



Refusjonsrapport

Oksykodon/nalokson (Targiniq)
til behandling av sterke smerter

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

14-01-2011

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 oksykodon/nalokson (Targiniq) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Sterke smerter som kun kan behandles tilfredsstillende med opioide analgetika. Opioidantagonisten nalokson er tilsatt for å forhindre opioidindusert obstipasjon ved å blokkere oksykodons virkning på opioidreseptorer lokalt i tarmen.

Denne rapporten og refusjonsvurderingen gjelder kun for bruk til sterke smerter innenfor palliativ behandling i livets slutfase.

Bakgrunn:

Sterke opioider har god effekt på moderate til sterke smerter. Innenfor gruppen terminalt syke pasienter som har behov for lindring av sterke smerter, finner vi hovedsakelig kreftpasienter. Opioidindusert forstoppelse er vanlig hos kreftsyke pasienter, og det foreskrives rutinemessig medikamentell obstipasjonsprofylakse. Sterke opioider, blant annet oksykodon, kan i dag forskrives innenfor blåreseptordningen for palliativ behandling av pasienter i livets slutfase. Targiniq er en depotformulering som inneholder både oksykodon og opioidantagonisten nalokson i samme formulering i forholdet 2:1. Der er vist i fase II og fase III studier at tillegg av nalokson til oksykodon har gitt sammenlignbar smertestillende effekt og bedret tarmfunksjon sammenlignet med oksykodon depottabletter alene blant pasienter med moderate til sterke smerter av ulik opprinnelse som ikke har fått vanlig, forebyggende behandling med laksativer.

Ved hjelp av livskvalitetsdata fra en randomisert, kontrollert fase III studie der oksykodon/nalokson er sammenlignet med oksykodon alene, har Mundipharma utført en kostnadseffektivitetsanalyse med kostnader per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY) som utfallsmål. Studien er utført blant pasienter med ikke-malign smerte, men resultatene er støttet av midlertidige resultater fra en pågående studie blant kreftpasienter som er ettersendt på forespørsel.

Resultat:

Oksykodon og oksykodon/nalokson er vist å ha tilsvarende smertestillende effekt, men forskjellig effekt på obstipasjon. Forskjell i livskvalitet ved bruk av oksykodon/nalokson versus oksykodon antas i hovedsak å skyldes forskjellig effekt på obstipasjonen. Kostnad per vunnet QALY er beregnet.

Legemiddelverkets gjennomgang av refusjonssøknaden har avdekket flere elementer i analysen som gjør at resultatene er svært usikre. Effektestimatene i analysen baserer seg på livskvalitetsdata hos en populasjon uten kreftrelaterte smerter. I klinisk praksis doseres opioider høyere til kreftpasienter enn det som er tilfelle for andre pasientgrupper med sterke smerter. Komparatorarmen har ikke fått adekvat forebyggende behandling med avføringsmidler. Legemiddelverket anser at det ikke er fremlagt dokumentasjon med hensyn til kostnadseffektivitet sammenlignet med dagens kliniske praksis, og kan kun vurdere søknaden i lys av at en del pasienter med sterke smerter ikke får tilstrekkelig effekt på opioidindusert forstoppelse ved bruk av vanlige, forebyggende avføringsmidler. I Legemiddelverkets egne beregninger er det blant annet justert for atskillig høyere dosering hos kreftpasienter, og tatt høyde for usikkerhet knyttet til mulige forskjeller i påvirkning av livskvalitet hos kreftpasienter og pasienter med ikke-malign smerte.

Legemiddelverket har i stor grad lagt vekt på alvorlighetsaspektet for den aktuelle pasientgruppen, og at legemidlet gis som palliativ behandling til pasienter med sterke smerter som er i terminal fase med kort forventet levetid. Det er videre tatt hensyn til usikkerheten knyttet til nyttegevinsten, doseringen og samfunnets betalingsvillighet. Legemiddelverket mener at Targiniq bør innvilges refusjon for de pasienter som først har benyttet langtidsvirkende opioid med tilstrekkelige mengder forebyggende laksantia, og til tross for dette fortsatt har opioidindusert forstoppelse.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at oksykodon/nalokson innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 1. februar 2011 med følgende refusjonsinformasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Palliativ behandling i livets slutfase.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
ICPC			ICD			
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår	
-90	Palliativ behandling i livets slutfase	136, 194	-90	Palliativ behandling i livets slutfase	136, 194	
<u>Vilkår:</u>						
136	Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.					
194	Refusjon ytes kun til pasienter som først har benyttet langtidsvirkende opioid med tilstrekkelige mengder av forebyggende laksantia, og som fortsatt har opioidindusert forstoppelse.					

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	5
1 BAKGRUNN	6
1.1 STERKE SMERTER OG OPIOIDINDUSERT OBSTIPASJON.....	6
1.2 BEHANDLING	7
1.2.1 <i>Behandling med oksykodon/nalokson (Targiniq)</i>	7
1.2.2 <i>Behandling med komparator (oksykodon)</i>	8
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR NALOKSON/OKSYKODON (TARGINIQ)	8
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE STUDIER	9
2.2 STUDIE OXN3001.....	9
2.2.1 <i>Studie OXN2001</i>	11
2.2.2 <i>Oppsummering av effekt Studie 3001 og 2001</i>	13
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	14
2.3.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden</i>	14
2.3.2 <i>Oppsummering</i>	16
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV OKSYKODON/NALOKSON (TARGINIQ)	17
3.1 MODELL- OG METODEAPPARAT.....	17
3.1.1 <i>Analysemodell</i>	17
3.1.2 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt</i>	18
3.1.3 <i>Kostnader</i>	18
3.2 RESULTATER.....	19
3.2.1 <i>Kostnadseffektivitet</i>	19
3.2.2 <i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	20
3.3 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	21
3.3.1 <i>Relevans av analysen mht PICO</i>	21
3.3.2 <i>Modellstruktur</i>	22
3.3.3 <i>Effekt- og helsenyttedata</i>	22
3.3.4 <i>Kostnadsdata</i>	23
3.3.5 <i>Resultater</i>	24
3.4 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER	24
3.4.1 <i>Oppsummering</i>	25
4 DISKUSJON	26
4.1 REFUSJONSVERDIGHET IHT. LEGEMIDDEFORSKRIFTEN	26
4.2 VILKÅR OM AT ANNEN BEHANDLING SKAL VÆRE FØRSØKT FØRST.....	27
5 BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER	27
6 KONKLUSJON	28
REFERANSER	29

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Mundipharma AS

Preparat: Targiniq
Virkestoff: Oksykodon/nalokson

Indikasjon:

Sterke smerter som kun kan behandles tilfredsstillende med opioide analgetika. Opioidantagonisten nalokson er tilsatt for å forhindre opioidindusert obstipasjon ved å blokkere oksykodons virkning på opioidreseptorer lokalt i tarmen.

ATC-nr: N02A A55

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 02-12-2009
Saksbehandling startet: 09-12-2009
Opphold i saksbehandlingen: 190 dager

Vedtak fattet: 14-01-2011
Saksbehandlingstid: 211 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Sterke smerter og opioidindusert obstipasjon

De fleste pasienter med ikke-kurabel kreftsykdom trenger behandling for smerter i løpet av sykdomsperioden. Smerte forringer pasientenes livskvalitet betraktelig og er den kreftrelaterte plagen som pasientene frykter mest. Opioider er de viktigste analgetika ved kreftrelaterte smerter. Samlet dokumentasjon viser at opioider har god effekt på moderate til sterke kreftmerter. Morfin er fortsatt førstevalg (gullstandard) ved behandling med opioider. I tillegg til morfin brukes de syntetiske opioidene fentanyl, oksykodon, hydromorfon og metadon i palliativ medisin i Norge. Kodein og dekstropoksyfen tilhører klassen "svake" opioider. De viktigste bivirkningene av opioider i kronisk smertebehandling er forstoppelse, tretthet/søvnighet, munntørhet, kvalme og oppkast (1).

Forstoppelse er svært vanlig hos kreftsyke pasienter. Obstipasjon forekommer hos 50-60 % av pasienter med langtkommen kreftsykdom (2). Det er imidlertid ofte flere samtidige årsaker til forstoppelse i denne pasientgruppen, bl.a. bruk av legemidler med antikolinerg virkning, opioider, metabolske forstyrrelser, lite fysisk aktivitet og redusert væske og fødeinntak.

