



Refusjonsrapport – Mezavant til behandling av ulcerøs kolitt

1 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for mesalazin (Mezavant) til behandling av ulcerøs kolitt etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon: For indusering av klinisk og endoskopisk remisjon hos pasienter med mild til moderat aktiv ulcerøs kolitt. For opprettholdelse av remisjonen.

Bakgrunn: Ulcerøs kolitt er en kronisk betennelsessykdom som oftest rammer endetarmen (rektum) og nedre deler av tykktarmen (kolon), men sykdommen kan også angripe hele tykktarmen. Betennelsen i tarmens slimhinne fører til dannelse av sår og blødninger og forårsaker diaré og magesmerter. Klinisk forløp av ulcerøs kolitt og utbredelse viser stor individuell variasjon. Sykdommen kan debutere akutt. Ulcerøs kolitt påvises oftest blant personer i alderen 15-40 år, men både barn og eldre mennesker kan noen ganger utvikle sykdommen. Langvarig ulcerøs kolitt (> 10 år) øker risikoen for kreftutvikling i tykktarm/endetarm. Debutalder, sykdomsutbredelse og aktivitet påvirker prognosen og er avgjørende for terapivalget.

Sulfasalazin og andre 5-ASA-preparater (mesalazin, olsalazin, balsalazin) sammen med glukokortikosteroider danner grunnlag for den medikamentelle behandlingen av ulcerøs kolitt. Behandlingen virker lokalt i tarmen og legemidler finnes i form av stikkpiller, klyster og ulike orale formuleringer som løser seg først i nedre delen av tarmen. Oftest anbefales kontinuerlig medikasjon på ubestemt tid for å forhindre tilbakefall.

Mezavant-tablettene inneholder en kjerne av 1,2 g mesalazin formulert i et multimatrisystem (MMX) slik at virkestoffet frigjøres i tykktarm ved $\text{pH} \geq 7$. Denne formuleringen skal sørge for langvarig frigjøring av terapeutiske konsentrasjoner av mesalazin i tykktarmen og kun begrenset systemisk absorpsjon. Døgndosen tas en gang daglig i motsetning til andre mesalazin preparater som må tas 2-3 ganger daglig.

Helseøkonomisk analyse: Søker har utført kostnadseffektivitetsanalyser av Mezavant der behandlingskostnader, andre kostnader og behandlingseffekter er sammenliknet med mesalazin-preparatet Asacol. Hovedutfallsmålet i analysene er kostnader per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALYs). Effektestimater er hentet fra randomiserte placebokontrollerte studier med Mezavant eller Mezavant og Asacol gitt som parallell behandling. Det er ingen studier med direkte sammenligning av Mezavant og Asacol.

Tidligere studier har vist at pasienter med ulcerøs kolitt har ofte dårlig behandlingsetterlevelse og at dette kan knyttes til tilbakefall av sykdommen. I analysen antas det at den forenklete doseringen vil øke behandlingsetterlevelse som i sin tur vil

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> For indusering av klinisk og endoskopisk remisjon hos pasienter med mild til moderat aktiv ulcerøs kolitt. For opprettholdelse av remisjonen.					
<u>Refusjonskoder:</u>					
ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
D94	Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt		K51	Ulcerøs kolitt	
<u>Vilkår: Ingen spesifiserte vilkår</u>					

INNHOLDSFORTEGNELSE

1	Oppsummering	1
	Innholdsfortegnelse	3
2	Søknadslogg	4
3	Introduksjon/Bakgrunn	4
3.1	Ulcerøs kolitt	4
3.2	Eksisterende medikamentell behandling	4
3.2.1	Sulfasalazin	5
3.2.2	5-Aminosalisyksyre (5-ASA) preparater (mesalazin/ olsalazin/ balsalazid)	5
3.2.3	Kortikosteroider (lokalt, peroralt eller intravenøst)	5
3.2.4	Utpøvende behandling	5
4	Behandling med Mezavant (MMX mesalazin)	5
4.1	Klinisk dokumentasjon	6
4.2	Sikkerhet og bivirkninger av Mezavant	7
4.3	Hva skiller Mezavant fra Asacol?	8
4.3.1	Farmasøytisk formulering	8
4.3.2	Dosering	8
4.3.3	Doseringsintervall	8
4.4	Behandlingssetterlevelse og doseringsregime	8
4.5	Behandlingssetterlevelse og klinisk effekt	9
	Diskusjon	9
5	En legemiddeløkonomisk analyse av mesalazin (Mezavant)	10
5.1	Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat	10
5.1.1	Pasientpopulasjon	10
5.1.2	Elementer som inngår i analysen	11
5.1.3	Referansealternativ	12
5.1.4	Helsetilstander og beskrivelse av disse	12
5.1.5	Nytteverdier	13
5.1.6	Overgangssannsynligheter	14
5.2	Studiens kostnadsperspektiv	16
5.3	Kostnader	16
5.3.1	Direkte kostnader	16
5.3.2	Indirekte kostnader	18
5.3.3	Legemiddelets kostnadseffektivitet	18
5.4	Sensitivitetsanalyse	19
5.4.1	Enveis sensitivitetsanalyse	19
5.4.2	Probabilistisk sensitivitetsanalyse	20
5.5	Budsjettmessige konsekvenser	21
6	Diskusjon	21
6.1	Effektdata	22
6.1.1	Generelt – klinisk effekt	22
6.1.2	Effektdata som inngår i analysen	22
6.2	Behandlingssetterlevelse	22
7	Vedtak	23
8	Referanser	24

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Swedish Orphan

Preparat: Mezavant

Virkestoff: Mesalazin

Indikasjon: Ulcerøs kolitt

ATC-nr: A07EC02

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 03-04-2009

Saksbehandling startet: 07-04-2009

Opphold i saksbehandlingen: 22 dager

Vedtak fattet: 16-10-2009

Saksbehandlingstid på refusjonssøknad: 168 dager

Saksbehandlingstid inklusive behandling av prissøknad: 224dager

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en kronisk betennelsessykdom i tarmen som rammer endetarmen (rektum) og nedre deler av tykktarmen (kolon), men sykdommen kan angripe hele tykktarmen.

Sykdommen kan debutere akutt. Forløpet er kontinuerlig eller intermitterende. Sykdommen angriper menn og kvinner like hyppig. Betennelsen fører til dannelse av sår i slimhinnen som gir blødninger, tykktarmen tømmer seg oftere og forårsaker diaré og smerter. Ulcerøs kolitt påvises oftest blant personer i alderen 15-40 år, men både barn og eldre mennesker kan utvikle sykdommen. Debutalder, sykdomsutbredelse og aktivitet påvirker prognosen og er avgjørende for terapivalget. Langvarig ulcerøs kolitt (> 10 år) øker risikoen for kreftutvikling i tykktarm/endetarm [1].

Forekomst

I befolkningen forekommer ulcerøs kolitt hos 2-3 av 1000 personer. Antall nye tilfeller pr år er ca 550 eller 12/100.000 i Norge [2].

3.2 Eksisterende medikamentell behandling

Det skilles mellom medisinsk behandling av aktiv sykdom for å avbryte akutte anfall og vedlikeholdsbehandling for å forebygge tilbakefall og vedvarende sykdomsperioder (recidiv). Sulfasalazin og andre 5-ASA-preparater sammen med glukokortikosteroider danner grunnlag for den medikamentelle behandlingen av ulcerøs kolitt. Effekten er avhengig av lokalisasjon og utbredelse av betennelsen i tarmen. Behandlingen virker lokalt i tarmen og legemidler finnes i form av stikkpiller, klyster og ulike orale formuleringer som løser seg først i nedre delen av tarmen. Oftest anbefales kontinuerlig medikasjon på ubestemt tid, selv ved asymptomatisk kolitt, fordi det synes å forebygge tilbakefall og å gi en viss beskyttelse mot

kreftutvikling i tarmen. Medikamentell behandling med sulfasalazin eller 5-ASA- preparater reduserer residivhyppigheten med over 50 %. Rapportert bivirkningsfrekvens av sulfalazin er 10- 45 % avhengig av doseringen, mens alle nye 5-ASA-mesalazin-preparater har lavere bivirkningsfrekvens på om lag 15 %.

3.2.1 Sulfasalazin

Sulfasalazin er en azoforbindelse av 5-ASA og sulfapyridin. Preparatet spaltes av tarmbakterier, hovedsakelig i tykktarmen til sulfapyridin og 5-aminosalisytsyre (5-ASA). Sulfapyridin absorberes og er forbundet med bivirkninger hos 10-45 % pasienter. Dette er årsaken til at nå brukes hovedsakelig den aktive komponenten 5-aminosalisytsyre (5- ASA) i behandlingen.

