).

Tabell 3 - Resultater for slag og systemisk emboli etter senter TTR (cTTR)

Center TTR (cTTR)	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. warfarin -
	N=9210 n/J (%)	Event rate (per 100 patient year)	N=9081 n/J (%)	Event rate (per 100 patient year)	Hazard Ratio (95% CI) P= 0,078*
24,3-60,5%	68/2243	1,73	92/2251	2,36	0,73 (0,53-1,00)
60,6-66,3%	68/2287	1,61	72/2266	1,72	0,94 (0,67-1,31)
66,4-71,1 %	36/2301	0,86	56/2301	1,35	0,64 (0,42-0,97)
71,2-83,2 %	40/2289	0,91	45/2263	1,04	0,88 (0,57-1,35)

* P verdi for interaksjon mellom cTTR og HR for apixaban vs warfarin, for slag og systemisk emboli = 0,078 (17)

I analysen kunne man ikke finne statistisk signifikant interaksjon mellom cTTR og effekt av apixaban (p=0,078 for interaksjon). Interaksjonsanalysen tyder ikke på at effekten av apixaban på forebygging av slag og systemisk emboli eller alvorlige «major» blødninger (data ikke vist) er forskjellig på tvers av studiesenternivå med hensyn til TTR (”Time in Target INR Range” tid i terapeutisk område 2,0–3,0). Det observeres en nedadgående trend i slag og systemisk emboli i begge behandlingsarmer med økende senter TTR. Denne trenden kan også sees for det sekundære endepunktet total mortalitet (data ikke vist). EMA (European Medicines Agency) har tidligere kommentert at dette kan tyde på at cTTR

også kan være et mål for overordnet kvalitet ved studiesenteret og ikke bare et mål for INR kontroll (18).

2.1.2 AVERROES- studien

AVERROES- studien inkluderte 5599 pasienter som ble randomisert til apixaban 5 mg to ganger daglig eller ASA i doseringsintervallet 81- 324 mg daglig.

I refusjonsvurderingen vektlegger Legemiddelverket i hovedsak sammenligningen av apixaban med dagens standardbehandling - warfarin. For mer informasjon om studiedesign og resultater i AVERROES-studien henvises derfor til norsk preparatomtale for apixaban (6).

2.2 Legemiddelverkets vurdering av innsendt dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)²

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Effektdokumentasjonen for apixaban ved bruksområdet forebygging av emboli hos atrieflimmerpasienter baserer seg i hovedsak på pasientpopulasjonen i ARISTOTLE-studien (se kap. 2.1.1).

Studiepopulasjonen vurderes å være relevant for refusjonssøknaden og gjenspeiler godkjent indikasjon for apixaban. Pasientene i ARISTOTLE er i store trekk sammenlignbare med pasientene som ble inkludert i RE-LY studien med dabigatran. Overførbarheten fra RE-LY til norske forhold ble diskutert på møtet i Blåreseptnemnda ifm. vurdering av dabigatran. Det var enighet om at pasientene for en stor del er representative for pasienter som behandles for atrieflimmer i Norge. Reseptregisterdata for warfarin³ tyder på at norske pasienter gjennomgående er noe eldre enn gjennomsnittsalderen for pasienter inkludert i ARISTOTLE.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Behandling med apixaban ble gitt iht. godkjent preparatomtale dvs. 5 mg en gang daglig. Pasienter som oppfylte minimum to av følgende kriterier: serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl, alder ≥ 80 år, kroppsvekt ≤ 60 kg fikk redusert dose, dvs 2,5 mg to ganger daglig.

Legemiddelverket legger til grunn at preparatomtalens doseringsanbefaling vil være dekkende for klinisk praksis.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome

³ Data fra Reseptregisteret fra 2010 sammenstilt med SSB befolkningsstall, samt nederlandske data på prevalens av atrieflimmer (Heeringa 2006) tyder på at om lag 60 % av pasientene som behandles med warfarin i Norge er ≥ 75 år. I ARISTOTLE var kun 31 % av pasientene ≥ 75 år.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Komparator i ARISTOTLE er dosejustert warfarin til et INR-nivå i målområdet 2 - 3. Dette er i tråd med europeiske retningslinjer for antikoagulasjon ved atrieflimmer (4). Legemiddelverket anser at warfarin representerer dagens standardbehandling for pasienter med atrieflimmer og er relevant som komparator for apixaban.

For pasienter randomisert til warfarin i ARISTOTLE var den gjennomsnittlige TTR 62,2% (median TTR 66%). Gjennomsnittlig TTR for pasientene som ble inkludert i ARISTOTLE- studien i Norge var omlag 75 % (17).

Nivået på TTR i norsk klinisk praksis er ikke kjent. Data fra NOKLUS og Bratland viste at hhv 62% og 57% av INR målinger i allmennpraksis ligger mellom 2,0-3,0. Dette er imidlertid punktmålinger og ikke TTR-verdier. Analyser av Azar et al (12) tyder på at forskjellen mellom punktmålinger og TTR-beregninger kan være rundt 14 % poeng. Denne forskjellen mellom punktmålinger og TTR-beregninger kan ikke nødvendigvis overføres direkte til atrieflimmerpasienter, da det er ulikheter bl.a i pasientpopulasjon (postinfarkt pasienter) og INR mål (2.8-4.8) i Azar- studien sammenlignet med aktuell atrieflimmerpopulasjon. Data fra en svensk registerstudie (19) viser at i svensk klinisk praksis var TTR blant atrieflimmerpasienter 76,5 %, hvilket samsvarer godt med resultater fra svenske senter i ARISTOTLE- studien (78 %).

I forbindelse med refusjonsvurdering av dabigatran vurderte kliniske ekspertene i Blåreseptnemnda TTR nivået i Norge noe ulikt, men de fleste var enige om at det trolig ligger innenfor intervallet 60-70 %. I refusjonsvurderingen av dabigatran og rivaroksaban antok Legemiddelverket at TTR i Norge ligger omkring 70%.

Legemiddelverkets vurdering er at en TTR i ARISTOTLE på 62,5 % representerer en suboptimal warfarinbehandling (INR kontroll) sammenlignet med norsk klinisk praksis. Søker har utført subgruppenanalyser som tyder på at effekten av apixaban sammenlignet med warfarin på forebygging av slag og systemisk emboli og alvorlige blødninger ikke er forskjellig på tvers av studiesenter mht. TTR (kap. 2.1.1). Det er utført scenarioanalyser i den helseøkonomiske modellen med gjennomsnittlige TTR-verdier fra den svenske populasjonen i ARISTOTLE-studien (kap 3.4). Det antas at denne pasientpopulasjonen er representativ for norske forhold.

Andre aktuelle komparatorer for apixaban

En del atrieflimmerpasienter med behov for antikoagulasjonbehandling kan av ulike årsaker ikke benytte warfarin. Iht. de nyeste europeiske retningslinjer for antitrombotisk behandling hos atrieflimmerpasienter bør bruk av blodplatehemmere (ASA evt i kombinasjon med klopidogrel) begrenses til pasienter som ikke kan/vil behandles med orale antikoagulantia (4).