Søknaden gjelder kun bruk til palliativ behandling av sterke smerter i livets slutfase. Det er hovedsakelig kreftpasienter som inngår i denne gruppen i dag. Det finnes andre sterke opioider og laksantia med forhåndsgodkjent refusjon for palliativ behandling i livets slutfase. *Bruken tilfredsstillende legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht alvorlighet.*

Det er vanskelig å si sikkert hvor lang levetid som gjenstår for pasienter som får palliativ smertebehandling. *Kriteriet mht langvarighet i legemiddelforskriftens § 14-3 anses vanligvis å være oppfylt for palliativ behandling av pasienter i livets slutfase.*

1.2 Behandling

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen (3) angir at obstipasjon hos kreftpasienter er hyppig, og oftest vil oppleves som svært belastende, slik at vår holdning bør være aktivt forebyggende. Dette gjelder spesielt i tilfeller hvor det foreligger kjente predisponerende faktorer eller der det benyttes medikamenter med klart obstiperende virkning, først og fremst opioider. Det hevdes videre at det er feil å forskrive opioider uten samtidig å starte medikamentell obstipasjonsprofylakse (unntak er pasienter med en kronisk diarétilstand eller ileostomi samt døende pasienter).

Som profylakse benyttes i stor grad bløtgjørende, smørende eller volumøkende midler som laktulose og makrogol, evt. flytende parafin eller ispaghula. Rikelig væskeinntak er nødvendig for optimal virkning.

Tarmstimulerende midler som natriumpikosulfat, bisakodyl eller sennaglykosider kan også benyttes. Disse kombineres som regel med bløtgjørende, smørende eller volumøkende midler.

1.2.1 Behandling med oksykodon/nalokson (Targiniq)

Oksykodon er et sterkt opioid som benyttes til behandling av sterke smerter av ulik opprinnelse. I likhet med bl.a. morfin, fentanyl, og buprenorfin, er oksykodon mye benyttet ved kreftrelaterte smerter.

Nalokson er en opioidreseptor antagonist med høy affinitet for μ -reseptorer. Nalokson som blir gitt peroralt, binder seg til og blokkerer μ -reseptorer i tarmen, og inhiberer binding av oksykodon til disse reseptorene. Virkning av oksykodon lokalt i tarmen forhindres. Biotilgjengeligheten av nalokson er lav (rundt 2 %) grunnet høy 1st pass metabolisme i lever. Nalokson vil derfor ikke forhindre virkningen av oksykodon i sentralnervesystemet i særlig grad.

Targiniq er en depotformulering som inneholder både oksykodon og opioidantagonisten nalokson i samme formulering i forholdet 2:1. Den analgetiske effekten til Targiniq er ekvivalent med depotformuleringer av oksykodon, men nalokson reduserer tarmfunksjonsforstyrrelsene som er karakteristiske ved opioidbehandling (4).

Stabil døgndose fordeles symmetrisk på en morgen og en kveldsdose. Ved behov for behandling av gjennombruddssmerter benyttes et opioid uten depoteffekt.

Maksimal døgndose av Targiniq er 80 mg oksykodonhydroklorid og 40 mg naloksonhydroklorid. Hos pasienter som trenger høyere doser av Targiniq bør tillegg av

oksykodonhydroklorid depot til samme tidspunkter vurderes, hvor det tas hensyn til maksimal døgndose på 400 mg oksykodonhydroklorid depot. Ved tilleggsdosering med oksykodonhydroklorid kan naloksonhydroklorids gunstige effekt på tarmfunksjonen reduseres (4).

Der er vist i fase II og fase III studier at tillegg av nalokson til oksykodon i depotformulering har gitt sammenlignbar smertestillende effekt og bedret tarmfunksjon sammenlignet med oksykodon depottabletter alene blant pasienter med moderate til sterke smerter av ulik opprinnelse som ikke har fått vanlig, forebyggende behandling med laksativer.

Bivirkninger ved oksykodon/nalokson er dels som forventet for andre opioid analgetika. Blant vanlige bivirkninger (forekomst $\geq 1/100$ til $< 1/10$) dominerer gastrointestinale plager som magesmerter, forstoppelse, diaré, munntørrehet, dyspepsi, oppkast, kvalme, flatulens. Preparatomtalen klassifiserer abstinenssymptomer med forekomst $\geq 1/100$ til $< 1/10$ (4).

Kreft har imidlertid vært eksklusjonskriterium i de fleste studiene. *På søknadstidspunktet forelå det ikke resultater fra studier der effekten av oksykodon/nalokson (smertestillende effekt og effekt på tarmfunksjon) er undersøkt spesifikt blant pasienter med sterke, kreftrelaterte smerter. Oksykodon (som depotformulering eller tablett med rask frigjøring) er imidlertid vel kjent og mye benyttet til behandling av kreftrelaterte smerter.*

En fase II studie der oksykodon/nalokson er benyttet som smertestillende behandling til kreftpasienter, ble tilsendt på forespørsel senere i søknadsprosessen.

1.2.2 Behandling med komparator (oksykodon)

I den legemiddeløkonomiske analysen er oksykodon depottabletter benyttet som komparator, dvs. samme smertestillende komponent som i oksykodon/nalokson (også depottabletter). Bisakodyl var (eneste) tillatt(e) laksativ i begge behandlingsgrupper. Det er for øvrig ikke benyttet forebyggende lakserende behandling med f.eks. laktulose.

Legemiddelverket mener at det ikke er optimalt å benytte oksykodon alene som komparator i den sammenlignende analysen. I praksis vil en pasient som blir behandlet med sterke opioider, også ha behov for forebyggende behandling med avføringsmidler. Dette er også inkludert i retningslinjer og i tråd med vanlig klinisk praksis. Sammenligningsgruppen som blir behandlet med oksykodon vil derfor i utgangspunktet være underbehandlet mht forebyggende avføringsmidler.

Oksykodon depottabletter tilhører klassen ”sterke opioider” og har sterke smerter som godkjent indikasjon. Alle oksykodonpreparatene som markedsføres i dag, har forhåndsgodkjent refusjon ved palliativ behandling i livets slutfase, refusjonskode -90.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR NALOKSON/OKSYKODON (TARGINIQ)

Effekten av oksykodon/nalokson er vist i en fase II studie (OXN2401) og tre fase III studier (OXN3401, OXN3001 og OXN3006), i tillegg til åpne forlengelser av fase III studiene (OXN3401S, OXN3001S og OXN3006S).

Den helseøkonomiske analysen er basert på data fra OXN3001. De øvrige tilsendte studiene er ikke mer relevante mht pasientpopulasjon, laksantiabehandling eller endepunkter enn OXN3001, og følgende studier vil derfor ikke bli nærmere behandlet: OXN2401, OXN3401, OXN3401S, OXN3006, OXN3006S.

2.1 Oversikt over relevante studier

2.2 Studie OXN3001

Resultater fra studie OXN3001 er benyttet i den helseøkonomiske analysen. Mundipharma begrunner dette med at studien hadde bedring av tarmfunksjon som primært endepunkt (i motsetning til OXN3401), og at studien har undersøkt livskvalitet vha SF-36, som er benyttet som grunnlag for QALY estimer. Det ble unnlatt å gjøre en samleanalyse som inkluderte data fra OXN3006. Dette ble begrunnet med at dosene i OXN3006 var for høye i forhold til anbefalt maksimal dosering for oksykodon/nalokson (run-in: 60-80 mg, doser opptil 120 mg mht oksykodon var tillatt i dobbeltblind fase).