3.2.2 5-Aminosalisytsyre (5-ASA) preparater (mesalazin/ olsalazin/ balsalazid)

5 -ASA markedet består av legemidlene Salazopyrin®, Colazid®, Dipentum®, Asacol®, Mesasal® og Pentasa®. Virkningsmekanismen av 5-ASA er ikke fullstendig klarlagt. Det antas at mesalazin blokkerer cyklooksigenase og hemmer prostaglandinsyntese i kolon og på den måten virker betennelsesdempende lokalt i tarmslimhinner. Det skilles mellom to grupper av mesalazin preparater. Den ene gruppen med azo-binding (SASP) inneholder sulfapyridin som er uvirksom og den virksomme mesalazin som frigjøres først i tykktarmen (Salazopyrin®, Colazid®, Dipentum®). Rene mesalazinpreparater (Asacol®, Mesasal®, Pentasa®, Mezavant®) er mer effektive og har færre bivirkninger. Mesalazin-preparatene atskiller seg fra hverandre mht. på hvilket nivå i tarmen den maksimale frisetting av aktiv substans foregår. Det benyttes ulike farmasøytiske formuleringsteknikker for å regulere absorpsjonshastighet og -sted. Frisettingen fra formuleringene er avhengig av passasjehastigheten i tarmen og er pH-regulert.

3.2.3 Kortikosteroider (lokalt, peroralt eller intravenøst)

Kortikosteroider brukes til å indusere remisjon ved residiv av ulcerøs kolitt, men de har ingen rolle i vedlikeholdsbehandlingen. Sykdomslokalisasjon (proktitt, venstresidig kolitt eller/og totalkolitt) synes ikke å påvirke responsen på peroral behandling

3.2.4 Utprøvende behandling

Immunmodulerende medikamenter blir i økende grad testet ut, men overveies vanligvis kun i de tilfeller man ikke klarer å redusere eller seponere kortikosteroider. Behandling med epidermal vekstfaktor er fortsatt i en tidlig fase av utprøving [3].

4 BEHANDLING MED MEZAVANT (MMX MESALAZIN)

Mezavant-tablettene inneholder en kjerne av 1,2 g mesalazin formulert i et multimatrisesystem (MMX) slik at virkestoffet frigjøres i nedre delen av tarmen ved $\text{pH} \geq 7$. Denne formuleringen skal sørge for langvarig frigjøring av terapeutiske konsentrasjoner av mesalazin i tykktarmen og kun begrenset systemisk absorpsjon. Mezavant skal tas en gang om dagen i motsetning til andre legemidler med mesalazin som må tas 2 eller 3 ganger daglig.

4.1 Klinisk dokumentasjon

Effekten av Mezavant er undersøkt i to randomiserte, placebo kontrollerte fase III kliniske studier med en 8 ukers oppfølging. Disse studiene med til sammen 623 randomiserte pasienter med mild til moderat aktiv ulcerøs kolitt (studie 301 og 302) ble designet for å vise forskjellen i effekt mellom Mezavant og placebo. Pasientene ble behandlet med henholdsvis 2,4 g og 4,8 g Mezavant daglig gitt som enkeltdose, eller fordelt på to doser. Kontrollgruppen fikk placebo. Studie 302 inkluderte også en arm med aktiv komparator: 2,4 g Asacol (masalazin i depotablett) administrert i doser 800 mg tre ganger daglig. Rapporterte resultater er ved behandlingsslutt. Andel pasienter i remisjon (kombinert klinisk og endoskopisk remisjon) var primært utfallsmål. Ved å bruke en sykdomsaktivitetsindeks for ulcerøs kolitt (UC- DAI) ble remisjon definert som en UC – DAI skåre på ≤ 1 og en skår på 0 for rektal blødning og avføringsfrekvens samt minst 1 poengs reduksjon i sigmoidoskopiskår i forhold til pasientens baseline. Studiene rapporterer også slike utfall som rektal blødning, frekvens av avføring og tilheling av sår. Studiedeltagere fra studie 302 fikk tilbud om å delta i en oppfølgingsstudie (studie 303) hvor de ble fulgt opp i inntil 12 måneder. Studie 303 var designet med tanke på sikkerhet og toleranse ved langtidsbruk samt for å se om vedlikeholdsdosering med mesazalin (Mezavant) 2,4 g daglig kan redusere tilbakefall. Alle tre studiene er fremstilt i tabellen nedenfor (tabell 1).

Tabell 1. Dokumentasjonsgrunnlag (fase 3 studier)

	Studie 301	Studie 302	Studie 303
Design	RCT, multisenter, Fase III, dobbelt blind, placebokontrollert	RCT, multisenter, Fase III, dobbelt blind, placebokontrollert	RCT, open-label, extention study : 301 + 302
Pasient	N = 281 ≥ 18 år med nydiagnostisert UC eller med relapserende mild til moderat UC. Akutt fase.	N = 341 ≥ 18 år med nydiagnostisert UC eller med relapserende mild til moderat UC. Akutt fase. Histologisk verifisert UC.	N = 451 Pasienter rekrutert fra 301 og 302 studie etter uke.8 Vedlikeholdsbehandling av UC.
Behandling	Mezavant 4,8 g x 1 Mezavant 1,2 g x 2	Mezavant 4,8 g x 1 Mezavant 2,4 g x 2 Asacol 2,4 g/ dag (2 x 400 mg) x 3 daglig	Mezavant 2,4g x 2 Mezavant 2,4g x 1 Mezavant 1,2 g x2
Komparator	Placebo	Placebo	Placebo
Utfallsmål			
<i>Primær utfall</i>	Remisjonsrate (%)	Remisjonsrate (%)	Sikkerhet
<i>Andre utfall</i>	Behandlingstid Rektal blødning Avføringsfrekvens	Behandlingstid Rektal blødning Avføringsfrekvens	Remisjonsrate Relapsrate
Effekt vurdering	Baseline, uke 2,4,8	Baseline, uke 2,4,8	Baseline, 8 uker, 12 måneder
Oppfølging	8 uker	8 uker	I inntil 12 måneder
Resultat *			

<i>Remisjonsrate</i>	Mezavant (4,8g x 1): 29,2 % Mezavant (1,2g x 2): 34,1%. Placebo: 12,9 % P< 0.01	Mezavant (4,8g x 1): 41,2 % Mezavant (2,4 g x 1): 40,5 % Asacol (0,8 g x 3): 32,6 % NS! Placebo: 22,1 %	Mezavant (2,4g x1): 59,4 % (ved 8 uker) 64,4 % (ved 12 mnd) Mezavant (1,2g x 2) 68,5 % (ved 12 mnd)
<i>Reduksjon av rektale blødninger</i>	Mezavant (4,8g x 1): 75,3 % Mezavant (1,2g x 2): 72,7 %. Placebo: 43,5 %	Mezavant (4,8g x1): 74,1 % Mezavant (2,4 g x 1): 69 % Asacol (0,8 g x 3): 66,3 % Placebo: 45,3 %	
<i>Avføringsfrekvens</i>	Mezavant (4,8g x 1): 61,8 % Mezavant (1,2g x 2): 55,7 %. Placebo: 31,8 %	Mezavant (4,8g x1): 57,6 % Mezavant (2,4 g x 1): 53,6 % Asacol (0,8 g x 3): 54,7 % Placebo: 36 %	
<i>Tilheling av sår (Endoskopisk remisjon)</i>	Mezavant (4,8g x 1):71,9 % Mezavant (1,2g x 2): 62,5 %. Placebo: 38,8 %	Mezavant (4,8g x1): 77,6 % Mezavant (2,4 g x 1): 69 % Asacol (0,8 g x 3): 61,6 % Placebo: 46,5 %	
<i>Bivirkninger</i>			Mild/ moderate bivirkninger hos 38 %

* Basert på ITT- populasjon

Behandling med Mezavant 2,4 g eller 4,8 g daglig var signifikant bedre enn placebo i behandlingen av aktiv ulcerøs kolitt for å oppnå remisjon og klinisk bedring (rektale blødninger, avføringsfrekvens, tilheling av sår). Signifikant flere Mezavant- pasienter var i remisjon enn i placebogruppen. I studie 301 var remisjonsraten på henholdsvis 34,1 % (Mezavant 1,2 g x 2) og 29,2 % (Mezavant 4,8 g/dag) sammenlignet med 12,9 % i placebogruppen. I studie 302 var dobbelt så mange pasienter i remisjon etter 8 ukers behandlingstid med Mezavant. Remisjonsrate for Mezavant var henholdsvis: 40,5 % (2,4 g/dag) og 41,2 % (4,8 g /dag) sammenlignet med remisjonsraten i placebogruppen (22,1 %). Remisjonsrate i gruppen behandlet med Asacol i samme studien var 32,6 % (p = 0.124) og var ikke signifikant bedre enn placebo. Forskjeller fra baseline til uke 8 på modifisert UC- DAI skåre var ikke signifikante fra placebo (Studie 302). Sykdomslokalisasjon (proktitt, venstresidig kolitt eller totalcolitt) syntes ikke å påvirke responsen på peroral behandling. Manglende behandlingseffekt av Mezavant var grunnen til at omlag 16 % pasienter avbrøt behandlingen vs. 39 % i placebogruppen (Studie 302).