Klinikerne i Blåreseptnemnda (i møte avholdt ifm. refusjonsvurdering av dabigatran (20)) vurderte ASA som et alternativ til warfarin bl.a. for noen av de eldste pasientene med

dårlige forutsetninger for å gjennomføre INR-målinger, samt hos andre ”fragile” pasienter med høy blødningsrisiko.

Dabigatran og rivaroksban

Legemiddelverket har i denne refusjonsvurderingen ikke vektlagt sammenligning av apixaban med dabigatran eller rivaroksban. Kunnskapssenteret har utført en effekt- og kostnadsnytteanalyse som inkluderer en sammenligning av alle tre nye antikoagulantia (dabigatran, rivaroksban og apixaban) (21).

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Effektendepunktene i studien er i samsvar med valgte endepunkter i tidligere kliniske studier på atrieflimmerpasienter med warfarin. Definisjon av primært sikkerhetsendepunkt, større («major») blødninger, er i samsvar med definisjoner som benyttes av ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis).

Utfall for primært endepunkt styres i hovedsak av antall slag da systemiske embolier var sjeldne i begge behandlingsarmer. Hemoragiske slag og intrakranielle blødninger var samlet sett sjeldne hendelser, men både hemoragiske slag og andre intrakranielle blødninger var betydelig redusert for apixaban sammenlignet med warfarin gruppen. Effekten av apixaban sammenlignet med warfarin var konsistent på tvers av en rekke subgrupper (bl.a. alder, kjønn, CHADS₂ score, kroppsvekt, nyrefunksjon, tidligere bruk av VKA)

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som effektestimater i studien.

Compliance

Ifm. vurdering av dabigatran uttrykte Blåreseptnemnda bekymring for at nye perorale antikoagulantia i klinisk praksis vil kunne gi dårligere effekt på grunn av redusert compliance sammenlignet med randomiserte kontrollerte studier; Mangel på monitorering gjør at dårlig compliance ikke så lett avdekkes (20). Den relativt korte halveringstiden for nyere orale antikoagulantia medfører at det å glemme kun 1-2 doser gir vesentlig lavere antikoagulasjonseffekt og risiko for slag/systemisk emboli. Man er ikke i samme grad redd for at compliance er betydelig redusert ved warfarinbehandling, da pasientene antagelig vil få en omtrent like god oppfølging av INR i norsk klinisk praksis som i randomiserte kontrollerte studier (i motsetning til de fleste andre legemidler). Frekvens av INR monitorering i ARISTOTLE-studien var minst hver 4. uke i begge behandlingsgrupper. Den månedlige INR monitoreringen av «warfarin- placebo» i apixabangruppen kan ha bidratt til bedre compliance av apixaban i studien enn det som kan forventes i klinisk praksis.

Behandling med apixaban skal ikke monitoreres på samme måte som warfarin. Dette forenkler behandlingen men kan være av betydning for oppfølging og compliance i klinisk praksis. Etter Legemiddelverkets vurdering mangler det i dag empiri for å tallfeste

compliance for nyere orale antikoagulantia i norsk klinisk praksis og i hvilken grad lavere compliance vil påvirke relativ risiko for hendelser sammenlignet med warfarin.

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

ARISTOTLE- studien

- Studien fremstår generelt som godt gjennomført. Er stort antall pasienter (> 18000) ble inkludert. Den er gjennomført med dobbelt blind studiedesign dvs. bruk av placebo og «sham- INR»- målinger for å opprettholde blinding av intervensjonen i de to behandlingsarmene. Behandlingsarmene i studien var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer.
- Det er brukt anerkjente utfallsmål som effektestimater i studien. En uavhengig endepunktskomite evaluerte primære og sekundære endepunkter.
- Diskontinueringsraten i studien var høyere enn 20% og det var en statistisk signifikant forskjell i frafall på studiemedisin mellom behandlingsarmene. Det var hhv. 25,3% og 27,5% som stoppet studiemedisinen i apixaban- og warfarinarmen før studieslutt. I tillegg til de primære ITT-analysene som inkluderer pasienter som har stoppet behandling med studiemedisin, er det utført analyser med ulike per-protocol/ «on-treatment» utvalg. I disse sensitivitetsanalysene ser ikke ut til å være vesentlige avvik i resultatene for primært utfallsmål.

Totalvurdering av klinisk effekt

Resultater fra ARISTOTLE-studien utgjør den sentrale effektdokumentasjonen for bruksområdet det er søkt refusjon for. Studien er blant de største som er utført på atrieflimmerpasienter, og den vurderes generelt som godt gjennomført med resultater av god kvalitet. Det er usikkerhet knyttet til overføringen av resultatene fra ARISTOTLE til praktisk klinisk virksomhet. Etter Legemiddelverkets vurdering mangler det per i dag empiri for å tallfeste compliance for apixaban og i hvilken grad en eventuell lavere compliance vil påvirke relativ risiko for hendelser sammenlignet med warfarin.

Apixaban tilfredsstillende legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht. klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon.

3 INNSENDETE ØKONOMISKE ANALYSER AV APIXABAN (ELIQUIS)

Søker har sendt inn flere modellbaserte cost-utility analyser (CUA) og kostnadseffektivitetsanalyser (CEA). I hovedanalysen sammenlignes apixaban med warfarin. I tilleggsanalysene sammenlignes apixaban med henholdsvis ASA, klopidogrel med ASA, dabigatran og rivaroksa. Legemiddelverket har lagt hovedvekt på CUA-analysene som beregner inkrementell kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs) ved behandling med apixaban sammenlignet med warfarin. Vurderingene i denne rapporten er hovedsakelig basert på disse analysene.

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Analysene er gjort med en Markov-modell med 6 ukers sykluser. Sykluslengden ble valgt bl.a for å gjenspeile varighet av kliniske hendelser og samsvare med forutsetningen om at det kun inntreffer en hendelse per syklus. Analysene er basert på en kohort med 1000 pasienter per behandlingsarm som følges til alle er døde.

Pasientene kan ha følgende helsetilstander i modellen:

- Atrieflimmer uten hendelser
- Systemisk emboli
- Iskemisk slag (mildt, moderat eller alvorlig)
- Blødninger
 - Intrakranielle blødninger
 - Hemoragiske slag (mildt, moderat, alvorlig)
 - Andre intrakranielle blødninger
 - Andre alvorlige blødninger
 - Klinisk relevante «ikke-alvorlige» blødninger
- Hjerterinfarkt
- Død av andre årsaker

Innen hver syklus kan en av følgende hendelser inntreffe for hver pasient: Ingen hendelse, slag (iskemisk og/eller hemoragisk), systemisk emboli, blødninger (alvorlige og andre klinisk relevante) og hjerterinfarkt. Modellen forutsetter at det kun er mulighet for at én hendelse kan inntreffe per pasient per syklus. En hendelse gir ingen virkning på påfølgende risiko for nye kliniske hendelser, kun på risiko for død. Etter enkelte hendelser (intrakranielle blødninger og andre alvorlige «major» blødninger) antas det midlertidig eller permanent avbrudd i antikoagulasjonsbehandling.

