



Refusjonsrapport

Naproksen/esomeprazol (Vimovo)
til behandling av artrose, reumatoid
artritt og ankyloserende spondylitt.

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

05-10-2011
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 Naproksen/esomeprazol (Vimovo) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Symptomatisk behandling av osteoartritt, revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt, hos pasienter med risiko for å utvikle gastriske sår og/eller duodenalsår assosiert med bruk av ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAID), og der behandling med lavere doser med naproksen eller andre NSAID ikke antas å være tilstrekkelig.

Bakgrunn:

Vimovo er en ny kombinasjonstablett som inneholder et NSAID og en protonpumpehemmer (PPI), henholdsvis naproksen og esomeprazol. Esomeprazol er inkludert i tablettens sammensetning for å redusere forekomst av gastrointestinale bivirkninger fra naproksen. Resultatene fra to randomiserte, kontrollerte kliniske studier viser at insidensen av gastrointestinale bivirkninger er signifikant lavere ved behandling med Vimovo sammenlignet med enterodrasjert naproksen. Naproksen ser ut til å ha lavere risiko for kardiovaskulære bivirkninger enn andre NSAID.

Søker har gjort en nytte-kostnadsanalyse som i stor grad er basert på en Markov-modell brukt av NICE for å vurdere kostnadseffektiviteten av NSAID og COX-2 hemmere, med og uten PPI, i behandlingen av artrose. Refusjonssøkers analyse viser at Vimovo er kostnadseffektivt sammenlignet med NSAID i monoterapi (naproksen, ibuprofen, diklofenak) og de samme NSAID + PPI i løs kombinasjon, samt Arthrotec (diklofenak + misoprostol) hos pasienter med risiko for gastrointestinale bivirkninger. Sensitivitetsanalyser viser at resultatene er stabile.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at naproksen/esomeprazol (Vimovo) innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 1. november 2011 med følgende refusjonsinformasjon:

Refusjonsberettiget bruk: Alvorlig og symptomgivende hofte- eller kneleddsartrose. Revmatoid artritt. Ankyloserende spondylitt. Kroniske, sterke smerter med betydelig redusert livskvalitet og funksjonsevne. Palliativ behandling i livets slutfase. Kun til pasienter med risiko for å utvikle gastriske sår og/eller duodenalsår assosiert med bruk av ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAID), og der behandling med lavere doser med naproksen eller andre NSAID ikke antas å være tilstrekkelig.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
-71	Kroniske, sterke smerter	111	-71	Kroniske, sterke smerter	111
-90	Palliativ behandling i livets slutfase	136	-90	Palliativ behandling i livets slutfase	136
L88	Reumatoid artritt/reumatisk sykdom	-	M05	Seropositiv reumatoid artritt	-
L89	Hofteleddsartrose	-	M06	Annen reumatoid artritt	-
L90	Kneleddsartrose	-	M15	Polyartrose	-
L91	Polyartrose INA	-	M16	Hofteleddsartrose	-
			M17	Kneleddsartrose	-
			M45	Ankyloserende spondylitt	-
			M46.1	Sarkoiliitt, ikke klassifisert annet sted	-
			M46.8	Andre spesifiserte inflammatoriske lidelser i ryggspylen	-

Vilkår:

- 111 Smerteanalyse skal være utført, og dokumenteres i journal. Det skal brukes et validert verktøy for diagnostikk, vurdering av smertegrad og evaluering av effekt av legemiddeltiltak.
- 136 Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.