4.2 Sikkerhet og bivirkninger av Mezavant

Omlag 15 % av pasientene har rapportert om mindre til moderat alvorlige bivirkninger. Mesalazin synes å være godt tolerert og flere pasienter avbøt behandlingen på grunn av behandlingssvikt enn på grunn av bivirkninger. Det var ingen signifikante forskjeller i rapporterte bivirkninger mellom Asacol og Mezavant.

4.3 Hva skiller Mezavant fra Asacol?

4.3.1 Farmasøytisk formulering

Det antas at 5-ASA formuleringer virker direkte på tarmslimhinner og derfor er samtlige legemidler utformet slik at de løser seg først etter at de har passert magesekken for å sikre best effekt lokalt. Asacol er formulert som enterotablett som frigjør virkestoffet nederst i tynntarmen og i kolon. Tablettene finnes i doser på 400 mg og 800 mg. Mezavant-tablettene er formulert som et multimatrisesystem (MMX) som inneholder en kjerne av 1,2 g mesalazin. Dette muliggjør en langvarig frigjøring av mesalazin i effektive konsentrasjoner i hele tykktarmen. Begge formuleringer sikrer høy konsentrasjon av virkestoffet lokalt i tarmen. Bare omlag 20 til 25 % av gitt dose av enten Asacol eller Mezavant blir absorbert i nedre deler av tynntarm og i kolon (SPC). Absorpsjonsraten er dermed ganske lik for begge formuleringene.

4.3.2 Dosering

Mezavant er det mest potente legemiddel med mesalazin på markedet (1,2 g mesalazin / tablett). Det må tas flere Asacol tabletter (400 mg og 800 mg mesalazin/ tablett) for å oppnå samme døgndose.

Det har skjedd en gradvis økning i mesalazindosering til behandling av ulcerøs kolitt. Dagens praksis er bruk av mesalazindoser > 3 g / dag ved behandling av akutt ulcerøs kolitt og 1,2 – 2,4 g som vedlikeholdsdoser (muntlig kommunikasjon prof.B.Moum¹). Dette er i tråd med de internasjonale retningslinjene [4]. For å indusere remisjon ved aktiv ulcerøs kolitt anbefales 2,4 g til 4,8 g Mezavant (2-4 tabletter) en gang daglig i 8 uker. Anbefalt vedlikeholdsdose er 2,4 g en gang daglig (SPC). Tilsvarende anbefaling for Asacol er 0,8-1,2 g mesalazin fordelt på 2-3 doser daglig, og først ved manglende respons anbefales doser på 2,4 g (SPC). Den anbefalte døgndosen av Mezavant er dermed dobbel så høy som den godkjente dosen av Asacol for behandling av ulcerøs kolitt. I vedlagte studier og i analysen brukes denne doseringen (2,4- 4,8 g mesalazin). *Legemiddelverket har konsultert kliniske eksperter som støtter valg av doseringsregime og mener at den gjenspeiler norsk klinisk praksis.*

4.3.3 Doseringsintervall

Mezavant kan gis som enkeltdose en gang om dagen på grunn av den farmasøytiske formuleringen (MMX mesalazin) mens Asacol må doseres 2-3 ganger daglig. Vedlagte studier med dosering en gang i døgnet (2,4- 4,8 g MMX mesalazin) viser marginal forskjell i klinisk effekt fra pasienter behandlet med tilsvarende døgndoser med Asacol fordelt på 2-3 ganger daglig. Med Mezavant kan pasientene oppnå samme døgndose med færre tabletter og enklere dosering.

4.4 Behandlingsetterlevelse og doseringsregime

Behandlingsetterlevelse er et generelt problem hos pasienter med kroniske sykdommer.

¹ Profesør Bjørn Moum. Seksjonsoverlege ved avdeling for fordøyelsessykdommer, medisinsk klinikk på Oslo Universitetssykehus.

Kane 2001 har sett på behandlingsetterlevelse avhengig av doseringshyppighet hos pasienter behandlet med mesalazin i 6 måneder. Andel pasienter med manglende etterlevelse var størst i gruppen med dosering 4 ganger daglig (94 %), denne andelen ble redusert ved dosering 3 ganger daglig til 73 % og var lavest i gruppen med dosering 2 ganger daglig (61 %). Det var liten forskjell i median etterlevelse mellom gruppene ved overgangen fra dosering 2 ganger i døgnet til 1 gang i døgnet, men datagrunnlaget er begrenset [5].

Med utgangspunkt i disse studiene har refusjonssøker estimert i søknaden at en endring i dosering fra 2 ganger daglig til 1 gang daglig vil øke etterlevelse fra 39 % til 42 % i behandlingsperioden. Dette estimatet er tatt med i modellen for den vedlagte helseøkonomisk analysen. *Legemiddelverket mener at det er rimelig å anta at enklere administrasjonsregime vil føre til bedre behandlingsoverlevelse, men effektstørrelse er usikker. Det er også usikkert om denne effekten vil vedvære over lengre tid.*

4.5 Behandlingsetterlevelse og klinisk effekt

Sammenheng mellom god behandlingsetterlevelse og klinisk effekt hos pasienter med ulcerøs kolitt er mangelfull dokumentert. Kane 2003 rapporterte at dobbelt så mange pasienter med god etterlevelse var i remisjon etter 24 måneder sammenlignet med non-adherent populasjon (89 % vs. 33 %). Disse dataene er imidlertid beheftet med stor usikkerhet på grunn av lavt antall inkluderte pasienter og stort frafall i studiene [6, 7]. En systematisk oversikt identifiserte kun to små prospektive studier som har sett på risiko for tilbakefall ved manglende etterlevelse. Disse studiene viste at flertallet av pasienter med påvist tilbakefall hadde lav behandlingsetterlevelse. Multivariasjonsanalyse av faktorer assosiert med tilbakefall peker på mangelfull etterlevelse (non-adherence) som ledende faktor [8]. Disse studiene tyder på at manglende etterlevelse er assosiert med høyere risiko for tilbakefall og lavere remisjonsrate ved akutt ulcerøs kolitt.

Diskusjon

Det er ikke utført komparative kliniske studier med Mezavant og Asacol. Vedlagte data viser resultater fra to superiority studier designet for å vise at Mezavant er bedre enn placebo. Riktignok var pasientene i studien 302 også parallelt behandlet med Asacol, men ikke som komparator. Selv om studien ikke var designet for å vise forskjeller i effekt mellom Mezavant og Asacol så er dette et forsøk på en direkte sammenligning og resultatene tyder på at Mezavant har noe bedre effekt sammenlignet mot placebo. Dette er imidlertid utilstrekkelig for å avgjøre hvilken doseringsform eller doseringshyppighet som er best.

Hyppig dosering rapporteres som en av hovedårsakene til manglende etterlevelse, men årsakssammenheng er sammensatt og bivirkninger, vanskelig administrasjonsform, manglende effekt av behandlingen, eller mild forløp av sykdom kan også svekke etterlevelse. Disse faktorene er ikke vektlagt i søknaden. Dokumentasjon for at økt behandlingsetterlevelse gir bedre klinisk respons over tid er mangelfull. Trass usikkerhet tror Legemiddelverket at det er rimelig at forenklet dosering kan øke etterlevelse i denne pasientgruppen og at dette vil ha positiv effekt på kliniske utfall.