Studie	OXN3001
Design	Randomisert, dobbeltblind, double-dummy fase III studie. Varighet: 12 uker
Pasientpopulasjon	Voksne pasienter med moderat til alvorlig ikke-malign smerte med obstipasjon som skyldtes eller var forverret av opioidbruk. N=322. Kreftrelatert smerte var eksklusjonskriterium. Pasientene måtte oppnå adekvat smertelindring i run-in med 20-50 mg oksykodon per døgn for å bli inkludert i dobbeltblind fase.
Intervensjon	Oksykodon/nalokson depottablett, 20-50 mg mht oksykodon per døgn. Oksykodon 5 mg med rask frisetting for gjennombruddssmerter. Bisakodyl 10 mg som "rescue" ved forstoppelse.
Komparator	Oksykodon depottablett, 20-50 mg per døgn. Oksykodon 5 mg med rask frisetting for gjennombruddssmerter. Bisakodyl 10 mg som "rescue" ved forstoppelse.
Utfallsmål (primært endepunkt) Sekundære endepunkter:	Obstipasjonssymptomer målt ved BFI* Patient Assessment of Opioid-induced Constipation Summary Scores (PACOI), Patient Global Impression of Change (PGIC), Gjennomsnittssmerte siste 24 timer (Pain Intensity Scale) m.fl. Generell helsetilstand, målt ved SF-36 var et eksploratorisk endepunkt.
Resultat BFI score* for oksykodon/nalokson *** BFI score* for oksykodon *** Estimert forskjell (95% CI) *** Helsetilstand (SF-36)	Randomisering: 61,8 Uke 4: 34,9 Uke 12: 31,1 *** Randomisering: 61,0 Uke 4: 51,6 Uke 12: 45,7 *** Uke 4: - 15,2 (-18,2, -12,2) Uke 6: - 14,6 (-20,7, -8,6) *** Tendens til bedring av livskvalitet i oksykodon/nalokson gruppen, men ikke signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene
Kommentar	<i>Inklusjon i studien krevde at smertelindring ble oppnådd med 20-50 mg døgndose. Ikke tillatt med laksantia bortsett fra "rescue" med bisakodyl i hht protokoll.</i>

* BFI: Bowel Function Index, 0-10 eller 0-100 skala. Tre dimensjoner måles: a) Ease of defaecation the last 7 days (0-100), b) Feeling of incomplete bowel evacuation the last 7 days (0-100), c) Personal judgement of constipation the last 7 days (0-100). BFI score er gjennomsnitt av disse verdiene der 0 representerer ingen symptomer og 100 sterkeste symptomer. En forskjell i score på 12 enheter er antatt av søker å være klinisk relevant.

Studie	OXN3001S
Design	Åpen forlengelse av OXN3001 i opptil 52 uker.
Pasientpopulasjon	Som i OXN3001, for pasienter som fullførte dobbeltblind fase. N= 258
Intervensjon	Oksykodon/nalokson depottablett, 20-50 mg mht oksykodon per døgn. Startdose som ved slutten av dobbeltblind fase. Oksykodon 5 mg med rask frisetting for gjennombruddssmerter. Bisakodyl 10 mg som "rescue" ved forstoppelse.
Komparator	ingen
Utfallsmål	Studien var ikke designet mht teststyrke for noen endepunkter. Følgende ble målt: Obstipasjonssymptomer målt ved BFI*, gjennomsnittssmerte mm.
Resultat BFI score* for oksykodon/nalokson ***	Start av forlengelsesstudien: 35,6 Slutt av forlengelsesstudien: 20,6 *** Nedgangen var størst i subgruppen som hadde benyttet oksykodon alene i den dobbeltblinde fasen av studien (fra 42,7 til 22,8)
Kommentar	<i>Inklusjon i studien krevde at smertelindring ble oppnådd med 20-50 mg døgndose. Ikke tillatt med laksantia bortsett fra "rescue" med bisakodyl i hht protokoll.</i>

* BFI: Bowel Function Index (0-100). Lav score indikerer god tarmfunksjon. En forskjell i score på 12 enheter er antatt av søker å være klinisk relevant.

2.2.1 Studie OXN2001

Preliminære data for studie OXN 2001 ble ettersendt. Studien har en dobbeltblind fase av 4 ukers varighet med en "Open Label Extension" på 24 uker. Studien er utført blant kreftpasienter, og tillot dosering opp til 120 mg/60 mg.

Studie	OXN2001
Design	Randomisert, dobbeltblind, double-dummy. 4 ukers dobbeltblind fase, med påfølgende 24 ukers åpen forlengelse der alle pasientene ble behandlet med oksykodon/nalokson.
Pasientpopulasjon	Voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk kreftrelatert smerte med obstipasjon som skyldtes eller var forverret av opioidbruk. N=185
Intervensjon	Oksykodon/nalokson depottablett, startdose 20-80 mg/døgn mht oksykodon. Opptitrering opp til 120 mg mulig. Oksykodon 5 mg med rask frisetting for gjennombruddssmerter. Bisakodyl som "rescue" ved forstoppelse.
Komparator	Oksykodon depottablett, 20-80 mg per døgn. Opptitrering opp til 120 mg mulig. Oksykodon 5 mg med rask frisetting for gjennombruddssmerter. Bisakodyl 10 mg som "rescue" ved forstoppelse. Åpen fase (24 uker): samtlige inkluderte pasienter ble behandlet med oksykodon/nalokson.
Utfallsmål (primært endepunkt)	BFI* (primært endepunkt) og BPI-SF (koprimært endepunkt)
Resultat	
BFI score* for oksykodon/nalokson ***	Randomisering: 63,2 Uke 4: 37,4 ***
BFI score* for oksykodon ***	Randomisering: 62,6 Uke 4: 48,8 ***
Estimert forskjell (95% CI)	Uke 4: - 12,16 (-20,02, -4,312)
Kommentar	

* BFI: Bowel Function Index (0-100). Lav score indikerer god tarmfunksjon. En forskjell i score på 12 enheter er antatt av søker å være klinisk relevant.

BPI-SF: Brief Pain Inventory –short form (0-10)

Studie	OXN2001S
Design	Åpen forlengelse av OXN2001 i opptil 24 uker
Pasientpopulasjon	Voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk kreftrelatert smerte med obstipasjon som skyldtes eller var forverret av opioidbruk. N=185
Intervensjon	Oksykodon/nalokson depottablett, startdose 20-80 mg/døgn mht oksykodon. Opptitrering opp til 120 mg mulig. Oksykodon 5 mg med rask frisetting for gjennombruddssmerter. Bisakodyl som "rescue" ved forstoppelse.
Komparator	Ingen
Utfallsmål (primært endepunkt)	Sikkerhetsdata.
Resultat	
Kommentar	<i>Gjennomsnittsdose når 128 av 185 pasienter har gjennomført studien: 56 mg mht oksykodon</i>

2.2.2 Oppsummering av effekt Studie 3001 og 2001

	Studie 3001 (eks cancer) n= 322	Studie 2001 (inkl cancer) n= 185	
Smerte	PIS (0 – 4 – 12 uker)		
Oksykodon/nalokson	3,3 – 3,4 – 3,4		
Oksykodon	3,3 – 3,4 – 3,7		
	BPI-SF (0 – 4 – 12 uker)e.s.	BPI-SF (0 – 4 uker)	
Oksykodon/nalokson	3,3 – 3,3 – 3,3	4,16 – 3,50	
Oksykodon	3,4 – 3,4 – 3,6	4,18 – 3,52	
	Rescue oksykodon (4 uker – 12 uker)	Rescue oksykodon (4 uker)	
Oksykodon/nalokson	Stabilt ≤ 0,5 adm/døgn	0,84*1,30*5= 5,46 mg/døgn	
Oksykodon	Stabilt ≤ 0,5 adm/døgn	0,74*0,97*5=3,59 mg/døgn	
	BFI (0 – 4 – 12 uker)	BFI (0 – 4 uker)	
Oksykodon/nalokson	61,8 – 34,9 – 31,1	63,2 – 37,38	
Oksykodon	61,0 – 51,6 – 45,7	62,4 – 48,84	
	PACOI (0 – 4 – 12 uker)		
Oksykodon/nalokson	13,2 – 6,4 – 6,4		
Oksykodon	12,8 – 9,4 – 9,3		
	PAC-SYM (b) (total symptom score) (0 – 4 uker) e.s.	PAC-SYM (b) (total symptom score) (0 – 4 uker)	
Oksykodon/nalokson	15,8 – 7,82	17,2 – 11,0	
Oksykodon	15,7 – 11,6	18,8 – 15,7	
		Laksativ bruk (bisakodyl) 4 uker	
Oksykodon/nalokson	31% trengte bisakodyl, tok færre tabletter hver gang	24,87 mg	
Oksykodon	55% trengte bisakodyl, tok flere tabletter hver gang	30,00 mg	
	CSBM per uke (0-4 uker) (complete spontaneous bowel movements)	Number of bowel movements	
Oksykodon/nalokson	1,1 – 3,5	Målt	
Oksykodon	1,1 – 2,4	Målt	
Livskvalitet	SF-36 (0-12 uker): Targiniq bedre, men ikke signifikant	EQ-5D (0-4 uker)	QLQ-C30 (0-4-30 uker)
Oksykodon/nalokson	⇒EQ-5D: 0,4291 – 0,4422	0,45 – 0,50	29: 3,34-3,77-3,89 30: 3,58-3,74-4,19
Oksykodon	⇒EQ-5D: 0,4298 – 0,4256	0,39 – 0,49	29: 3,45-3,70- 30: 3,61-3,77-

PIS: Pain Intensity Scale (average pain during the last 24 h) (0-10?)