Hendelser som iskemiske slag, hemoragiske slag, hjerterinfarkt og systemisk emboli kan endre pasientens helsetilstand til et nytt funksjonsnivå eller død. Hendelser kan også føre til endringer i behandling av pasienten. Pasientene kan også avslutte behandling permanent av andre årsaker enn av en klinisk hendelse. Kliniske hendelser som andre alvorlige («major») blødninger og enkelte andre kardiovaskulære hendelser, er modellert til å vare i

kortere perioder enn syklusene på seks uker. Pasientene aldres ettersom de går gjennom syklusene i modellen og kan også dø av andre årsaker enn de kliniske hendelsene i modellen.

Til hver hendelse er det knyttet helsenyttverdier, ved bruk av livskvalitetsvekter (QALY-vekter), og kostnader.

Basert på enveis sensitivitetsanalyser syntes de viktigste parameterne i modellen å være:

- INR-kontrollkostnader for warfarinpasienter
- Risiko for hjerteinfarkt med hhv. apixaban og warfarin
- Risiko for å avslutte behandling med antikoagulantia
- Kostnader forbundet med rutinebehandling (i stedet for eller i tillegg til INR-kontroll)
- Risiko for intrakraniell blødning for de ulike behandlingene
- Risiko for slag for de ulike behandlingene

3.2 Analyseperspektiv

Søker har levert analyser både fra en betalers perspektiv og et begrenset samfunnsperspektiv. Legemiddelverket har valgt å legge vekt på begrenset samfunnsperspektiv. Analysene er gjort både med og uten oppfølgingskostnader. Andre indirekte kostnader som produksjonstap ved sykdom er ikke inkludert i modellen. Legemiddelkostnader er regnet i AUP uten mva. Tidshorisonten i hovedanalysen er pasientenes resterende levetid, men søker har også gjort det mulig å analysere utfall etter hhv. ett, tre og fem år.

3.2.1 Pasientpopulasjonen

Populasjonen består av pasienter som er diagnostisert med NVAF med risiko for slag. Risiko for slag er kategorisert etter CHADS₂ score (kap 1.2). Ved start i modellanalysen er gjennomsnittsalder 70 år og gjennomsnittlig CHADS₂ score 2,1. Søker benytter i hovedanalysen populasjon hentet fra ARISTOTLE-studien.

For sammenligning med ASA blir populasjonen i AVERROES-studien benyttet.

3.2.2 Intervensjon

Apixaban 5 mg to ganger daglig med ASA 150 mg daglig som andrelinjebehandling etter diskontinuering av apixaban.

3.2.3 Komparator

I hovedanalysen er warfarin 5 mg daglig med INR mål 2-3 brukt som komparator, med ASA 150 mg daglig som andrelinjebehandling etter diskontinuering av warfarin.

Søker har også inkludert følgende behandlingsalternativer:

- ASA som førstelinjebehandling, 2 x 75 mg daglig.
- ASA i kombinasjon med klopidogrel (75 mg daglig av hvert virkestoff)
- Dabigatran 2 x 150 mg t.o.m 79 år , 2 x 110 mg f.o.m 80 år
- Rivaroksaban 1 x 20 mg

Legemiddelverket har i denne refusjonsvurderingen ikke vektlagt sammenligningen av apixaban mot rivaroksaban og dabigatran.

3.2.4 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Fordeling av pasientenes kjønn, alder og CHADS₂-score er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4: Pasientkarakteristikker i hovedanalyse

Kjønn	
Menn	64.7%
Kvinner	35.3%
Median alder (år)	
Menn	70
Kvinner	70
CHADS₂-distribusjon	
CHADS ₂ = 0	0.6%
CHADS ₂ = 1	33.4%
CHADS ₂ = 2	35.8%
CHADS ₂ = 3	18.0%
CHADS ₂ = 4	8.7%
CHADS ₂ = 5	3.1%
CHADS ₂ = 6	0.4%

Gjennomsnittlig CHADS₂**2,10**

Kilde: ARISTOTLE studierapport

Utgangsrisiko for hendelser

Utgangsrisiko i modellen reflekterer pasientenes helsetilstand med atrieflimmer på behandling med antikoagulantia, før pasienten har opplevd kliniske hendelser. Risiko for slag er delt inn etter pasientenes CHADS₂-score. Tabell 5 og 6 viser utgangsrisiko for de ulike hendelsene.

Tabell 5: Utgangsrisiko for iskemiske slag etter CHADS2 Score (Rate per 100 pas.år)

CHADS ₂ Score	Apixaban	Warfarin
0,1	■	■
2	■	■
3,4,5,6	■	■
Gjennomsnittlig slagrisiko	■	■

Kilde: Upubliserte data, reanalyser fra ARISTOTLE

Tabell 6: Utgangsrisiko for hendelser (Rate per 100 pas.år)

	Apixaban	Warfarin	Kilde
ICH	0.330	0.800	A
Andre alvorlige blødninger	1.790	2.270	A
Andre klinisk relevante blødninger	■	■	B
MI	0.530	0.610	A
SE	0.090	0.100	A
Andre kardiovaskulære innleggelse	10.460	10.460	C
Annen behandlingsdiskontinuering	■	■	B





Kilde A: Granger 2011 (13), B: Upubliserte data- reanalyser fra ARISTOTLE, C: Antagelse

Risiko for hendelser – apixaban vs warfarin

Effektdata for de ulike hendelsene som inngår i modellen i hovedscenarioet er angitt i tabellen under.

Tabell 7: Hazard ratioer warfarin vs apixaban

	HR	(95% CI)	Kilde
Slag (iskemisk eller uspesifisert)	1.087	(0.885-1.351)	A
ICH	2.381	(1.724 - 3.333)	A

Andre klinisk relevante blødninger			B
MI	1.136	(0.855 - 1.515)	A
SE	1.11		A
Andre kardiovaskulære innleggelser	1.00		C
Annen behandlingsdiskontinuering			B

Kilde A: Granger 2011(13), B: Upubliserte data- reanalyser fra ARISTOTLE, C: Antagelse

Risiko for hendelser justert etter INR kontroll

Modellen åpner for å justere effekt- og sikkerhetsmål etter varierende kvalitet på INR-kontroll ved warfarinbehandling. Det er beregnet risiko for hendelser i fire cTTR kvartiler (dvs. 25 % av populasjonen i hver kvartil) basert på effekt og TTR data fra ARISTOTLE-studien (kap 2.1.1).

Kvartilene er inndelt slik:

- Q1 cTTR < 52.38%
- Q2 52.38% ≤ cTTR < 66.02%
- Q3 66.02% ≤ cTTR < 76.51%
- Q4 cTTR ≥ 76.51%

I modellen er det mulig å endre andel av populasjonen som er i de forskjellige kvartilene. Søker har bl.a utført analyser med en cTTR fordeling iht. den som ble vist for de svenske studiesenterne i ARISTOTLE.