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV MESALAZIN (MEZAVANT)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Det er utarbeidet en legemiddeløkonomisk modell som forsøker å vise kostnadseffektivitet ved bruk av Mezavant sammenlignet med Asacol. Modellen undersøker effekten av behandling på pasienter som lider av mild til moderat ulcerøs kolitt slik det var definert i studiene (SPD476-302 + SPD476-303). Ettersom Mezavant skal brukes i behandling av en kronisk sykdom benytter refusjonssøker en Markovmodell for å modellere kostnader og effekter for Mezavant og Asacol. Kostnadseffektivitet er demonstrert ved å beregne inkrementelle kostnader per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

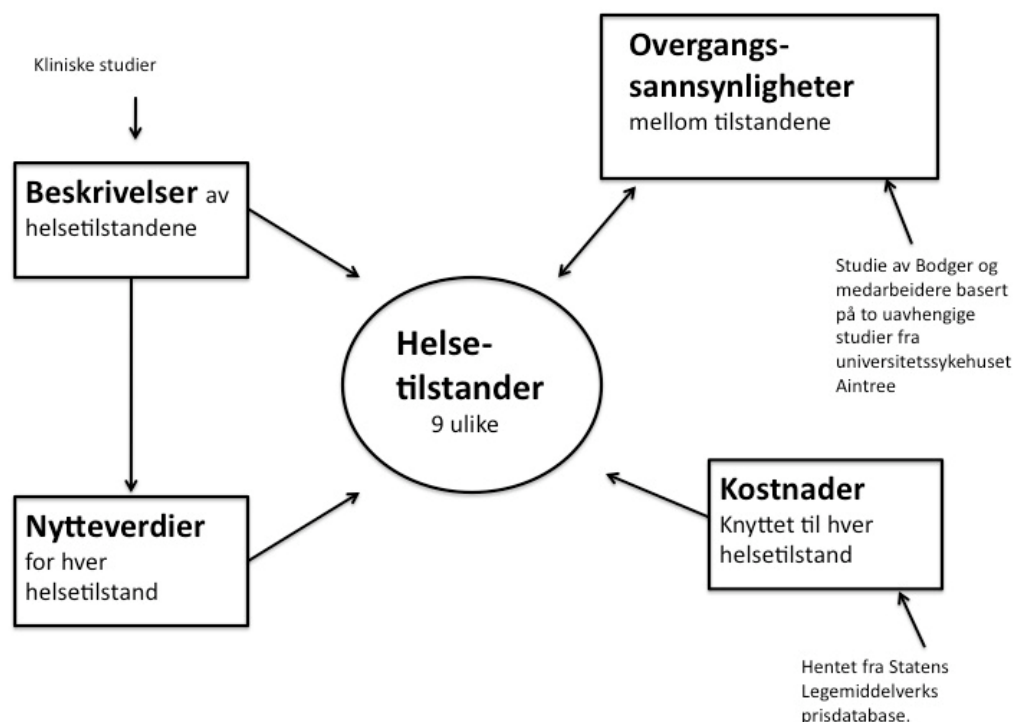
Modellen har et tidsperspektiv på 5 år og er delt inn i sykler av 8 ukers varighet. Modellen inkluderer effekten av behandlingsetterlevelse, som synes å påvirke kliniske utfall som remisjon. Modellen har 9 helsestadier som alle har en tilhørende kostnad og nytte. Behandlingseffekten i modellen er basert på resultatene fra kliniske studier. Kostnadene er hentet fra blant annet Statens legemiddelverks prisdatabase og Helsedirektoratets retningslinjer for innsatsstyrt finansiering.

5.1.1 Pasientpopulasjon

Analysen omfatter pasienter fra de kliniske studiene. Pasientene som kommer inn i modellen gjenspeiler pasientene fra studien SPD476-302 og er derav antatt å være nylig diagnostisert eller hatt nylig tilbakefall av mild til moderat ulcerøs kolitt. De må ha tilbakefall mindre enn 6 uker før baseline besøk, ha en score på 4-10 inkluderende på UC-DAI med sigmoidoskopiskår mindre enn og lik 1 og PGA på mindre enn eller lik 2. Gjennomsnittsalderen for pasientene i studien var 43,2 år, som også er den antatte gjennomsnittsalderen i kohorten. Populasjonen tilsvarer pasientgruppen det søkes refusjon om.

5.1.2 Elementer som inngår i analysen

Figuren nedenfor viser de ulike elementene som inngår i modellen.



Kilde: Statens legemiddelverk

Pasientene kan befinne seg i ulike *helsetilstander*. Disse helsetilstandene er beskrevet av refusjonssøker med utgangspunkt i data fra kliniske studier (se avsnitt 5.1.3).

Det er beregnet en *nytteverdi* for hver tilstand. Nytteverdiene er hentet fra en upublisert studie av Bodger og medarbeidere som undersøker nytteverdier for ulcerøs kolitt ved å reanalysere data fra to uavhengige studier gjennomført av universitetssykehuset Aintree, Liverpool [9]. Pasientene kan bevege seg mellom de ulike helsetilstandene.

Overgangssannsynlighetene sier noe om sannsynligheten ved å bevege seg fra en tilstand til en annen. En pasients overgang mellom tilstandene er bestemt av sannsynligheter utledet fra kliniske studier og litteraturen.

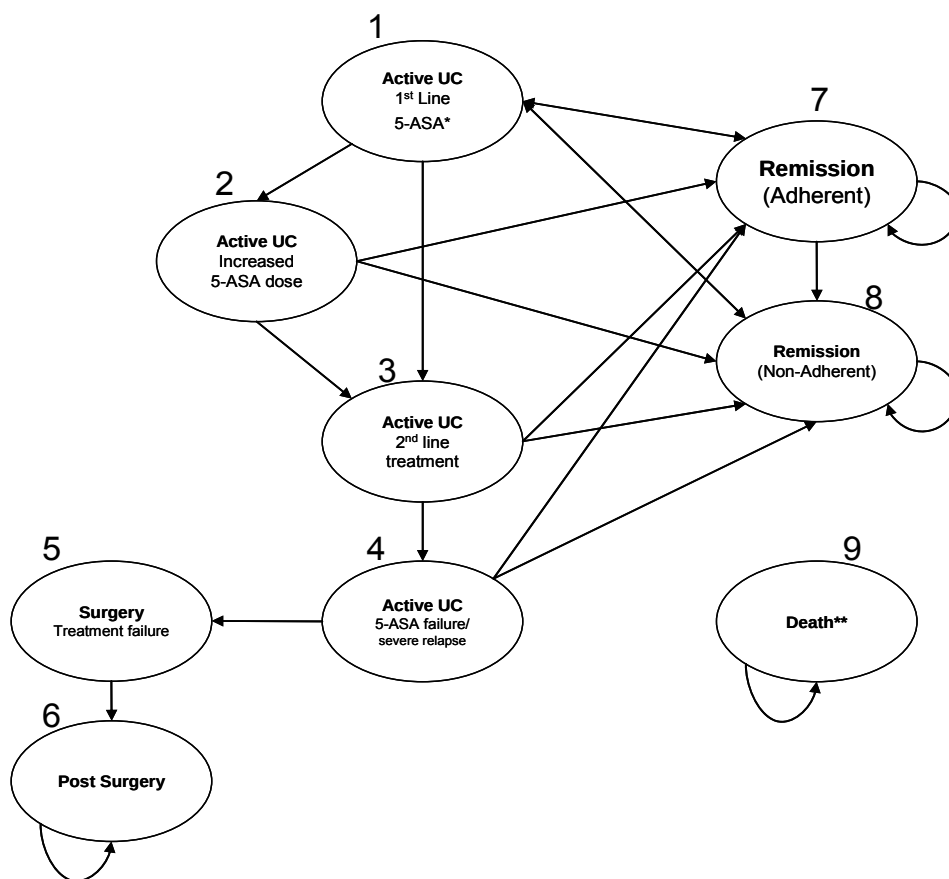
Det er en *kostnad* knyttet til hver helsetilstand. Disse kostnadene er hentet fra Statens legemiddelverks prisdatabase og Helsedirektoratets retningslinjer om innsatsstyrt finansiering. Kostnadstallene er basert på norske og internasjonale studier om ulcerøs kolitt, samt rådføring med kliniske eksperter.