BPI-SF: Brief Pain Inventory –short form (0-10)

BFI: Bowel Function Index (Mundipharma). (0-10 eller 0-100, omregnet til 0-100). $\Delta > 12$ er antatt av søker å være klinisk relevant.

PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation Symptoms (rectal, stool and abdominal symptoms)(0-4 på hver av 12 spørsmål).

PACOI: Patient Assessment of Opioid-induced Constipation= 8 x “the mean of patients’ scores on the rectal and stool subscales of the PAC-SYM. (0-4 på hver av 8 spørsmål).

QLQ-C30: Spm 29: Overall health past week (1-7), Spm 30: Overall quality of life past week (1-7). (1=very poor, 7=excellent)

2.3 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.3.1 Relevans for refusjonssøknaden

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

I likhet med studiene OXN2401, 3401 og 3006, er studien OXN3001 ikke utført blant kreftpasienter. Det er hovedsakelig blant kreftpasienter man kan forvente bruk for lindring av sterke smerter innenfor refusjonspunktet -90 ”palliativ behandling i livets slutfase”.

I denne pasientgruppen er det flere samtidige årsaker til obstipasjon, bl.a. dehydrering, manglende appetitt og lavt matinntak og lite fysisk aktivitet. Vi kjenner ikke til at nalokson vil kunne forhindre obstipasjon som har andre årsaker enn opioider. Det er derfor ikke gitt at effekten på tarmfunksjon vil være lik blant kreftpasienter som hos andre pasienter som har behov for smertelindring med sterke opioider. Det er heller ikke gitt at innvirkning på livskvalitet vil være lik hos pasienter med kreft og hos andre pasienter selv om de har til felles at de opplever å bli obstiperte eller få forverret obstipasjon av opioider. Legemiddelverket mener derfor at de opprinnelig innsendte studiene har begrenset relevans i forhold til omsøkt refusjonspunkt.

Legemiddelverket ba derfor om at det skulle suppleres med data fra en studie, OXN2001, som foreløpig ikke hadde rapportert resultater. I mellomtiden ble saksbehandlingen stoppet. Studie OXN2001 er utført blant pasienter med moderate til sterke kreftrelaterte smerter, og anses å være betydelig mer relevant i forhold til omsøkt pasientpopulasjon.

Preliminære data for studie OXN2001 ettersendt, og det foreligger data fra 4 ukers dobbeltblind fase. Foreløpige resultater fra en 24 ukers åpen forlengelse av samme studie er mottatt (kun data vedrørende dosering).

Intervensjon og komparator i forhold til klinisk praksis

Dosering

Dosene som er benyttet i OXN3001 antas ikke å gjenspeile reelle gjennomsnittlige doser som er nødvendige i den aktuelle pasientpopulasjonen over en 6 mnd periode.

OXN3001 omfatter pasienter med moderate til sterke ikke-maligne smerter som oppnådde smertelindring med døgndoser på 20-50 mg mht oksykodon. Gjennomsnittlig dose som ble benyttet i studiens første 12 uker var 32 mg og 33 mg for hhv oksykodon/nalokson og

oksykodon. Gjennomsnittlig dose av oksykodon/nalokson i den åpne forlengelsen av studie OXN3001 var 38,3 mg mht oksykodon.

OXN2001 omfatter pasienter med moderate til sterke kreftrelaterte smerter, og doser opp til 120 mg/60mg per døgn var tillatt (maksimaldose i hht godkjent preparatomtale er 80mg/40 mg). Gjennomsnittlige doser av oksykodon var 46,8 mg i løpet av studiens første 4 uker (dobbelblind fase). Etter at 128 av 185 pasienter har fullført den åpne forlengelsen av denne studien (6 mnd) er foreløpige gjennomsnittsdoser for denne fasen 56 mg mht oksykodon.

Da oksykodon/nalokson har indikasjon kun ved sterke smerter, og studien inkluderte pasienter med *moderate til sterke* smerter, er det grunn til å tro at reelle gjennomsnittsdoser vil ligge høyere enn 56 mg som indikert i studie OXN2001.

Oksykodon er i svært mange studier vist å bli benyttet i høye gjennomsnittlige doser for pasienter med moderate til sterke kreftrelaterte smerter (5-9).

Forebyggende laksantia

Det foreligger så vidt vi kjenner til ingen studier som sammenligner effekten av oksykodon/nalokson med et annet opioid som er gitt sammen med forebyggende laksantia. Det er derfor uvisst om oksykodon/nalokson har dårligere, sammenlignbar eller bedre effekt på forstoppelse enn oksykodon (eller andre opioider) + adekvat forebyggende laksativ behandling. Mundipharma påpeker, med støtte fra forespurte kliniske eksperter, mangler ved den profylaktiske behandling av obstipasjon blant kreftpasienter i dag. Det er likevel grunn til å tro at tarmfunksjonen for pasientene i kontrollgruppen ville vært bedre med systematisk bruk av forbyggende laksantia i henhold til retningslinjer for bruk av sterke opioider (3).

Resultater (endepunkter)

Smertestillende egenskaper

Studie OXN3001 viser at oksykodon/nalokson og oksykodon har sammenlignbar effekt på smerte blant pasienter med ikke-malign smerte (målt ved BPI-SF ved 0,4 og 12 uker), og OXN2001 viser at oksykodon/nalokson og oksykodon har sammenlignbar effekt på smerte blant pasienter med kreftrelaterte smerter (målt ved BPI-SF ved 0 og 4 uker). I de fire første ukene av studie OXN2001 bruker oksykodongruppen en gjennomsnittsdose på 43,1 mg (+ 3,6 mg "rescue" oksykodon per døgn). Oksykodon/nalokson gruppen bruker numerisk høyere doser: 46,6 mg (+ "rescue" 5,5 mg/døgn).

Tarmfunksjon

Tarmfunksjon er undersøkt ved en eller flere ulike spørreskjemaer i de forskjellige studiene. I tillegg til eksisterende, validerte spørreskjema/instrumenter for å evaluere obstipasjon (f.eks PAC-SYM), har Mundipharma valgt å utvikle et eget instrument, BFI, som skal være spesifikt for å måle forstoppelse som følge av opioid behandling. Data fra BFI eller de øvrige skalaene inngår ikke direkte i den helseøkonomiske modellen. Styrker og svakheter ved de ulike instrumentene blir ikke diskutert ytterligere.

Både OXN3001 og OXN2001 viser at oksykodon/nalokson gir bedre tarmfunksjon enn oksykodon alene målt ved BFI *når det ikke blir gitt forbyggende avføringsmidler* sammen med opioidet. Gevinsten i BFI er numerisk lavere i studie OXN2001 enn i studie OXN3001.

Effekten på tarmfunksjon målt ved BFI støttes av effekt målt ved øvrige instrumenter (PAC-SYM (b) og PACOI).

Livskvalitet

Det foreligger livskvalitetsdata basert på SF-36 i studie OXN3001 (ikke-malign smerte) etter 12 ukers behandling. Det er antatt at eventuelle forskjeller i livskvalitet mellom oksykodon og oksykodon/nalokson gruppene i studie OXN3001 kan tilskrives forskjeller i tarmfunksjon. Det var en liten økt forbedring i oksykodon/naloksongruppen i forhold til oksykodongruppen, men denne forskjellen var ikke signifikant. Resultatene fra SF-36 ble deretter omregnet til EQ-5D som beskrevet i avsnitt 3.1.2.

Tilsvarende livskvalitetsmål foreligger ikke fra studie OXN2001. Livskvalitet ble målt ved EuroQoL EQ-5D ved screening og ved 4 uker i studie OXN2001. Det var en bedring i livskvalitet i begge gruppene. Oksykodongruppen oppnådde en forbedring fra 0,39 til 0,50 og oksykodon/naloksongruppen fikk en forbedring fra 0,45 til 0,50. Det er vanskelig å tolke disse resultatene. EQ-5D er neppe tilstrekkelig sensitivt til å fange opp forskjeller i livskvalitet relatert til forskjeller i tarmfunksjon. Studien var heller ikke designet med tilstrekkelig teststyrke for dette endepunktet. Vi kan derfor ikke nødvendigvis konkludere at kreftpasienter ikke får en tilsvarende, liten livskvalitetsforbedring som andre smertepasienter vist i studie OXN3001.