Distribusjon av cTTR i modellen er noe forskjellig fra Wallentin publikasjonen (Tabell 3 kap 2.1). Wallentin ekskluderte pasienter som hadde færre enn 2 INR-målinger. Beregning av cTTR benyttet i modellen var basert på alle randomiserte pasienter som fikk studiemedisin for minst 4 dager med minimum 1 INR-måling.

Alvorlighetsfordeling av slag

Søker bruker en mRS-skala (modified Ranking Scale) i fordelingen av alvorlighetsgraden av slag. Skalaen går fra 0-6 og fordeler seg slik: 0-2 mildt slag, 3-4 moderat slag, 5 alvorlig slag og 6 død (Se appendix). Slag medfører et skifte i helsetilstand - til en av de tre helsetilstandene mild, moderat og alvorlig, i tillegg til død, og fordeler seg etter mRS-distribusjonen. Distribusjon av hhv. slag og hemoragiske slag er gjengitt i tabell 8.

Tabell 8: Alvorlighetsfordeling av slag

	Mild (mRS 0-2)	Moderate (mRS 3-4)	Severe (mRS 5)	Fatal (mRS 6)
Slag				
Apixaban	■	■	■	■
Warfarin	■	■	■	■
Hemoragiske slag				
Apixaban	■	■	■	■
Warfarin	■	■	■	■

Kilde Upubliserte data, reanalyser fra ARISTOTLE.

Risiko for nytt slag

Pasienter som har hatt et mildt, moderat eller alvorlig slag (iskemisk eller hemoragisk) kan oppleve et nytt slag. Pasienten kan kun oppleve ett nytt slag. Ved et nytt slag vil pasienten overføres til den helsetilstanden som er mest alvorlige av de to slagene. Alvorlighetsfordelingen av et ev. nytt slag er antatt lik som førstegangs slag med apixabanbehandling (se tabell 8).

Årlig risiko for et nytt slag er hentet fra en engelsk studie (22).

Dødelighet ifm med hjerteinfarkt, systemisk emboli og blødninger

Risiko for død forårsaket av andre intrakranielle blødninger enn hemoragiske slag ble satt til 13% både for apixaban og warfarin, mens risiko for død ved andre alvorlige blødninger (unntatt hemoragiske slag og andre intrakranielle blødninger) ble satt til 2% i begge behandlingsarmer. Disse dødelighetstallene er basert på samlede data fra ARISTOTLE og AVERROES. Dødelighet ifm. med hjerteinfarkt (10,8% for kvinner og 15,5% for menn) er hentet fra britiske registerdata fra 2010, mens dødelighet ved systemisk emboli (■) er basert på upubliserte data fra ARISTOTLE- studien.

Økt risiko for slag over tid

Søker har inkludert tidsjusteringer i risiko for slag og blødninger etter pasientenes alder. Slagrisiko øker multiplikativt med en faktor på 1,4 per tiår fra basisanalysen. Denne er modellert som en jevnt stigende risiko per syklus som tilsvarer en risikøkning på 1,4 for hvert tiende år. Blødninger og MI øker med en faktor på hhv. 1.97 og 1.3 per tiår.

Diskontinuering av studiemedisin

I modellen kan pasientene stoppe antikoagulasjonsbehandling med apixaban eller warfarin p.g.a. av kliniske hendelser eller av andre årsaker. En egen helsetilstand i modellen skal gjenspeile andelen av pasienter som stopper behandling med apixaban eller warfarin av andre årsaker enn kliniske hendelser («Other treatments discontinuations»). En konstant diskontinueringsrisiko (som ikke er relatert til slag, systemisk emboli hjerteinfarkt og blødninger) på hhv 13,4 % og 14,5% per år er benyttet for apixaban og warfarin, basert på data fra ARISTOTLE-studien.

Helsenytte

Helsenytten ved de ulike helsetilstandene er målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs). I tillegg er hver hendelse forbundet med et midlertidig tap av QALY. Vektene er hentet fra publiserte artikler.

Tabell 9: Nyttvekter ved helsetilstander

	Utility Score
Atrial fibrillation (Baseline)	0.7270
Slag	
Mild	0,6151
Moderat	0,564
Alvorlig	0,5142
SE	0,6265
MI	0,6098

Kilde: Sullivan 2011 (23)

Tabell 10: QALY-tap forbundet med kliniske hendelser og bruk av antikoagolantia

	Utility Decrement	Duration
Kliniske hendelser		
Andre ICH	0.1511 ^a	6 uker ^d
Andre store blødninger	0.1511 ^a	2 uker ^b
Klinisk relevante blødninger	0.0582 ^a	2 dager ^b
Andre kardiovaskulære innleggelser	0.1276 ^a	6 dager ^d
Legemiddelbruk antikoagulant		
Warfarin	0.0130 ^c	Med warfarinbehandling
NOACs	0.000 ^d	---

Kilder: a) Sullivan 2011, b) Freeman 2011, c) Gage 1996 (23-25) d) Antagelse

QALY-verdiene for hver helsetilstand er de viktigste i modellen. Disse er hentet fra en britisk katalog (Sullivan 2011). For å beregne kvalitetsjusterte leveår over tid i de ulike helsetilstandene multipliseres QALY-vektene med tiden hver pasient har i helsetilstanden. Søker har hentet opplysninger fra Gage et al (1996) om at bruk av komparatoren warfarin gir et QALY-tap. Søker antar at bruk av apixaban (eller andre nye antikoagulantia) ikke gir tilsvarende QALY-tap.

QALY-tapene i tabell 10 trekkes fra etter varighet på hendelsene.

3.2.5 Kostnader (input data)

Legemiddelkostnader er beregnet med utgangspunkt i priser fra Legemiddelverkets prisdatabase. Kostnad for apixaban 5 mg per dag er beregnet ut fra antatt maksimalpris, basert på prissøknad til Legemiddelverket 15. januar 2013. Kostnaden er beregnet ut fra apixaban 5 mg a 168 tabletter uten moms. Søker har brukt kostnadsdata fra Legemiddelverkets refusjonsrapport, dabigratan (Pradaxa) av 22.05.2012 (26) ved følgende kostnader:

- INR-målinger: Kostnad for INR-måling er satt til 370 kroner med 13 årlige INR-målinger (side 71 og side 67).
- Vanlige legebesøk: Søker har beregnet denne kostnaden slik: Kostnad ved INR-kontroll (inklusive legebesøk) minus takst for INR-kontroll (takst 710) på 69 kroner. Det antas 5 årlige legebesøk (side 73) for alle pasientene, uavhengig av INR-kontroll.
- Akutte hendelser: Søker har brukt de gjeldende 2012-takster og DRG-koder tilsvarende dabigratan-rapport (side 37).
- Langtidskostnader: Søker har brukt tilsvarende kostnadsdata for langtidseffekter som i dabigratan-rapport på side 38. Søker har også inkludert langtidskostnader ved systemisk emboli og hjerteinfarkt, og har antatt at 50% av hendelsene er milde, 25% er moderate og 25% er alvorlige. Dette tilsvarer en beregnet langtidskostnad for hjerteinfarkt og systemisk emboli på 17916 kroner.