5.1.3 Referansealternativ

Sammenlikningsalternativet benyttet i analysen er Asacol 800 mg x 3 /dag. Refusjonssøker argumenterer for at Asacol er det mest brukte mesalazinpreparatet på markedet med en markedsandel på 51 %. Asacol likner også mest på Mezavant i måten substansen frisettes i tarmen. Mezavant og Asacol frisettes hovedsakelig i tykktarmen mens Pentasa og Mesasal frisettes i tynntarmen. Både Asacol og Mezavant finnes i tablettform, men hovedforskjellen er ulik farmasøytisk formulering (depotablett vs. MMX formulering) og tablettstyrke. Døgndose med Mezavant skal tas en gang i døgnet, mens den må fordeles på 2 til 3 doseringer med Asacol. Legemiddelverket har vurdert valg av Asacol som sammenlikningsalternativet for å være rimelig.

5.1.4 Helsetilstander og beskrivelse av disse

Pasientene kan befinne seg i 9 ulike helsetilstander i modellen:



Kilde: Basert på figur fra refusjonssøknaden

1. Pasientene entrer modellen med aktive symptomer på ulcerøs kolitt, hvor alle behøver førstelinjebehandling for nylig diagnostisert mild til moderat ulcerøs kolitt. Førstelinjebehandlingen er enten Mezavant 2,4 g/dag eller Asacol 2,4 g/dag. Etter 8 uker

responderte 40,2 % av Mezavantgruppen og 32,6 % av Asacolgruppen (responsrate fra SPD476-302 studien).

2. Pasienter som ikke responderte etter 8 uker, går over til syklus to med førstelinjehbehandling (økt dose), eller går til andrelinjehbehandling. Pasientene som øker dosen får Mezavant 4,8 g/dag. Den økte dosen vil videre indusere flere pasienter til remisjon. Alle pasientene i 303-studien ble behandlet med Mezavant selv om de ble behandlet med Asacol i 302-studien. Det finnes ikke data om responsraten for pasienter som ikke oppnår remisjon etter første 8 ukers periode. Refusjonssøker antar derfor at responsraten med økt dose er den samme for Asacol som for Mezavant (50 %). Økt dose og utvidet behandlingsperiode vil indusere flere pasienter til remisjon, responderingsraten for Mezavant er 61,5 % og 61,0 % for Asacol.
3. Andrelinjehbehandling er oral kortikosteroid (40 g Prednisolon, som reduseres med 5 mg i uken) som blir lagt til behandling med enten Asacol eller Mezavant. Refusjonssøker refererer til Lennard-Jones med medarbeidere som i 1960 gjennomførte en undersøkelse av blant annet oral prednison og salazopyrin [10]. På bakgrunn av dette antar refusjonssøker at 68 prosent oppnår remisjon per syklus. Denne andelen er bekreftet som sannsynlig av en norsk lege (Bjørn Monum). Pasientene som blir bra går til remisjon, de som ikke blir bra går til neste steg som er alvorlig skade/ tilbakefall.
4. Alvorlig tilbakefall. Behandling med 5-ASA har feilet og pasienten trenger innleggelse i sykehus for å få intravenøs behandling (sjelden kortere enn 7 dager), refusjonssøker antar at ca. 25,8 % av disse vil ha behov for operasjon [11].
5. Operasjon. I modellen innebærer operasjon fjerning av tykktarmen (colectomi) eller fjerning av bukspyttkjertelen (panproctocolectomi) med enten en ileostomi eller ileoanal anastomose. Refusjonssøker antar at pasienter som har behov for operasjon har samme nytteverdier og kostnader som pasienter i første- og andrelinjehbehandling, men vil i tillegg ha økte kostnader knyttet til operasjonen. Hvis pasientene overlever og er friske fra symptomer, beveger de seg til syklus 6.
6. Post operasjon. De som ikke dør etter operasjon forblir i denne syklusen resten av perioden.
7. Død. Pasienter som mottar første- og andrelinjehbehandling har en sannsynlighet for å dø på 0,36 %, mens pasienter som går gjennom operasjon har 2,1 % sannsynlighet for å dø.
8. Remisjon (ved behandlingsetterlevelse). De bruker her 3 doser med Asacol. Dette vil være av betydning siden behandlingsetterlevelseshraten synker med hyppigere dosering. Refusjonssøker argumenterer for at dette er mest vanlig dosering i følge de britiske retningslinjene.
9. Remisjon (ved ikke behandlingsetterlevelse).

5.1.5 Nytteverdier

Refusjonssøker argumenterer for at det er begrenset litteratur når det gjelder nytteverdier for pasienter med ulcerøs kolitt. Bodger og medarbeidere utredet nytteverdier for ulcerøs kolitt i en upublisert studie for hver helsetilstand basert på to uavhengige studier fra universitetssykehuset Aintree i Liverpool [9]. EuroQol (EQ-5D) er brukt for å måle nytteverdier. I følge refusjonssøker ville alternativet vært å bruke nytteverdier fra en annen

inflammatorisk tarmsykdom som en tilnærming for å estimere nytteverdier for ulcerøs kolitt. Legemiddelverket anser antagelsene som rimelig, og har ikke funnet bedre sett av nytteverdier enn det refusjonssøker refererer til.

Nytteverdier for hver modellerte helsetilstand	
Helsetilstand	Nytteverdier fra Bodger og medarbeidere
1. Aktiv ulcerøs kolitt – førstelinje	0,589
2. Aktiv ulcerøs kolitt – førstelinje- økt 5-ASA dose	0,589
3. Aktiv ulcerøs kolitt – andrelinjebehandling	0,589
4. Aktiv ulcerøs kolitt – 5ASA mislykket/alvorlig tilbakefall	0,317
5. Operasjon	0,317
6. Post operasjon	0,845
7. Remisjon (behandlingsetterlevelse)	0,845
8. Remisjon (ikke behandlingsetterlevelse)	0,845

Kilde: Basert på tabell fra refusjonssøknaden

5.1.6 Overgangssannsynligheter

Pasientene kan bevege seg mellom de ulike helsetilstandene i modellen.

Overgangssannsynlighetene sier noe om sannsynlighetene for å bevege seg fra en tilstand til en annen. Pasientene er i tilstanden i åtte uker og beveger seg som beskrevet over i avsnitt 5.1.3. Sannsynlighetene for overgangene mellom de ulike helsetilstandene er hentet fra kliniske studier og litteratur, presisert nærmere under tabellen.

Mezavant XL (2.4g)

From	To:									
	Active UC - 1st line	Active UC - 1st line added dose	Active UC - 2nd line	Active UC - Failed	Active UC - Surgery	Post Surgery	Remission - Adherent	Remission - Non-adherent	Colorectal cancer	Death
Active UC - 1st line		29.750%	29.750%				17.010%	23.490%	0.001%	0.021%
Active UC - 1st line added dose			38.500%				25.830%	36.670%	0.001%	0.021%
Active UC - 2nd line				32.000%			28.560%	39.440%	0.001%	0.021%
Active UC - Failed					0.258		31.164%	43.036%	0.001%	0.021%
Active UC - Surgery						97.900%			0.001%	0.021%
Active UC - Post Surgery						100.000%			0.001%	0.021%
Remission - Adherent	2.108%						94.006%	3.886%	0.001%	0.021%
Remission - Non-adherent	14.893%							85.107%	0.001%	0.021%
Colorectal cancer									100.000%	0.021%
Death										100.000%

Asacol (2.4g)

From	To:									
	Active UC - 1st line	Active UC - 1st line added dose	Active UC - 2nd line	Active UC - Failed	Active UC - Surgery	Post Surgery	Remission - Adherent	Remission - Non-adherent	Colorectal cancer	Death
Active UC - 1st line		33.700%	33.700%				12.714%	19.886%	0.001%	0.021%
Active UC - 1st line added dose			39.000%				23.790%	37.210%	0.001%	0.021%
Active UC - 2nd line				32.000%			26.620%	41.480%	0.001%	0.021%
Active UC - Failed					0.258		28.838%	45.262%	0.001%	0.021%
Active UC - Surgery						97.900%			0.001%	0.021%
Active UC - Post Surgery						100.000%			0.001%	0.021%
Remission - Adherent	2.108%						94.006%	3.886%	0.001%	0.021%
Remission - Non-adherent	14.893%							85.107%	0.001%	0.021%
Colorectal cancer									100.000%	0.021%
Death										100.000%