Studielengde

Effekt på tarmfunksjon utover 12 uker er ikke undersøkt.

2.3.2 Oppsummering

Oksykodon/nalokson har klinisk dokumentert effekt ved behandling av ikke-malign smerte, med noe mindre forekomst av obstipasjon *når ikke laksantia blir brukt profylaktisk*. Studie OXN2001 viser at oksykodon/nalokson har tilsvarende effekt som oksykodon på smerte med noe bedret tarmfunksjon *når ikke laksantia blir brukt profylaktisk* - også blant pasienter med kreftrelaterte moderate og sterke smerter.

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

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV OKSYKODON/NALOKSON (TARGINIQ)

3.1 Modell- og metodeapparat

Refusjonssøker har gjort en kostnadseffektivitetsanalyse med kostnader per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY) som utfallsmål. Pasientpopulasjonen er terminalt syke pasienter med relativt kort forventet levetid. Pasientene har opioidindusert forstoppelse og behandles palliativt.

Søkers hensikt med den helseøkonomiske analysen er å evaluere de økonomiske konsekvensene av å bruke oksykodon/nalokson (Targiniq) sammenliknet med oksykodon for palliativ behandling av pasienter med opioidindusert forstoppelse. Oksykodon/nalokson er et kombinasjonspreparat som skal lindre smerte og forebygge opioidindusert obstipasjon ved at nalokson virker på tarmfunksjonen. Komparator er oksykodon, så det er således ikke den smertestillende effekten av oksykodon/nalokson som gir bedring i livskvaliteten sammenliknet med oksykodon, men den forebyggende effekten på obstipasjon.

En kort oppsummering av modellen basert på refusjonssøknaden, svar på spørsmål om utfyllende opplysninger og gjennomgang av firma 15. september 2010 er gitt under.

3.1.1 Analysemodell

Analysen er utført i et samfunnsperspektiv.

Modellen drives av kliniske data som er hentet fra OXN3001 studien. Denne studien danner også grunnlaget for beregning av livskvalitetsdataene, og dette bygger på en antagelse om at pasientpopulasjonen i OXN3001 er representativ for populasjonen det er søkt refusjon for.

Oksykodon ble valgt som komparator i modellen og er også valgt som komparator i OXN3001.

Kostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) er brukt som utfallsmål. Oksykodon og oksykodon/nalokson antas å ha lik smertestillende effekt, men forskjellig effekt på obstipasjon. Obstipasjon innvirker på livskvalitet slik at en eventuell forskjell i livskvalitet ved bruk av oksykodon/nalokson versus oksykodon antas i hovedsak å skyldes forskjellig effekt på obstipasjonen. Livskvalitet er målt ved SF-36 og inngår i modellen via en transformasjon til EQ-5D i henhold til en metode beskrevet av Ara og Brazier (10).

Refusjonssøker har laget en kostnadseffektivitetsmodell i Excel der kostnad per vunnet QALY for oksykodon/nalokson sammenliknet med oksykodon, inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER), blir beregnet.

Analysen går i base case over seks måneder, men det er også sett på 3, 9 og 12 mnd i sensitivitetsanalysen. Kort tidsperspektiv skyldes at pasientene som behandles har relativt kort

forventet levetid. Som følge av dette er det ikke nødvendig å diskontere kostnader eller nytteverdier.

I tillegg beregnes kostnader til opioider, til laksativer og til annen bruk av helseressurser som skyldes opioidindusert forstoppelse. Dette, sammen med en del antagelser som gjøres i modellen, gir grunnlag for å beregne ICER for oksykodon/nalokson versus oksykodon.

I enveis sensitivitetsanalyse undersøkes dosering, laksativkostnader, tilbakefallsrate for opioidindusert forstoppelse, helseressursbruk og QALY. Det er, som vist i tornadodiagram, opioidkostnader (dosering) og QALY som slår mest ut på ICER. Disse blir derfor videre undersøkt i toveis sensitivitetsanalyse.

3.1.2 Effekt, bivirkninger og helsenytte

Helseeffektene i modellen er beregnet med utgangspunkt i SF-36 data fra OXN3001-studien. SF-36 data ble hentet inn fire ganger i forbindelse med studien, ved uke -1, uke 0, uke 1 og uke 12. Disse dataene er deretter transformert til en 0-100 skala i henhold til prosedyre for SF-36. Disse verdiene ble så konvertert til EQ-5D i henhold til en metode beskrevet av Ara og Brazier (10).

Dette ga verdier for EQ-5D ved de målte tidspunktene. Nyten ble funnet å være omtrent lik for oksykodon/nalokson og oksykodon ved starten av studien (en forskjell på -0,0007), men ved de sist innhentede nytte-dataene (12 uker etter randomisering) finner man en forskjell på 0,0173. Dette antas å skyldes forskjellen i obstipasjon mellom preparatene, da det er vist i studien at smertelindringen er tilsvarende for de to preparatene. Livskvalitetsdataene ble lineært ekstrapolert mellom måletidspunktene slik at man fikk en antatt utvikling i livskvalitet over tid. Siste tidspunkt for måling av SF-36 var uke 12 og verdien fra den målingen ble ekstrapolert konstant ut modellens varighet. Dette er antatt av søker å være en konservativ antagelse siden målingene frem til uke 12 var økende.

3.1.3 Kostnader

Kostnadene som er inkludert i søknaden er opioidkostnader, kostnader til laksativer og kostnader knyttet til ytterligere ressursbruk til behandling av konstipasjon. Kun direkte kostnader er inkludert i analysen.

Opioidkostnader

Prisene for de forskjellige pakningene er på AUP-nivå fratrukket mva. Ved å bruke pakningsstørrelse og styrke beregnes så pris per mg for hver pakning. Salgsdistribusjonen for de forskjellige pakningene er benyttet til å vekte de enkelte pakningsprisene slik at det kan beregnes én enkelt pris per mg. Ved å bruke døgndosene som er fremkommet i de kliniske studiene, finner man døgndosene for pasientene, og slik opioid kostnad for ønsket varighet (3mnd, 6mnd, 9mnd eller 12mnd). Data fra OXN3001 ligger til grunn for beregningene i den originale helseøkonomiske modellen.

Mundipharma har tilbudt en redusert pris dersom forhåndsgodkjent refusjon innvilges, og disse prisene er benyttet i analysen. Det er forutsatt trinnpris på komparatoren oksykodon i den helseøkonomiske analysen, hvilket var gjeldende på søketidspunktet og under evalueringen av refusjonssøknaden.

Laksativkostnader

Bruk av laksativer er basert på data fra UPPSIKT-studien. Denne studien er gjort på en svensk populasjon, men fordi det ikke er tilgjengelig tilsvarende norske data er det antatt at de svenske dataene er representative for en norsk populasjon. Det er benyttet norske laksativkostnader hentet fra Webpharma (11). Det er beregnet en døgnkostnad for profylaksebruk, og det antas en tilbakefallsrate på 50 %. Det er også antatt andeler i behandlingsgruppene som trenger laksativ behandling, og både tilbakefallsraten og andelene som trenger behandling kan endres på i modellen. Kostnader til laksativbruk beregnes ved at det tar 30 dager før laksativ behandling initieres, og at det deretter behandles aktivt i 30 dager. Etter aktiv behandling går man over til å behandle profylaktisk. Tilbakefallsraten bestemmer hvor mange som må tilbake på aktiv behandling.

Annen ressursbruk i helsevesenet

Kostnadene ved annen ressursbruk som skyldes opioidindusert forstoppelse er beregnet med utgangspunkt i data fra UPPSIKT-studien. Derfra hentes både andelene som benyttet forskjellige behandlingstilbud, og varigheten de enkelte behandlingene ble benyttet. Kostnadene som brukes til beregningen er hentet fra/beregnet på grunnlag av data hentet fra normaltariffen til legeforeningen (12) og fra Statistisk sentralbyrå (13).

3.2 Resultater

Resultatene fra søkers base case scenario på seks måneder gjengis kort under. Disse er de sist oppdaterte analysene som ble presentert på møte 15. september 2010. I tillegg gjengis kort søkers sensitivitetsanalyser i avsnitt 3.2.2.

3.2.1 *Kostnadseffektivitet*

Base case verdien for seks måneder gir en forskjell i QALY på 0,006746 per pasient ved behandling med oksykodon/nalokson sammenlignet med oksykodon.

Kostnadene som er benyttet i base case er oppgitt i Tabell 1.