Ambulansekostnader er hentet fra NORCAD-rapporten (27) og er på 9500-kroner. Søker har indeksjustert fra 2005- til 2011-kroner basert på SSBs arbeidskraftindeks for helse- og sosialtjenester. Denne er for perioden 2005-2011 beregnet til 1,336.

Søker har ikke inkludert indirekte kostnader.

3.3 Resultater

Resultatene viser de estimerte utfallene av en kohort på 1000 pasienter med atrieflimmer i et livstidsperspektiv fra behandlingsstart med henholdsvis apixaban eller warfarin.

3.3.1 Effekt

Tabell 11 viser antall kliniske hendelser beregnet i modellsimuleringen. Modellen beregner at samtlige hendelser forekommer oftere med warfarin enn med apixaban.

Tabell 11. Antall klinisk hendelser beregnet for 1000 pasienter i livstidsperspektiv

Legemiddel	Ischemiske slag	Haem. slag	SE	Andre store blødninger	Andre klinisk relevante blødninger	MI
Apixaban	253	28	24	177	287	84
Warfarin	257	42	25	207	329	87

3.3.2 Kostnadseffektivitet

Tabell 12 og 13 viser hovedresultatene fra modellsimuleringen. Både fremtidige kostnader, leveår og helseeffekter (QALY) er diskontert med en rate på 4% per år. I søkers hovedanalyse gir behandling med apixaban flere leveår og mer helseeffekt enn behandling med warfarin. Legemiddelpris for apixaban er høyere enn for warfarin, men behandling med apixaban resulterer i lavere kostnader for hendelser og lavere monitoreringskostnader. Totalt sett koster behandling med apixaban noe mer enn med warfarin. Kostnad per vunne QALY beregnes til om lag 30000 kroner.

Tabell 12. Totale kostnader per pasient, livstidsperspektiv

Legemiddel	Legemiddel Kostnader	Kostnader ved hendelser	Monitorerings kostnader	Totale kostnader
Apixaban	35 257	146 894	14 283	196 433
Warfarin	4 455	160 246	26 266	190 967

Tabell 13. Kostnad per vunne QALY per pasient, livstidsperspektiv

Legemiddel	Leveår	QALY	Inkrementell QALY (vs apixaban)	Inkrementelle kostnader	Kostnad per vunne QALY
Apixaban	8,555	6,090			
Warfarin	8,383	5,908	0,182	5 466	30 013

3.3.3 Apixaban vs. ASA

Resultatene av søkers analyse av apixaban mot ASA viser at apixaban gir mer helse (QALY) til en lavere total kostnad enn behandling med ASA. Simuleringen viser at behandling med ASA er forbundet med flere hendelser enn behandling med apixaban. Kostnadene forbundet med disse hendelsene veier opp for de høyere legemiddelkostnadene med apixabanbehandling.

3.4 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Søker har utført enveis, flerveis og probabalistiske sensitivitetsanalyser, samt flere scenarioanalyser. De enveis sensitivitetsanalysene som belyser de viktigste parameterne i modellen er beskrevet i kapittel 3.1.

For å undersøke styrken på de viktigste parameterne har søker inkludert scenarioanalyser. Disse inkluderer analyse av:

Variasjon av cTTR – I følge søker viser Wallentin (2011) og enkelte andre studier fra norsk klinisk praksis (avsnitt 1.3) at TTR er høyere i norsk klinisk praksis enn TTR-gjennomsnittet i ARISTOTLE-studien. Søker antar at svenske forhold for INR-kontroll kan overføres til norske forhold og har utført en scenarioanalyse med uttrekk av svensk cTTR-nivå fra ARISTOTLE-studien.

Populasjonskarakteristikker – En endring av risiko for slag (CHADS₂-score) har blitt utført med karakteristikker fra den svenske pasientpopulasjonen i ARISTOTLE-studien. I denne populasjonen er det en større andel med høyere risiko for slag (CHADS₂= 3-6) og noe lavere andel med lavere risiko for slag (CHADS₂=1-2) enn for hele studien.

Kostnader og helseeffekt – Søker har variert flere kostnadsparametere, som monitoreringskostnader og kostnader ved blødninger og slag. Søker har også laget et scenario der QALY-vekt i tilstand etter et slag økes med 10 %.

Behandlingsdiskontinuering – Søker har testet et scenario der det forutsettes at pasientene kun avbryter behandling med studiemedisin (apixaban eller warfarin) når de har fått slag, systemisk emboli hjerteinfarkt eller blødninger. Dvs at. «annen diskontinuering» i scenarioanalysen er satt til 0 (se kap 3.2.4).

Scenariorresultatene for de viktigste parameterene er oppsummert i tabell 15. De forskjellige scenarioanalysene endrer ikke inkrementelle kostnader per vunne QALY (IKER) i noen vesentlig grad.

Tabell 14. Scenarioanalyser. Inkrementelle kostnader (NOK) per vunne QALY. Apixaban vs Warfarin

	IKER
Basecase	30 013
CHADS ₂ I følge klinisk praksis	29 374
INR (cTTR)(Svenske pasientkarakterestikker fra ARISTOTLE	31 690
Diskonteringsrate 0%	24 673
Diskonteringsrate 8%	36 129
Monitoreringskostnader (INR) +25%	4 884
Ingen tilbakevendende slag	30 439
Slag/SE-kostnader +25%	22 896
Slag/SE-kostnader -25%	37 130
Blødningskostnader +25%*	23 015
Blødningskostnader -25%	37 011
QALY-vekt slag 10%	30 273
Annen diskontinuering =0	36 095

I søkers innsendte probabalistiske sensitivitetsanalyse ble modellparametrene variert innenfor 95 % konfidensintervall. For parametre der standardavvik ikke finnes har søker hovedsakelig anslått en spredning på 25% fra gjennomsnittet. Analysen viser at for 90 % av simuleringene er apixaban kostnadseffektiv sammenlignet med warfarin ved en betalingsvillighet på 250 000 kroner per vunnet QALY.

3.5 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.5.1 Relevans av analysen med hensyn til søkt PICO.

Legemiddelverket anser søkers valg av komparator og behandlingsdoseringer som relevante. Legemiddelverket antar at i norsk klinisk praksis vil warfarinpasienter være noe bedre regulert og ha en høyere tid i terapeutisk målområde (TTR) enn gjennomsnittet i ARISTOTLE-studien. Søker har imidlertid utført en scenarioanalyse med TTR fra de svenske sentrene i ARISTOTLE. Disse sentre var de med høyest TTR-nivåer i studien og vurderes som representativt også for norsk praksis. Resultatene fra hovedanalysen ble

ikke endret i vesentlig grad. En forklaring på dette er følgende: Subgruppenanalyser tyder på at relativ effekt av apixaban vs warfarin på slag, systemisk emboli og alvorlige «major» blødninger ikke er forskjellig på tvers av studiesenternes cTTR.