Forklaring		Referanse
1	For Mezavant XL (2.4g) $17,010 \% + 23,490 \% = 40,5 \%$, og for Asacol (2.4g) $12,714 \% + 19,886 \% = 32,6 \%$. Denne andelen viser hvor mange som oppnår remisjon etter 8 ukers behandling med enten Mezavant eller Asacol 2,4 g døgndose.	[12]
2	Her har refusjonssøker gått ut fra at halvparten av de pasientene som ikke responderer på behandling etter 8 uker får førstelinje behandling med forhøyet dose, mens resterende får andrelinje behandling. Det er derfor antatt i modellen at 50 % av de som ikke er i tilstanden	[11]

	remission– adherent og remission– non adherent får forhøyet dose, både for Mezavant og for Asacol.	
3	Audit, U.I., National Results for the Organisation & Process of IBD Care in the UK Prepared by The UK IBD Audit Steering Group 2008. 2006.	[11]
4	Adherence rate for Mezavant er 42 %. Går man inn på adherence rate calculations under relapses i modellen vi man finne at andelen som holder seg i remisjon med en dosering daglig er estimert ved hjelp av en andregrads polynom regresjon. Tilsvarende ser man at andelen som holder seg i remisjon med 2 doseringer daglig er 0,39.	[13]
5	Det finnes ikke sammenlignbare tall på remisjonsrate med forhøyet dose 4,8/g to ganger daglig for Mezavant og Asacol. Refusjonssøker har derfor valgt å benytte remisjonsraten for pasienter som etter 8 ukers første linje behandling får forlenget behandling med 2,4 g daglig med Mezavant (61,5 %) og Asacol (61 %).	[14]
6	$28,560 \% + 39,440 \% = 68 \%$ for Mezavant og for Asacol $26,520 \% + 41,480 \% = 68 \%$.	[10]

5.2 Studiens kostnadsperspektiv

Analysen tar et samfunnsperspektiv i base case, det vil si at det inkluderes alle gevinster og kostnader som tilfaller samfunnet som helhet. *Legemiddelverket mener det er et noe begrenset samfunnsperspektiv grunnet inklusjon av merverdiavgift på legemidlene, noe som bør være utelatt når en snakker om et samfunnsperspektiv. Legemiddelverket utførte en analyse i den vedlagte helseøkonomiske modellen der det viser seg at dersom merverdiavgift på legemidlene blir ekskludert fremstår Mezavant som mer kostnadseffektivt enn når merverdiavgift er inkludert.*

5.3 Kostnader

5.3.1 Direkte kostnader

Direkte kostnader som er inkludert i analysen, er legemiddelkostnader og ikke-medikamentelle kostnader (som konsultasjon hos allmennlege, oppfølgingstime, sykehusinnleggelse og operasjon).

Sak	NOK/Antall	Kilde <i>Basert på tabell fra refusjonssøknaden</i>
Andel innlagte pasienter som behøver operasjon	0,258	
Asacol- kostnader per tablett (400 mg AUP)	4,38 NOK	Statens legemiddelverks prisliste
Mezavant XL – kostnader per tablett (1200 mg AUP)	15,06 NOK	Statens legemiddelverks prisliste
Kostnader for første legetime	4724,00 NOK	[15]
Kostnader for oppfølgingstime	2013,00 NOK	[15]

Antall legetimer per 6 mnd for pasienter i remisjon	0,50	*
Antall legetimer på 4 uker ved førstelinjebehandling (økt dose)	2,00	*
Antall legetimer på 4 uker ved førstelinjebehandling	1,00	*
Antall legetimer på 4 uker ved andrelinjebehandling	2,00	*
Prednisolon – kostnader per dag (40 mg)	3,61 NOK	Statens legemiddelverks prisliste
Innleggelse	73592 NOK	[16]
Operasjon	134888 NOK	[16]
Årlig kostnad ved behandling av tarmkreft (incidence patients).	184229 NOK	[17, 18], [19]
Årlig kostnad ved behandling av tarmkreft (prevalent patients)	45550 NOK	[20]

* forbrukte resurser ble i følge refusjonssøker anslått ved hjelp at et "Expert consensus" møte som ble holdt i desember 2008.

Kostnader brutt ned etter type

Under er kostnadene delt opp for Mezavant og Asacol basert på år til år kostnader for nye pasienter (år 1). Som vist er totale kostnader for Asacol høyere enn for Mezavant.

Kostnader	Mezavant	Asacol
Legemiddelkostnad	9 072,40 NOK	7 943,53 NOK
Steroid kostnader	54,61 NOK	61,88 NOK
Kostnader knyttet til sykehusinnleggelse	10 568,26 NOK	11 949,12 NOK
Operasjonskostnader	4 713,14 NOK	5 334,15 NOK
Kostnader ved poliklinisk behandling	10 956,74 NOK	11 219,14 NOK
Kostnader forbundet med fravær fra jobb	23 634,19 NOK	25 147,41 NOK
Andre kostnader	58,97 NOK	58,19 NOK
Totalt	59 058,31 NOK	61 713,42 NOK

Kilde: Basert på tall fra Excel modell tilsendt legemiddelverket

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnader per dags dose (AUP)	
Mezavant (2,4 g/dag)	30,14 NOK
Asacol (2,4 g/dag)	27,67 NOK

Kilde: Legemiddelverket (basert på priser fra Legemiddelverkets database)

Kostnadene for Mezavant er 8,2 % høyere enn for Asacol.

Kostnader vektet i prosent av totale kostnader

Under er kostnadene vektet i prosent av totale kostnader for legemiddelet. Vektene er relativt like for de to legemidlene. Legemiddelkostnaden for Mezavant er 3,39 % høyere enn for Asacol, ellers er kostnadene forbundet med Mezavant stort sett lavere i de andre postene eller like.

Kostnader	Mezavant	Asacol	Differanse
Legemiddelkostnader	22,31 %	18,92 %	3,39 %
Steroid kostnader	0,08 %	0,09 %	-0,01 %
Kostnader knyttet til sykehusinnleggelse	15,89 %	17,61 %	-1,72 %
Operasjonskostnader	7,28 %	8,07 %	-0,79 %
Kostnader ved poliklinisk behandling	17,61 %	17,51 %	0,1 %
Kostnader forbundet med fravær fra jobb	36,43 %	37,71 %	-1,08 %
Andre kostnader	0,09 %	0,09 %	0 %

Kilde: Legemiddelverket (basert på tall fra ovenfor)

5.3.2 Indirekte kostnader

Produktivitetstap har blitt estimert gjennom metoden "human capital approach" som ser på bruttoinntekt til en person som et mål for hvor mye en person produserer. Ved å måle nåverdien av hvor mye personen produserer om han returnerer til jobb forsøker man å estimere hvor mye samfunnet tjener på behandling. Kostnader for en tapt arbeidsdag er kalkulert ved å ta gjennomsnittelige arbeidskostnader per arbeider per dag [21]. Dette var 250 NOK per time i 2004, som ved 3 % årlig inflasjon tilsvarer 289 NOK i 2009.

Sak	£	NOK	Kilde
Kostnader for en tapt arbeidsdag (8 timer)	224,10	2315	[21]

5.3.3 Legemiddelets kostnadseffektivitet

I tabellen nedenfor fra refusjonssøknaden er det beregnet vunne kvalitetsjusterte leveår for begge intervensjonene. Resultatene viser kostnadseffektiviteten i base case med fem års oppfølging, 3 % diskontering av kostnader og effekt, behandlingsetterlevelse og kostnader forbundet med tapte arbeidsdager. Forskjellene i QALY mellom behandlingsalternativene over 5 år er relativt små.

Intervensjon	Kostnader	Vunne QALY	Marginale kostnader	Marginale QALY	Kostnad per QALY
Mezavant (2,4g)	153 780	3,459	-5 238	0,0182476	Dominant
Asacol (2,4g)	159 017	3,441			

Søkers analyser indikerer at Mezavant er dominant i forhold til Asacol i base case. Det vil si at kostnadene er lavere og effekten høyere for Mezavant i forhold til Asacol.

Legemiddelverket mener det er knyttet stor usikkerhet til kostnadseffektiviteten refusjonssøker indikerer for Mezavant. Legemiddelverket mener allikevel at det er grunnlag for å tro at Mezavant er likestilt med Asacol. Mezavant har en liten positiv effekt, og dersom man

konserverativt antar at det ikke finnes noen besparelser knyttet til behandling med Mezavant, og kun ser på legemiddelkostnaden vil denne økningen (8,2 %) kunne forsvares med den lille positive QALY gevinsten. Det er grunner til å tro at det vil være bedre for pasienten å ta Mezavant en gang daglig, enn et tilsvarende legemiddel flere ganger daglig. Selv om det er knyttet store usikkerheter til kostnadseffektiviteten til Mezavant mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at Mezavant er en like kostnadseffektiv behandling som Asacol.