Tabell 1: Kostnader (NOK) benyttet i base case (per pasient per 6 md)

	Oksykodon/nalokson	Oksykodon	Differanse
Opioidkostnader	3 280	1 571	1 708
Laksantia	106	187	-82
Annen ressursbruk i helsevesenet	207	368	-161
Totale kostnader	3 593	2 126	1 466

Kostnadene er basert på gjennomsnittsdoser på henholdsvis 35,2 mg for oksykodon/nalokson og 36,2 mg for oksykodon i løpet av behandlingstiden, og pristilbud fra Mundipharma. Kostnadene til opioider utgjør en stor andel av de totale kostnadene.

En differanse i QALY på 0,006746 og en differanse i kostnadene på 1 466 NOK i base case som gjengitt over fører til en ICER på 217 316 NOK.

3.2.2 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Det er gjennomført en sensitivitetsanalyse og opioidkostnader (dosering) og QALY slår mest ut på ICER, som vist i tornadodiagram. En sensitivitetsanalyse av gjennomsnittsdoser ga 111 612 NOK for 20 mg, 259 163 NOK for 40 mg, 406 714 NOK for 60 mg og 554 266 NOK for 80 mg. Disse tallene er uthevet i Tabell 2: Toveis sensitivitetsanalyse for de viktigste driverne av modellen. En sensitivitetsanalyse av endringer i differanse i QALY virker direkte på ICER slik at en halvering av denne dobler ICER, og tilsvarende vil en dobling halvere ICER. Dette kommer tydelig frem i tabellen under.

Resultatene er også testet i toveis sensitivitetsanalyse for de to viktigste driverne av modellen, dosering og differanse i QALY. Legemiddelverket har oppdatert den innsendte analysen i samsvar med data som ble presentert på møte 15. september 2010 og dette er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Toveis sensitivitetsanalyse for de viktigste driverne av modellen

Dosering	QALY-gevinst	ICER
20 mg	50%	223 224
	75%	148 816
	100%	111 612
	125%	89 290
	150%	74 408
40 mg	50%	518 326
	75%	345 551
	100%	259 163
	125%	207 331
	150%	172 775
60 mg	50%	813 429
	75%	542 286
	100%	406 714
	125%	325 372
	150%	271 143
80 mg	50%	1 108 531
	75%	739 021
	100%	554 266
	125%	443 413
	150%	369 510

3.3 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.3.1 Relevans av analysen mht PICO¹

Pasientpopulasjon

Studie OXN3001 danner grunnlaget for analysen. Pasientpopulasjonen som benyttes i analysen er derfor en populasjon med moderate til sterke smerter, men der smertene har andre årsaker enn kreft, fordi kreftrelaterte smerter var et eksklusjonskriterium i studien. Det er ikke grunn til å tro at smertelindringen er dårligere hos kreftpasienter enn andre gitt muligheter for adekvat opptrapping av doser etter behov. Det er likevel et potensielt problem at pasientpopulasjonen ikke omfatter kreftpasienter:

- Det er også andre årsaker til obstipasjon enn opioidindusert obstipasjon blant kreftpasienter. I studie OXN2001 var den numeriske gevinsten ved oksykodon/nalokson lavere enn det som ble observert i OXN3001.
- Det er usikkert om kreftpasienter har samme nyttegevinst som andre av å være noe mindre plaget med obstipasjon. Kreftpasienter som behandles for smerter, kan score svært forskjellig på SF-36 i forhold til pasienter som kun behandles for moderat til alvorlig ikke-malign smerte. Studien inkluderte pasienter med sterke til moderate smerter mens indikasjonen kun omfatter sterke smerter. De to pasientgruppene kan vurdere forstoppelsens innvirkning på livskvaliteten ulikt.

Intervensjon

Doseringen på 35,2 mg og 36,2 mg for henholdsvis oksykodon/nalokson og oksykodon i den opprinnelige analysen er etter Legemiddelverket sitt syn ikke den mest relevante for refusjonssøknaden. Dette skyldes forskjellen i egenskaper ved populasjonen som er undersøkt i OXN3001 sammenlignet med populasjonen det søkes om refusjon for. Preliminære data fra forlengelsen av OXN2001 viser en relativt mye høyere gjennomsnittsdose for populasjonen som har moderat til alvorlig kreftrelatert smerte.

Legemiddelverket mener det kan være greit å ta utgangspunkt i denne doseringen på 56 mg (studie OXN2001), men det er sannsynlig at den kan være enda noe høyere som følge av at godkjent bruk av oksykodon/nalokson kun er sterke smerter, og således ikke inkluderer pasienter med moderate smerter.

Komparator

Gruppen som fikk behandling med komparator fikk manglende laksantiabehandling. Dette gjør at en må regne med at komparatorarmen får for dårlig tarmfunksjon i forhold til om de hadde blitt behandlet i henhold til vanlig, klinisk praksis.

Legemiddelverket mener dette er problematisk fordi det kan medføre at effektforskjellen man måler vil være overdrevet. Komparatorgruppen vil kunne ha tilsvarende lavere livskvalitet

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

som følge av høyere andel med obstipasjon enn de ville hatt dersom man fulgte vanlig klinisk praksis og forskrev laksativer profylaktisk.

Utfallsmål

Det er benyttet et akseptabelt utfallsmål ved SF-36 som er transformert til EQ-5D, men det er et problem at instrumentet er lite sensitivt for obstipasjon. Det kunne med fordel vært benyttet et instrument der obstipasjon eksplisitt inngår i en av dimensjonene, slik som for eksempel 15D. I tillegg er det et problem med transformasjonen at den har en tendens til å overestimere lave verdier.

For å sannsynliggjøre at resultatene fra analysen er gyldige også for omsøkt pasientpopulasjon, peker Mundipharma særskilt på at:

- Oksykodon/nalokson har effekt på tarmfunksjon i begge studiene, både målt ved BFI og PAC-SYM (b)
- Uttalelser fra kliniske eksperter peker på at kreftpasienter ikke blir optimal behandlet med forebyggende laksantia
- Det er lagt til grunn en relativt beskjeden gevinst i livskvalitet i oksykodon/nalokson gruppen i forhold til oksykodon gruppen

Legemiddelverket legger til grunn at det trolig er mange kreftpasienter i terminal fase som av ulike grunner får suboptimal laksantia profylakse i forbindelse med opioidbehandlingen. Videre sannsynliggjør innsendte uttalelser fra klinikere, målt tarmfunksjon i OXN2001 og OXN3001, og preliminnære livskvalitetsdata fra OXN2001 bruken av disse dataene. Legemiddelverket mener derfor at til tross for usikkerheten som er knyttet til dataene og at det hadde vært fordelaktig med bedre data, så er de estimerte livskvalitetsverdiene basert på studie OXN3001 de beste som er tilgjengelige..

3.3.2 Modellstruktur

Søker har levert en Excel-modell der kostnad per forskjell i QALY for oksykodon/nalokson sammenlignet med oksykodon (ICER) blir beregnet.

Analysen er utført i et samfunnsperspektiv. Tidsperspektiv på 3-12 mnd (6 mnd i base case) anses som rimelig i forhold til hvor lenge en pasient trenger palliativ smertelindring i livets slutfase.

Legemiddelverket mener modellen fungerer godt for formålet, men at det er en del usikkerhetsmomenter knyttet til parametre og variable som inngår i modellen.

3.3.3 Effekt- og helsenyttedata

Legemiddelverket ba i brev av 3. mars 2010 om at søker diskuterte forutsetningene og usikkerheten ved å benytte data fra OXN3001 (pasienter med moderat til alvorlig ikke-malign smerte) i modellen der populasjonen er pasienter med kreftrelaterte smerter.

Søker mener at data fra OXN3001 må kunne legges til grunn av flere årsaker. Det er begrenset med dokumentasjon, og OXN3001 ble valgt fordi det er en komparativ studie mellom oksykodon og oksykodon/nalokson der det var mulighet for å beregne livskvalitetsdata direkte.