3.5.2 Modellstruktur

Legemiddelverket vurderer modellstrukturen som relevant og hensiktsmessig i all hovedsak.

3.5.3 Effekt og helsenyttedata i modellen

Verdiene for effektdataene som benyttes i modellanalysen på de viktigste effekt- og blødningsparameterne ansees generelt som dokumentert i refusjonssøknaden.

Legemiddelverket har følgende kommentarer:

- For de kliniske hendelsene i modellen benyttes de *individuelle komponentene* av primære og sekundære utfallsmål fra ARISTOTLE. Dette gir lavere antall hendelser for hvert enkelt utfallsmål, noe som gjør at statistisk styrke for å beregne signifikante forskjeller reduseres. Punktestimater med konfidensintervaller er lagt inn av søker uavhengig av statistisk signifikans. Dette er vanlig praksis når det benyttes probabilistisk modellering, som i dette tilfellet.
- Fordelingen av alvorlighetsgrad for slag (iskemisk og hemoragisk) er hentet fra upubliserte data fra ARISTOTLE (Tabell 8).

Helsenytt

Det er noe usikkerhet knyttet til QALY-vektene som er brukt i modellen. Vektene for de ulike helsetilstandene, som er de viktigste for utfallene i modellen, er hentet fra en britisk katalog over QALY-vekter for atrieflimmerpasienter basert på EQ-5D. Sammenlignet med QALY-vektene brukt i Kunnskapssenterets kostnadseffektivitetsanalyse kan QALY-vektene i denne søknaden virke noe konservative. Med dette mener vi at differansen i QALY-vekter mellom baseline og de ulike helsetilstandene er mindre enn med QALY-vektene brukt av Kunnskapssenteret. Dette bidrar i seg selv til en lavere QALY-gevinst for apixaban i søkeres analyse.

Søker har imidlertid tillagt en lavere QALY-vekt for helsetilstanden systemisk emboli. Denne tilstanden er ikke iberegnet en lavere QALY-vekt i Kunnskapssenterets rapport. (21) Legemiddelverket vurderer at de totale QALY-vektene er i samme størrelsesorden som i Kunnskapssenterets rapport.

3.5.4 Kostnadsdata

Søker har hentet de fleste kostnadsdataene fra Legemiddelverkets refusjonsrapport for dabigratan. Dabigratan er en alternativ legemiddelbehandling med tilsvarende bruksområdesom fikk innvilget refusjon fra 1.1.2013. For en kritisk gjennomgang av disse kostnadsdataene henvises til refusjonsrapport for dabigratan side 47 (26).

Dabigratansøknaden modellerte ikke langtidskostnader for MI eller SE. Søker har for disse to tilstandene tillagt et vektet gjennomsnitt av langtidskostnadene for et mildt slag (50%), et moderat slag (25%) og et alvorlig slag (25%). Dette tilsvarer 17916 kroner. Kostnader for akutt behandling av andre intrakranielle blødninger enn hemoragiske slag (other ICH) er beregnet etter de samme vektene. Legemiddelverket vurderer anslaget for disse kostnadene som svært usikre og mener søker burde gjort en grundigere utredning for disse kostnadene. Disse kostnadene er imidlertid ikke utslagsgivende for resultatene i hovedanalysen.

Søker har brukt legemiddelpris fra prissøknad til Legemiddelverket den 15.januar 2013 (10,68 kroner eks mva per tablett). I følge Legemiddelverkets prisdatabase er prisen på apixaban noe lavere enn dette. Prisen per tablett for apixaban er 10,23 kroner per tablett. Prisen på warfarin er uendret. Dette resulterer, isolert sett, i at søkers resultat fra hovedanalysen blir noe konservativt (se kap 3.6).

3.5.5 Resultater

Søker konkluderer med at apixaban er kostnadseffektivt sammenlignet med warfarin for pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer. Det er imidlertid knyttet usikkerhet til flere av variablene i søkers modellanalyser. Både søker og Legemiddelverket har derfor belyst usikkerheten og robustheten av resultatene ved sensitivitets- og scenarioanalyser.

3.5.6 Sensitivitetsberegninger

Etter Legemiddelverkets vurdering har søker i hovedsak gjort relevante sensitivitets- og scenarioanalyser. Alle sensitivitetsberegningene viser at inkrementelle kostnader per vunne QALY er robust for endringer i de viktigste parametrene.

Legemiddelverket har imidlertid gjort egne scenarioanalyser for endringer i noen av parameterene i modellen (kap 3.6).

3.6 Legemiddelverkets egne beregninger

Resultatene fra Legemiddelverkets egne scenarioanalyser er oppsummert i tabell 15. Vi har gjort deterministiske scenarioanalyser av hver av følgende endringer:

- **Legemiddelpris:** Søkers pris på 10,68 kroner per tablett uten moms er blitt redusert ved prisrevurdering siden søker sendte inn prissøknad den 15. januar 2013. Legemiddelverket har laget et scenario med oppdatert pris på 10,23 kroner per pasient.
- **QALY-vekter:** Legemiddelverket har laget et scenario der vi har inkludert QALY-vektene fra Kunnskapssenterets rapport nr. 5 2013 om effekt og kostnadseffektivitet ved de nye antikoagulerende legemidlene (21). Kunnskapssenterets modell har imidlertid en noe annerledes struktur enn søkers modell, slik at en direkte overføring av QALY-vekter ikke lot seg gjøre. Kunnskapssenteret har ingen helsetilstand for mindre alvorlige slag eller SE. For disse tilstandene la vi inn utgangspunktet i Kunnskapssenterets modell, pasientens helse med AF. Videre var det svært vanskelig å overføre helsetapene ved akutte hendelser fra Kunnskapssenterets rapport inn i søkers modell, da denne modellen ikke åpnet for akutte tap i midlertidige perioder for de samme hendelsene som Kunnskapssenteret. Endringer i disse parameterene gjør imidlertid svært lite utslag på resultatene grunnet den korte perioden helsetapet intreffer.
- **Helsetap ved bruk av warfarin:** Søker har tillagt en negativ helseeffekt av å behandles med warfarin på 0,013 QALY per syklus så lenge de står på warfarinbehandling. Tidligere refusjonssøknader fra alternative legemiddelbehandlinger med samme indikasjon knyttet ikke negativ effekt til warfarinbehandling. Vi har derfor utført en analyse der det ikke er noe helsetap med hensyn til selve legemiddelbehandlingen.
- **Fordeling av alvorlighetsgrad av slag (iskemisk og hemoragisk):** I hovedanalysen har søker antatt at en større andel av de hemoragiske slagene som oppstår under warfarinbehandling vil være alvorlige eller fatale sammenlignet apixabanbehandling (kap 3.5.3). Vi har analysert effekten av å endre denne forutsetningen i en scenarioanalyse, slik at fordelingen av alvorlighetsgrad for slag (iskemiske og hemoragiske) er lik for apixaban- og warfarin-brukerne.