5.4 Sensitivitetsanalyse

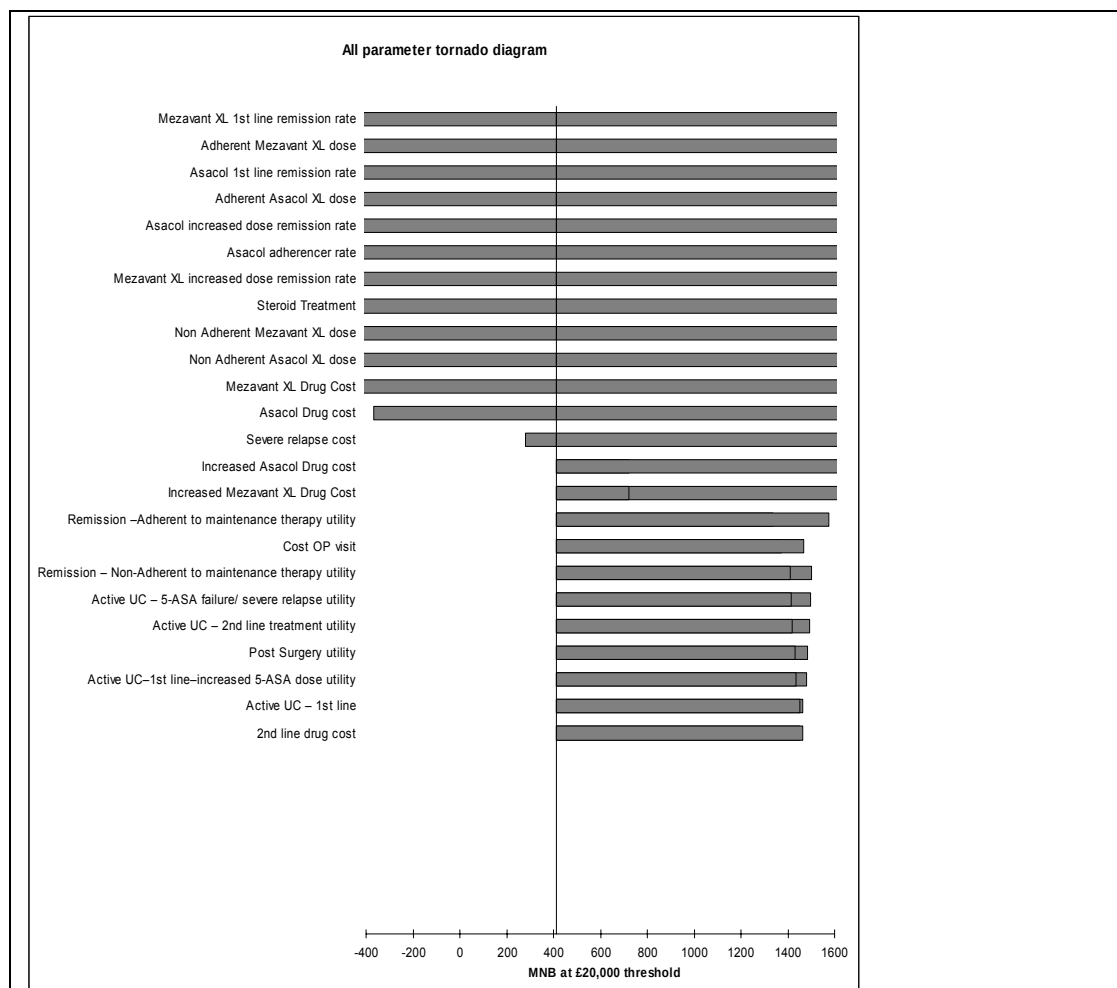
5.4.1 Enveis sensitivitetsanalyse

Diskontering

Analysens base case er på fem år. Kostnader og QALY diskonteres med 0 %, 3 % og 5 %. Analysene viser at kostnaden per QALY holder seg stabil ved ulike diskonteringer.

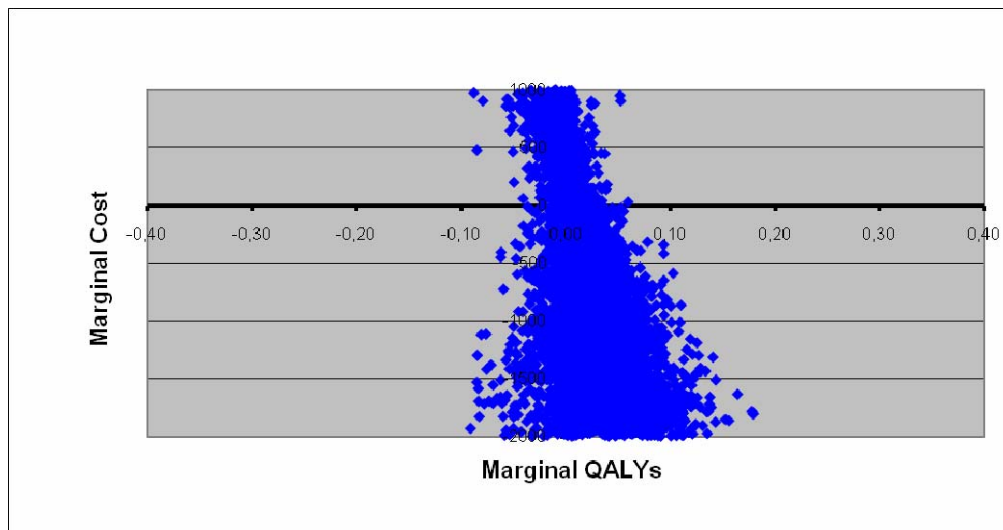
Ettersom det alltid vil være en viss usikkerhet i parameterne har refusjonssøker gjennomført enveis sensitivitetsanalyse. I sensitivitetsanalysen vist i form av tornadodiagrammet er det brukt skalaen Net Monetary Benefit (NMB). Til forskjell fra IKER, som er den inkrementelle kostnad-effekt-ratio (merkostnader delt på mereffekt) gjør NMB det lettere å plassere en pengeverdi på klinisk forbedring. Denne valueringen er utført ved å tildele en pengeverdi til en enhet av effektiviteten og multiplisere det med netto antall enheter oppnådd effektivitet. Pengeverdien som er satt på enheten av effektiviteten representerer det høyeste beløp som samfunnet vil være villig til å betale for den inkrementelle forbedring av resultatet. En positiv NMB innebærer at merkostnadene for en ny intervensjon er mindre enn verdien av den ekstra fordelen som oppnås, mens en negativ NMB innebærer at merkostnadene er høyere enn verdien av fordelen som oppnås.

Sensitivitetsanalysene viser at de variablene som hadde størst innflytelse på resultatet var: Mezavant XL førstelinje remisjonsrate, Asacol førstelinje remisjonsrate, behandlingsetterlevelse Mezavant XL dose, Asacol økt dose remisjonsrate og behandlingsetterlevelse Asacol XL dose (se tornadodiagram under). Det ser ikke ut til å påvirke kostnadseffektiviteten til Mezavant i forhold til Asacol i stor grad.



5.4.2 Probabilistisk sensitivitetsanalyse

Gjennom en probabilistisk sensitivitetsanalyse hvor 10 000 iterasjoner er foretatt ser vi at det er 67,6 % sannsynlig for at Mezavant er dominant i forhold til Asacol, og at det er 79,2 % sannsynlig at Mezavant er kostnadseffektiv med en terskelverdi på 206 600 NOK.



5.5 Budsjettmessige konsekvenser

Budsjettanalysen i søknaden viste at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for mesalazin (Mezavant) ville lede til en utgiftsvekst for folketrygden på 1 873 436 NOK, noe som vil si at legemiddelet ikke overstiger fem millioner etter fem år (bagatellgrensen).

I den opprinnelige søknaden antok refusjonssøker at Mezavant kun kom til å fortrenge Asacol av alle mesalazin preparater. Legemiddelverket ønsket begrunnelse for dette da det kan tenkes at Mezavant også kunne fortrenge både Pentasa og Salazopyrin. Når det gjelder Pentasa er refusjonsberettiget bruk: "ulcerøs kolitt og Crohns sykdom hos pasienter som ikke tåler eller av andre grunner ikke kan bruke Salazopyrin". Salazopyrin er et legemiddel som stort sett brukt i oppstartsfasen og antas ikke å være en stor konkurrent i vedlikeholdsfasen. Pentasa kan potensielt ta over noe av markedet fra Asacol siden dette er et nyere preparat. Legemiddelverket har forhørt seg med klinisk ekspert (Bjørn Monum) som støttet denne argumentasjonen. Refusjonssøker har lagt ved en ny analyse hvor flere 5-ASA preparater var inkludert, og utgiftsveksten ovenfor er basert på disse nye beregningene.