Legemiddelverket mener at det er knyttet usikkerhet til flere elementer som ligger til grunn for livskvalitetsdataene når det tas utgangspunkt i data fra OXN3001. Valg av instrument har betydning for om endringer i livskvalitet som skyldes spesifikke årsaker, blir fanget opp. I dette tilfellet kan det tenkes at for eksempel 15D kunne vært et mer relevant mål enn SF-36 og EQ-5D, fordi det hadde vært ønskelig at valgte instrument eksplisitt inkluderte spørsmål om obstipasjon ettersom det er avgjørende for utfallet av analysen. I tillegg er det knyttet noe usikkerhet til konverteringen fra SF-36 til EQ-5D etter metoden beskrevet i en artikkel av Ara og Brazier (10), og forfatterne gjør oppmerksom på at metoden har en tendens å overestimere nytten ved svært lave nytteverdier. Dette kan gjøre at forskjellen blir noe større enn den virkelige forskjellen, selv om verdien overestimeres andelsmessig likt for både intervensjon og komparator, fordi det er den absolute forskjellen som inngår i analysen. Legemiddelverket merker seg likevel at den antatte nyttegevinsten ved oksykodon/nalokson fra studie OXN3001 er beskjedne, og er enig i at målinger av BFI, uttalelser fra klinikere og prelimnære data fra OXN2001 sannsynliggjør antagelsene som gjøres vedrørende forskjell i QALY. *Legemiddelverket finner det rimelig å anta at en tilsvarende, liten effekt vil kunne oppnås hos pasienter med kreftrelaterte smerter også.*

3.3.4 Kostnadsdata

Det er en svakhet, også for kostnadsberegningene, at laksantia ikke er gitt profylaktisk. Dette gir usikkerhet i forhold til klinisk praksis der det er standard å forskrive laksativer profylaktisk. Usikkerheten skyldes at kostnadene trekkes ned av at laksantia ikke gis profylaktisk sammenlignet med klinisk praksis, men samtidig øker kostnadene fordi det er større behov for behandling av obstipasjon. Det er usikkert hvilken retning dette trekker i totalt sett, men det medfører usikkerhet for kostnadssiden.

Legemiddelverket mener at de viktigste direkte kostnadene er inkludert.

Indirekte kostnader er vurdert å være unødvendig av søker. Dette skyldes pasientpopulasjonens karakteristikk, kreftpasienter som har behov for smertelindring i livets slutfase.

Legemiddelverket mener dette er en rimelig antagelse.

Opioidkostnadene til oksykodon/nalokson er betydelig høyere enn for oksykodon. I base case er det beregnet 3 280 NOK til oksykodon/nalokson og 1 571 NOK til oksykodon, altså en forskjell på 1 708 NOK. Oksykodon/nalokson har derimot lavere obstipasjonsrelaterte kostnader. Utgifter til laksativer var 106 NOK for oksykodon/nalokson mot 187 NOK for oksykodon, en forskjell på 82 NOK. Utgifter til annen ressursbruk var 207 NOK for oksykodon/nalokson mot 368 NOK for oksykodon, en forskjell på 161 NOK. Til sammen er forskjellen i behandlingkostnadene 1 466 NOK.

Legemiddelverket mener disse kostnadene stort sett er relevant beregnet, men at det er lagt til grunn for lave doser. Det er mer naturlig å se på de foreløpige dataene fra OXN2001 der pasientene får behandling for kreftrelaterte, moderate til sterke, smerter. I tillegg vil bruk i henhold til indikasjon, sterke smerter, også kunne trekke doser og dermed kostnadene opp sammenlignet med bruk både ved moderate og sterke smerter. Legemiddelverket mener derfor at dosering fra OXN2001 er mer naturlig å legge til grunn for beregningene. Dette gir høyere legemiddelkostnader og er nærmere diskutert i avsnitt 3.4.

3.3.5 Resultater

Legemiddelkostnadene er høyere for oksykodon/nalokson, men bedring i opioidindusert forstoppelse gir større økning i livskvalitet ved bruk av oksykodon/nalokson enn for oksykodon. I base case er forskjellen i de totale kostnader mellom oksykodon/nalokson og oksykodon på 1 466 NOK. Forskjellen i QALY er beregnet å være 0,006746. Kostnad per vunnet QALY for oksykodon/nalokson sammenlignet med oksykodon (ICER) er beregnet å være på 217 316 NOK.

Søker har testet hvordan kostnadseffektiviteten endres når det benyttes andre verdier enn de som ligger til grunn i base case. Dette ble undersøkt i enveis sensitivitetsanalyse, og søker fant at de to viktigste driverne av resultatene er dosering (som virker på legemiddelkostnadene) og differanse i QALY. Disse er videre testet i toveis sensitivitetsanalyse.

Legemiddelverket mener det er grunnlag for å anta at gjennomsnittsdoseringen skal økes, og har i avsnitt 3.4 gjort egne beregninger med utgangspunkt i en dosering på 56 mg. Det er vanskelig å si om den reelle bedringen av livskvalitet i kreftpopulasjonen vil være høyere, lik eller lavere enn hos andre smertepasienter. Dette er diskutert i avsnittene 3.3.1 og 3.3.3, og Legemiddelverket mener det ikke er urimelig å legge til grunn en lavere QALY gevinst enn 100 %. En følge av lavere QALY-gevinst er høyere ICER når alt annet er likt, som demonstrert i sensitivitetsanalysene utført av søker.

3.4 Legemiddelverkets egne beregninger

Preliminære resultater fra forlengelsesfasen til studie OXN2001 antyder en gjennomsnittsdose på 56 mg. Den reelle gjennomsnittsdosen ligger sannsynligvis enda høyere når medikamentet gis i henhold til godkjent indikasjon som kun omfatter behandling av sterke smerter (ikke moderate og sterke smerter).

En gjennomsnittsdose på 56 mg brukt for både oksykodon/nalokson og oksykodon gir en ICER som er høyere enn i det opprinnelig innsendte base case. Den sist tilsendte analysen med oppdaterte priser og gjennomsnittsdosering på 56 mg gir en ICER på 377 204 NOK. En oppdatert tabell er gjengitt under (Tabell 3).

Tabell 3

Dosering	QALY-gevinst	ICER
56 mg	50%	754 408
	75%	502 939
	100%	377 204
	125%	301 763
	150%	251 469

Doseringer på 60mg og 80mg er vist i Tabell 2: Toveis sensitivitetsanalyse for de viktigste driverne av modellen, der ICER (ved 100 % QALY-gevinst) er henholdsvis 406 714 NOK og 554 266 NOK.

Legemiddelverket mener også at det er usikkerhet ved QALY-beregningene av flere årsaker som tidligere skrevet. Det kan derfor være gode grunner for å ta høyde for usikkerheten ved bruk av disse dataene. Eksempelvis kan forskjellen man finner i QALY være overvurdert som følge av at laksativer ikke er gitt profylaktisk. Som det tydelig fremkommer av Tabell 3 vil ICER derfor ligge på 754 408 NOK dersom en antar at QALY er 50 % lavere enn forutsatt.

Legemiddelverket aksepterer bruken av livskvalitetsdataene basert på studie OXN3001, men understreker at beregningene er beheftet med relativt stor usikkerhet. På grunn av de forhold som er diskutert over, vil ICER i den aktuelle pasientpopulasjonen kunne ligge høyere enn det vi vanligvis anser som kostnadseffektivt. Det er imidlertid ikke noen absolutt grense for dette, og samfunnets betalingsvillighet er antagelig høyere for helsenytte blant kreftpasienter i livets slutfase. Dette medfører at selv om usikkerheten i analysen og størrelsen på kostnadseffektivitetsratioen ville kunne blitt vurdert å være for høy ved behandling av mindre alvorlig sykdom eller en pasientgruppe med bedre prognose, mener Legemiddelverket at det for denne populasjonen er rimelig å vurdere kostnadseffektiviteten som tilfredsstillende for å innvilge refusjon.

3.4.1 Oppsummering

Etter en totalvurdering av kostnadseffektivitetsratioens størrelse, usikkerheten knyttet til nyttegevinsten hos omsøkt populasjon, kostnadene knyttet til forventet høyere dosering av opioider i denne populasjonen og at pasientene har inkurabel sykdom og kort forventet levetid, mener Legemiddelverket at legemiddelforskriftens krav til kostnadseffektivitet er oppfylt.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet iht. legemiddelforskriften

Oksykodon/nalokson benyttes til behandling av sterke smerter. Når det gjelder palliativ behandling av pasienter i livets slutfase, mener Legemiddelverket at legemiddelforskriftens krav til alvorlig sykdom og langvarig behandling er oppfylt. Oksykodon/nalokson har dokumentert effekt på smerte, og gir noe mindre obstipasjon enn oksykodon alene, både hos pasienter med ikke-malign smerte og blant pasienter med kreftrelatert smerte.