Tabell 15- Legemiddelverkets scenarioanalyser

Scenario	IKER	Vunne QALY	Inkrementelle kostnader
Basecase (søkers beregninger)	30 013	0,182	5 466
Oppdatert pris	22 306	0,182	4 062
Kunnskapssenterets QALY-vekter	28 015	0,195	5 466-
Uten helsetap ved bruk av warfarin	41 072	0,133	5 466
Lik alvorlighetsfordeling av slag	45 629	0,170	7 749

Oppdatert pris på apixaban resulterer i at apixaban blir mer kostnadseffektiv enn i søkers hovedanalyse. Scenarioanalysene viser også at QALY-vektene tillagt til de ulike helsetilstandene i søknaden er noe konservative sammenlignet med de vektene Kunnskapssenteret brukte i sin kostnadseffektivitetsanalyse. Vi vil imidlertid påpeke at det er ulik modellstruktur i Kunnskapssenterets analyse slik at scenarioanalysen må tolkes forsiktig. Inklusjon av en negativ nytte ved bruk av warfarinbehandling tilsvarer et netto nyttetap på omtrent 0,05 QALY. Fjerning av dette nyttetapet gjør at IKER øker med om lag 11000 kroner per vunne QALY sammenlignet med søkers hovedanalyse. Ulik alvorlighetsfordeling av slag mellom warfarin- og apixabanbehandling gir utslag både i form av økte kostnader grunnet mer alvorlige hendelser og færre vunne QALY. Tabell 15 viser at de ulike scenariene trekker IKER i ulike retninger. Vi utførte derfor et samlet scenario med oppdatert pris, inklusjon av Kunnskapssenterets QALY-vekt samt uten helsetap tilknyttet warfarin behandling. Forutsetningene ellers var som i søkers hovedanalyse. Dette økte IKER med kun 600 kroner.

Søkers enveis sensitivetsberegninger viser at risiko for hjerteinfarkt med henholdsvis apixaban og warfarin ga størst utslag for IKER. Dette henger sammen med at risikoestimatene er svært usikre med store konfidensintervall. I tillegg er det stor usikkerhet knyttet til beregningene av oppfølgingskostnadene for denne tilstanden (kap 3.5.4). Vi har derfor utført en scenarioanalyse der det ikke er noen forskjell i risiko for hjerteinfarkt mellom apixaban og warfarin. Dette øker IKER til om lag 50 000 kroner.

3.7 Kunnskapssenterets rapport

Kunnskapssenteret har sammenlignet de nye perorale antikoagulantene (dabigatran, rivaroksaban, apixaban) med hverandre og med warfarin med hensyn til effekt og kostnadseffektivitet for pasienter i Norge med atrieflimmer og moderat eller høy risiko for slag (21). Vi går ikke inn på alle resultater og konklusjoner i Kunnskapssenterets rapport her, men vil nøye oss med å kort referere resultatet av sammenligningen av apixaban og warfarin mht. kostnadseffektivitet. Analysen er gjort probabilistisk med Kunnskapssenterets egne uavhengige modell.

Kunnskapssenteret deler pasientene inn i to risikogrupper. I den ene gruppen har pasientene $CHA_2DS_2-VASc = 1$ og lav risiko for blødninger. I den andre gruppen har pasientene $CHA_2DS_2-VASc = 2$ og noe høyere risiko for blødninger. I Legemiddelverkets refusjonsvurdering er det imidlertid store pasientgrupper som har høyere risiko for slag enn gruppene i Kunnskapssenterets analyse. For gruppen med den laveste slagrisikoen anslår Kunnskapssenteret at apixaban er kostnadseffektivt sammenlignet med warfarin i 83 % av modellsimuleringene – for en betalingsvillighet på 588 000 kroner per QALY. Tilsvarende tall for gruppen med høyere slagrisiko er 91 %.

Kunnskapssenterets analyser er gjort i et helsetjenesteperspektiv der legemiddelprisene inkluderer mva. Dette bidrar, isolert sett, til en høyere merkostnad per QALY sammenlignet med analysene (som er gjort uten mva) i denne refusjonsrapporten.

Kunnskapssenterets understreker at konklusjonene om effekt og kostnadseffektivitet er svært usikre. Konklusjonene kan endres hvis forutsetningene i modellen endres.

3.8 Konklusjon

Beregninger basert på foreliggende dokumentasjon tyder på at behandling med apixaban sannsynligvis er kostnadseffektiv sammenlignet med warfarin ved forebygging av slag og systemisk emboli hos atriefimmerpasienter.

Legemiddelverket vurderer at kostnadene ved bruk av apixaban 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 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Apixaban benyttes til forebygging av slag og emboli, og den foreliggende søknaden gjelder bruk ved atrieflimmer.

Legemiddelverket har vurdert at de faglige kriteriene med hensyn til alvorlighet av sykdommen og langvarighet av behandlingen er oppfylt.

Effektdataene er hovedsakelig basert på ARISTOTLE-studien der apixaban ble sammenlignet med warfarin. Effekten i den aktuelle populasjonen av atrieflimmerpasienter i Norge er tilfredsstillende dokumentert gjennom resultatene i ARISTOTLE-studien, selv om det i norsk klinisk praksis oppnås noe bedre INR-kontroll for warfarinbehandlede pasienter enn det gjennomsnittstallene i ARISTOTLE-studien tilsier. Disse forholdene er belyst i sensitivitetsanalyser.

I ARISTOTLE-studien var apixaban statistisk sett mer effektiv enn warfarin mht. å forebygge slag og systemisk emboli. Apixaban viste også bedre effektresultater for det primære sikkerhetsendepunktet «alvorlige blødninger» og «ikke-alvorlige» klinisk relevante blødninger.

Apixaban tilfredsstillende legemiddelforskriftens faglige kriterier mht. vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon.

Søker har levert helseøkonomiske analyser, der hovedanalysen sammenligner apixaban med warfarin. Det er gjort grundige sensitivitets- og scenarionalyser, og de fleste viktige momentene for å belyse kostnadseffektiviteten av apixaban i gitt pasientpopulasjon er etter Legemiddelverkets syn undersøkt. Legemiddelverket har supplert med egne beregninger. I tillegg foreligger nylige analyser som Kunnskapssenteret har utført.

Det synes å være sannsynlighetsovervekt for at apixaban er kostnadseffektivt i forhold til warfarin med hensyn til å redusere risikoen for slag og systemisk emboli i den aktuelle populasjonen med atrieflimmerpasienter i Norge. I den helseøkonomiske modellen er noen av de viktigste driverne for kostnadene forbundet med INR-måling blant warfarinpasientene og legemiddelprisforskjeller. Behandling med apixaban viser i noen grad helsegevinster og innsparinger knyttet til unngåtte kliniske hendelser. Dette gjelder hovedsakelig langsiktige oppfølgingskostnader ved iskemiske og hemoragiske slag, samt oppfølgingskostnader for hjerteinfarkt. Dette gjenspeiler de noe bedre effektestimaterne i ARISTOTLE-studien for disse hendelsene. Vi vil påpeke at effekt- og kostnadsestimatene for hjerteinfarkt er svært usikre. Det er likevel etter Legemiddelverkets vurdering sannsynlighetsovervekt for at apixaban er kostnadseffektivt.