Refusjonssøker har antatt en markedsandel på 7,5 % for Mezavant i år 5. Legemiddelverket har konferert med klinisk ekspert (Bjørn Monum) som kunne bekrefte at det er sannsynlig at markedsandelen av Mezavant vil ligge i underkant av 10 %. Legemiddelverket har utført scenarioanalyser, og markedsandelen for Mezavant må øke kraftig over 10 % før det kan få konsekvenser for bagatellgrensen.

6 DISKUSJON

Legemiddelverket har i dette kapittelet valgt å fokusere på de momentene som har størst betydning for utfallet av vår behandling av søknaden. Konklusjonen er basert på refusjonssøkers samlede dokumentasjon.

6.1 Effektdata

6.1.1 Generelt – klinisk effekt

Mezavant har vist bedre effekt enn placebo i behandling av ulcerøs kolitt for å oppnå remisjon og klinisk bedring. Dette er vist i to randomiserte kontrollerte studier.

6.1.2 Effektdata som inngår i analysen

Pasientene inkludert i analysen gjenspeiler pasientpopulasjonen det søkes refusjon for. Dokumentasjonsgrunnlaget synes å representere det som til nå er publisert på området. Effektdokumentasjon for komparatoren Asacol er hentet fra studie 302 hvor Asacol var gitt i parallell arm, men ikke som komparator. Resultatene bygger på usikre data og ideelt sett bør dokumentasjon for effekt av Asacol hentes fra andre randomiserte placebokontrollerte studier med Asacol som aktiv behandling. På den andre siden ønsker Legemiddelverket at det helst brukes studier med direkte sammenligning av aktive komponenter for å vise forskjellen i klinisk effekt isteden for indirekte sammenligninger av ulike efficacy studier med placebo.

Det synes at forskjeller i klinisk effekt ved 8 ukers behandling er små. Studie 302 hadde ikke nok styrke til å dokumentere forskjellen i klinisk effekt mellom Mezavant og Asacol. Likevel oppfattes studiene til å være av tilfredsstillende kvalitet for å kunne benyttes som grunnlag for analysene i mangel på studier med direkte sammenligning.

6.2 Behandlingsetterlevelse

Behandlingsetterlevelse er viktig for resultatene i analysen. Flere studier har vist at behandlingsetterlevelse påvirkes av administrasjonsform og hyppighet av doseringen og at forenklet dosering øker etterlevelse. Det er også dokumentert at mangelfull behandlingsetterlevelse medfører flere tilbakefall av akutt ulcerøs kolitt.

Mezavant er det mest potente legemidlet med mesalazin på markedet (1,2 g/ tablett) og ønsket dosering kan oppnås ved inntak av 1-4 tabletter gitt som engangsdose. Med Asacol må pasienten ta opptil 6 tabletter fordelt på 2-3 doser for å oppnå samme døgndose. Forventet positiv effekt på etterlevelse og kliniske utfall, som følge av forenklet dosering, bygger imidlertid på en antagelse som foreløpig ikke er dokumentert. Ingen av de vedlagte studiene var designet for å vise eventuelle forskjeller i etterlevelse mellom Asacol og Mezavant (mangler styrke). Vi vet derfor ikke med stor grad av sikkerhet om det er forskjell i etterlevelse ved overgangen i dosering fra 2 ganger daglig til 1 gang daglig. *Legemiddelverket mener at det er rimelig å anta at enklere dosering (færre tabletter og bare en dose daglig) kan bidra til bedre behandlingsetterlevelse i denne pasientgruppen, men effektstørrelsen er usikker.*

Det er sannsynlig at nydiagnostiserte pasienter, som responderer på mesalazin, i større grad blir satt på Mezavant på grunn av enklere doseringsregime. Det er usikkert i hvilken grad velregulerte pasienter som allerede står på andre mesalazin-produkter vil bytte til Mezavant

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> For indusering av klinisk og endoskopisk remisjon hos pasienter med mild til moderat aktiv ulcerøs kolitt. For opprettholdelse av remisjonen.					
<u>Refusjonskoder:</u>					
		ICPC			ICD
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst
D94	Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt			K51	Ulcerøs kolitt
<u>Vilkår: Ingen spesifiserte vilkår</u>					

Statens legemiddelverk, 19-10-2009

Kristin Svanqvist
seksjonssjef

Krystyna Hviding
seniorrådgiver

Silje Hobbel
forsker

8 REFERANSER

1. *Norsk elektronisk legehåndbok*. 2009.
2. Moum, B.V., MH;Ekbom,A et al, *Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of Southeastern Norway, 1990–93*. Scand J Gastroenterol 1996, 1996. **31**: p. 362–66.
3. Moum, B., *Ulcerøs kolitt, Crohns sykdom og 5-aminosalisylsyreforbindelse*. Tidsskr Nor Lægerforen, 2003. **18**: p. 2565-7.
4. Carter, M.J., A.J. Lobo, and S.P. Travis, *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults*. Gut, 2004. **53 Suppl 5**: p. V1-16.
5. Langholtz E, M.P., Davidsen M, Binder V., *Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years*. . Gastroenterology, 1994. **107**: p. 3-11.
6. Kane SV, H.D., Aiknes JE, Hanauer SB., *Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis*. Am J Med 2003. **114**: p. 39-43.
7. Kane, S., *Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. **23**: p. 577-83.
8. Higgins PDR, R.D., Kaulacki K, Schoenfield PS, Kane SV, *Systematic review: impact of non-adherence to 5-aminosalicylic acid products on the frequency and cost of ulcerative colitis flares*. Aliment Pharmacol Ther, 2009. **29**: p. 247-257.
9. Bodger, K.B., A;Lucas, C, *Health State Utilities In Ulcerative Colitis*. 2008.
10. Lennard-Jones, J.L., AJ; Newell, AC; Wilson, CW; Jones, F.A, *An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis*. Gut 1960;1:217-22, 1960.
11. Audit, U.I., *National Results for the Organisation & Process of IBD Care in the UK Prepared by The UK IBD Audit Steering Group 2008*. 2006.
12. Kamm, M.L., GR;Sandborn,WJ;Sreiber,S;Lees,K;Barrett,K;et al., *Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis*. Gut, 2008. **57**: p. 893-902.
13. Keane, S.C., RD;Aikens,J;Hanauer,S, *Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**: p. 2929-33.
14. Kamm, M.L., GR;Sandborn,WJ;Sreiber,S;Lees,K;Barrett,K;Joseph,R, *Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis*., D.o.M. Vincent's Hospital, University of Melbourne, Editor. 2008: Melbourne, Australia

15. Odes, S.V., H.;Frigel, M.;Wolters, F.;Moum, B.;Vatn, M.;et al. , *Clinical-Alimentary Tract. Cost Analysis and Cost Determinants in a European Inflammatory Bowel Disease Inception Cohort With 10 Years of Follow-up Evaluation*. Gastroenterology, 2006. **131**: p. 719-72.
16. Helsedirektoratet, *Innsatsstyrt Finansiering 2009 (ISF)*. 2009.
17. Aas, E., *The effect of screening on treatment cost: The case of colorectal cancer*. 2008.
18. Onkologisk;nettverk. *Kreft i tykktarm/endetarm*. 2009 [cited; Available from: <http://www.oncolex.no/Tykktarm/PasientInfo/Strbeh%20av%20ca%20recti.aspx?lg=patientinfo>].
19. Kreftforeningen. *Strålebehandling*. 2009 [cited; Available from: http://www.kreftforeningen.no/om_kreft/behandlingsformer/straalebehandling/str_lebehandling_2446].
20. landsting, S.I. *Price list SLL*. 2008 [cited; Available from: http://extern.bkv.sll.se/samv.sthlm-gotland/Prislistor/2008/bil1_NordDRG08.xls].
21. Statistisk sentralbyrå, S. *Gjennomsnittlige arbeidskraftskostnader per årsverk 2004*. 2004 [cited; Available from: http://statbank.ssb.no/statistikkbanken/Default_FR.asp?PXSid=0&nvl=true&PLanguage=0&tilside=selecttable/hovedtabellHjem.asp&KortnavnWeb=arbkost].