Når det gjelder vurderingen av om de økte kostnadene står i et rimelig forhold til behandlingmessig verdi, legger Legemiddelverket vekt på følgende:

- Sensitivitetsanalyser viser at endringer i dosering, samt endringer i nytteverdi, har stor innvirkning på kostnadseffektiviteten.
- Modellens resultater viser at oksykodon/nalokson gir økte kvalitetsjusterte leveår sammenlignet med oksykodon. Dette skyldes forskjell i obstipasjon og ikke forskjell i smertestillende effekt.
- Komparatorarmen har antagelig for ”dårlig” tarmfunksjon, da det ikke var tillatt med forebyggende laksantia i studien (kun bisakodyl tablett), noe som ikke er i tråd med retningslinjer og klinisk praksis.
- Forebyggende laksantiabehandling blant kreftpasienter som behandles med opioider er trolig ikke optimal. Enkelte pasienter vil fortsatt være plaget av opioidindusert forstoppelse selv med forebyggende laksantia behandling, og en liten nyttegevinst vil kunne forventes i denne gruppen.
- Livskvalitetsdata foreligger kun fra en pasientpopulasjon uten kreftrelaterte smerter.
- Doseringen i studie OXN3001 (base case) er for lav, noe som støttes av interimdata fra en ettersendt studie blant kreftpasienter.

I Legemiddelverkets egne beregninger legges derfor en vesentlig høyere gjennomsnittlig opioiddose til grunn, og en vesentlig lavere nyttegevinst ved behandling med oksykodon/nalokson.

Etter en totalvurdering mener vi at kostnadene ved bruk av oksykodon/nalokson står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling når det gjelder pasienter i livets slutfase som fortsatt plages med opioidindusert forstoppelse etter at tilstrekkelige mengder forebyggende laksantia er forsøkt sammen med

langtidsvirkende opioider. Det antas at betalingsvilligheten for denne pasientgruppen er høyere enn for de fleste andre pasientgrupper.

4.2 Vilkår om at annen behandling skal være forsøkt først

Det er ikke fremlagt dokumentasjon som viser at oksykodon er kostnadseffektiv behandling dersom det sammenlignes med behandling med andre opioider og god forebyggende laksantia behandling gitt i henhold til klinisk praksis. Det er derfor etter Legemiddelverkets syn nødvendig med følgende vilkår for forhåndsgodkjent refusjon:

- Preparatet kan kun forskrives til pasienter med sterke smerter som først har benyttet langtidsvirkende opioid med tilstrekkelige mengder forebyggende laksantia, og fortsatt har opioidindusert forstoppelse.

5 BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER

Søker har beregnet antatte virkninger på folketrygdens legemiddelbudsjett fem år frem i tid i tilfellet Targiniq (oksykodon/nalokson) innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Dette ble gjort ved å beregne antatt salg fem år frem i tid dersom forhåndsgodkjent refusjon innvilges og trekke fra utgifter til individuell refusjon.

Helse- og omsorgsdepartementet har imidlertid lagt føringer for beregninger av utgifter til individuell refusjon. Det er utgifter til individuell refusjon det året refusjon innvilges som skal benyttes. Det er altså ikke anledning til å beregne inn en økning i utgifter til individuell refusjon.

Som følge av prisendringer sendte søker inn oppdatert helseøkonomisk analyse og budsjettanalyse 15. oktober 2010. I budsjettanalysen antas det fortsatt økning i opioid-markedet, men økningen antas å være avtakende slik at i 2011 er økningen på 9 %, i 2012 på 8 % til 2015 (år fem) der forventet vekst er på 5 %.

Av det totale markedet antas det at kreftpasienter har 54 % andel av markedet, at 75 % av disse behandles utenfor sykehus og at gjennomsnittlig behandlingstid er et halvt år. Ved å ta utgangspunkt i salgsfordelingen mellom oksykodon, fentanyl og Dolcontin i MAT for 2008 og 2009 antas en tilsvarende salgsfordeling for 2010. Dette benyttes sammen med andelene for den aktuelle populasjonen for å beregne fordelingen for disse legemidlene i 2010. Deretter antas det at Targiniq vil fortrenge følgende andeler per år dersom generell refusjon innvilges: Oksykodon 4 %, fentanyl 1,5 % og Dolcontin 2 %. I år 5 vil dette si hhv. 20 % av oksykodon-salget (i DDD), 7,5 % av fentanyl-salget og 10 % av Dolcontin-salget, totalt en markedsandel på 14 %.

Mundipharma har tilbudt en redusert pris dersom forhåndsgodkjent refusjon innvilges, og disse prisene er benyttet ved beregningene dersom generell refusjon innvilges.

Dersom generell refusjon ikke innvilges vil prisene forbli uendret og det antas at Targiniq vil selge tilsvarende som i 2009, dvs. 7 598 DDD.

Legemiddelverket kontaktet flere klinikere for å få en vurdering av mulig fortregning av de andre legemidlene, spesielt av oksykodon, dersom oksykodon/nalokson får innvilget forhåndsgodkjent refusjon. De kontaktede klinikerne var enige i at det var rimelig å forvente omtrent 20 % eller lavere fortregning av oksykodon i år 5 forutsatt at det gis vilkår om at oksykodon/nalokson ikke skal være førstevalg.

De beregnede utgiftene til refusjon dersom generell refusjon innvilges, blir derfor i 2015 27 855 224 NOK. De beregnede utgiftene til refusjon dersom generell refusjon ikke innvilges er beregnet å bli 24 420 501 NOK når utgiftene til Targiniq ikke fremskrives.

Konsekvensen for budsjettet, som følge av disse forutsetningene, blir en økning i utgiftene for Folketrygdens legemiddelbudsjett 3 434 723 NOK. Økningen er altså under bagatellgrensen.

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at det er sannsynlighetsovervekt for at Targiniq (oksykodon/nalokson) oppfyller de faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon i de tilfeller forebyggende laksativ behandling ikke gir tilstrekkelig effekt ved behandling av pasienter i livets slutfase med sterke smerter og opioidindusert obstipasjon.

Vurderingen er gjort under forutsetning om trinnpris for komparatoren oksykodon depottabletter. Trinnpris for oksykodon ble imidlertid fjernet 21.12.2010. Inntil generisk konkurranse for oksykodon igjen foreligger, vil kostnadseffektivitetsratio være bedre, og budsjettpåvirkningene lavere enn de beregningene som ligger til grunn for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 14-01-2011

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Christina Kvalheim
seniorrådgiver

Fredrik Holmboe
forsker

REFERANSER

1. Kongsgaard U SK, Dale O , Ottesen S , Nordøy T , Sten Erik H , von Hofacker S , Bruland Ø , Lyngstadaas A. Lindring av smerter hos kreftpasienter. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 09 - 2005. 2005.
2. Retningslinjer for symptomlindrende behandling. Norsk forening for palliativ medisin; 2007.
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen. IS-1529: Sosial- og helsedirektoratet; 2010.
4. Preparatomtale Targiniq. 2010.
5. Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2006;166(8):837-43.
6. Gabrail NY, Dvergsten C, Ahdieh H. Establishing the dosage equivalency of oxymorphone extended release and oxycodone controlled release in patients with cancer pain: a randomized controlled study. Curr Med Res Opin. 2004;20(6):911-8.
7. Heiskanen TE, Ruismaki PM, Seppala TA, Kalso EA. Morphine or oxycodone in cancer pain? Acta Oncol. 2000;39(8):941-7.
8. Kaplan R, Parris WC, Citron ML, Zhukovsky D, Reder RF, Buckley BJ, et al. Comparison of controlled-release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain. J Clin Oncol. 1998;16(10):3230-7.
9. Citron ML, Kaplan R, Parris WC, Croghan MK, Herbst LH, Rosenbluth RJ, et al. Long-term administration of controlled-release oxycodone tablets for the treatment of cancer pain. Cancer Invest. 1998;16(8):562-71.
10. Ara R, Brazier J. Deriving an Algorithm to Convert the Eight Mean SF 36 Dimension Scores into a Mean EQ 5D Preference Based Score from Published Studies (Where Patient Level Data Are Not Available). Value in Health. 2008;11(7):1131-43.
11. www.apotekhjtem.no [database on the Internet]. Webpharma SPT AS. 2009 [cited 16.06.2009].
12. Legeforeningen. Normaltariffen www.legeforeningen.no/normaltariff/. 2009.
13. Lønnsstatistikk. [database on the Internet]. Statistisk sentralbyrå. 2008 [cited 2009]. Available from: www.ssb.no.