Det er ikke inkludert indirekte ikke-medisinske kostnader i analysene. Dersom det i tillegg hadde vært inkludert kostnader knyttet til pasienters og pårørendes tidsbruk ved INR-kontroller ville resultatene blitt enda mer gunstige for apixaban.

Det er usikkerhet knyttet til overføringen av resultatene fra ARISTOTLE-studien til en praktisk klinisk virksomhet. Etter Legemiddelverkets vurdering mangler det per i dag empiri for å tallfeste compliance for apixaban og i hvilken grad en eventuell lavere compliance vil påvirke relativ risiko for hendelser sammenlignet med warfarin.

Det er usikkerhet knyttet til enkelte av forutsetningene i analysene, men med de data som foreligger i dag, anser Legemiddelverket at det foreligger sannsynlighetsovervekt for at kostnadene ved bruk av apixaban til forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med atrieflimmer i henhold til indikasjon, står i et rimelig forhold til behandlingmessig verdi og til kostnadene ved alternativ behandling.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Folketrygdens legemiddelbudsjett og bagatellgrensen

Stortinget styrket Statsbudsjettet for 2013 til forhåndsgodkjent refusjon av en gruppe nye blodfortynnende legemidler. Vi vurderer at apixaban inngår i denne gruppen nye blodfortynnede legemidler.

Dabigatran var det første av de nye perorale antikoagulantia hvor det ble søkt om refusjon for atrieflimmer. I budsjettberegningene for dabigatran ble det for enkelhets skyld forutsatt at dabigatran ville ta hele atrieflimmer-markedet for den nye antikoagulatia. Med introduksjon av apixaban (og rivaroksaban), vil tilsvarende utgifter for dabigatran reduseres, slik at budsjettvirkningene ikke påvirkes i avgjørende grad.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med apixaban (Eliquis) oppfyller de faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon til forebygging av slag og emboli hos pasienter med atrieflimmer.

Dette dokumentet er godkjent elektronisk

Statens legemiddelverk, 03-07-2013

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Einar Andreassen
saksbehandler

Hilde Røshol
saksbehandler

Morten Aaserud
saksbehandler

APPENDIKS A – MODIFISERT RANKIN SCALE (MRS)

Tabell - Modifisert Rankin Scale (mRS)

Modifisert Rankin skala er mye brukt til å måle graden av funksjonshemning eller pleiebehov i dagliglivets aktiviteter hos personer som har hatt et hjerneslag. Skalaen ble introdusert i 1957 av Rankin (28) og er senere blitt modifisert av andre (29).

Skalaen går fra 0 til 6, med endepunktene en perfekt helsesituasjon uten symptomer, til død.

0	Ingen symptomer
1	Ingen signifikant funksjonshemning. Personen er i stand til å utføre alle vanlige aktiviteter trass i symptomene.
2	Lett funksjonshemning. Personen er i stand til å ivareta egen livsførsel uten assistanse, men er ikke i stand til utføre alle aktiviteter som før sykdomsdebut.
3	Moderat funksjonshemning. Personen behøver noe hjelp, men kan gå uten assistanse.
4	Moderat alvorlig funksjonshemning. Personen er ute av stand til å ivareta kroppslige behov uten assistanse, og ute av stand til å gå uten assistanse.
5	Alvorlig funksjonshemning. Krever konstant pleie, sengebundet, inkontinent.
6	Død

7 REFERANSER

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2010;31(19):2369-429. Epub 2010/08/31.
2. Helsedirektoratet. Ablasjonsbehandling ved atrieflimmer, Rapport fra arbeidsgruppe nedsatt av Helsedirektoratet september 2009, 04/2010, IS-1807 2010.
3. Tveit A. Atrieflimmer i Norge 2011. Del 1 av 2: Økning i forekomst og endringer i antitrombotisk behandling og frekvenskontroll. *Hjerteforum* 2011;24(3):10-4.
4. Camm J. A focused update to the ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *European heart journal*. 2012;33:2623-30.
5. Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag 04/2010. Bestillingsnummer: IS-1688.
6. Preparatomtale Eliquis. 2012.
7. CHMP assessment report - Eliquis. Procedure No EMEA/H/C/002148/X/04/G 2012.
8. Preparatomtale Marevan. 2009.
9. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007;146(12):857-67. Epub 2007/06/20.
10. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis and haemostasis*. 1993;69(3):236-9. Epub 1993/03/01.
11. Bratland B. [Warfarin treatment in a general practice]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2006;126(2):162-5. Epub 2006/01/18. Warfarinbehandling i allmennpraksis.
12. Azar AJ, Deckers JW, Rosendaal FR, van Bergen PF, van der Meer FJ, Jonker JJ, et al. Assessment of therapeutic quality control in a long-term anticoagulant trial in post-myocardial infarction patients. *Thrombosis and haemostasis*. 1994;72(3):347-51. Epub 1994/09/01.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. Epub 2011/08/30.
14. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17. Epub 2011/02/12.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. Epub 2009/09/01.
16. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial

fibrillation: a randomized trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2005;293(6):690-8. Epub 2005/02/11.

17. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, Thomas L, Hellkamp A, Nepal S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127(22):2166-76. Epub 2013/05/04.

18. CHMP assessment report - Xarelto. Procedure No EMEA/H/C/000944/II/00122011.

19. Wieloch M, Sjalander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *European heart journal*. 2011;32(18):2282-9. Epub 2011/05/28.

20. Blåreseptnemnda.Referat fra møte i Blåreseptnemnda 18.11.2011.

21. Wisløff T, Ringerike T, Hagen et al.Efficacy and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared to warfarin for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. Report from Kunnskapssenteret no 5-2013.

22. Mohan KM, Crichton SL, Grieve AP, Rudd AG, Wolfe CD, Heuschmann PU. Frequency and predictors for the risk of stroke recurrence up to 10 years after stroke: the South London Stroke Register. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(9):1012-8. Epub 2009/05/26.

23. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2011;31(6):800-4. Epub 2011/03/23.

24. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2011;154(1):1-11. Epub 2010/11/03.

25. Gage BF, Cardinalli AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Archives of internal medicine*. 1996;156(16):1829-36. Epub 1996/09/09.

26. Statens Legemiddelverk. Refusjonsrapport. Dabigatran (Pradaxa). 2012.

27. Wisløff T SR, Halvorsen S, Kristiansen IS. Norwegian Cardiovascular Disease Model (NorCaD) – a simulation model for estimating health benefits and cost consequences of cardiovascular interventions. Report Nr 23-2008, Oslo.

Kunnskapssenteret (Norwegian Knowledge Centre for the Health Services), 2008.

28. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scottish medical journal*. 1957;2(5):200-15. Epub 1957/05/01.

29. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1988;19(5):604-7. Epub 1988/05/01.