**INNHOLDSFORTEGNELSE**

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLØGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 INFLAMMATORISK REVMATISK SYKDOM OG ARTROSE.....	7
1.1.1 <i>Artrose</i>	7
1.1.2 <i>Revmatoid artritt</i>	7
1.1.3 <i>Ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom)</i>	7
1.2 BEHANDLING.....	8
1.2.1 <i>Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID)</i>	8
1.2.2 <i>Behandling med naproksen/esomeprazol (Vimovo)</i>	9
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR NAPROKSEN/ESOMEPRAZOL(VIMOVO) 10	
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	10
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	11
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	11
2.2.2 <i>Oppsummering</i>	12
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV NAPROKSEN/ESOMEPRAZOL (VIMOVO)	12
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	12
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	14
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	14
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	14
3.1.4 <i>Komparator</i>	14
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	15
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	17
3.2 RESULTATER	18
3.2.1 <i>Effekt/helsenytte/QALYs</i>	18
3.2.2 <i>Kostnader</i>	18
3.2.3 <i>Kostnadseffektivitet</i>	18
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	19
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	21
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i>	21
3.4.2 <i>Modellstruktur</i>	22
3.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	22
3.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	23
3.4.5 <i>Resultater av analysen</i>	23
3.4.6 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	23
3.5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	24
3.6 OPPSUMMERING	24
4 DISKUSJON	25
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	25
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	25
6 KONKLUSJON	29
REFERANSER	30

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: AstraZeneca AS

Preparat: Vimovo

Virkestoff: naproksen og esomeprazol

Indikasjon: Symptomatisk behandling av osteoartritt, revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt, hos pasienter med risiko for å utvikle gastriske sår og/eller duodenalsår assosiert med bruk av ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAID), og der behandling med lavere doser med naproksen eller andre NSAID ikke antas å være tilstrekkelig.

ATC-nr: M01AE52

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 14-03-2011

Saksbehandling startet: 21-03-2011

Opphold i saksbehandlingen: 18 dager

Vedtak fattet: 05-10-2011

Saksbehandlingstid: 180 dager



1 BAKGRUNN

1.1 Inflammatorisk revmatisk sykdom og artrose

Godkjent bruksområde for Vimovo er symptomatisk behandling av artrose, revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt.

1.1.1 Artrose

Artrose [1] er en degenerativ tilstand som innebærer at leddfunksjonen svikter. Symptomer og tegn på artrose varierer fra ledd til ledd, men domineres av smerter, hevelse og tap av bevegelighet og kraft. Plagene opptrer oftest i hånd, hofta og kne. Mekaniske forhold som overvekt og tungt fysisk arbeid forklarer noe av patogenesen, men ikke-mekaniske årsaksfaktorer har sannsynligvis også betydning. Diagnosen stilles ved anamnese, klinisk undersøkelse og røntgenundersøkelse. Graden av røntgenforandringer sier imidlertid lite om hvor mye plager pasienten har. Tilstanden er vanligst hos kvinner, og prevalensen øker med alderen. Forekomsten [2] av selvrappportert diagnostisert artrose i Ullensakerundersøkelsen var 12,8 %. Hofteartrose ble rapportert av 5,5 %, artrose i kne av 7,1 % og håndartrose av 4,3 %.

Alvorlig og symptomgivende hofta- og kneleddsartrose er inkludert i blåreseptordningen.

1.1.2 Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en kronisk inflammatorisk sykdom, ledsaget av smerte, hevelse og stivhet i ledd. Inflammasjonen angriper som oftest synovialhinner i leddkapsel og seneskjede, men kan også angripe bindevev i indre organer, for eksempel i hjerte og blodårer. Karakteristisk for sykdommen er symmetrisk leddbetennelse. Det begynner som regel i de små leddene i hendene og føttene, men etter hvert kan symptomene også komme fra større ledd. Generell tretthetsfølelse er vanlig. I tidlige faser av sykdommen vil grad av inflammasjon i vesentlig grad være bestemmende for leddsymptomer og funksjonsproblemer, i senere faser vil også ledd-destruksjoner være viktig. Det er påvist økt kardiovaskulær morbiditet og mortalitet ved revmatoid artritt. Prevalensen [3] av revmatoid artritt i befolkningen ligger på omkring 0,5 %, og det er flere kvinner enn menn som har denne sykdommen.

1.1.3 Ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom)

Ankyloserende spondylitt [4] er en inflammatorisk sykdom som fortrinnsvis angriper ledd i bekkenet, ryggen og brystkassen. Kjeveledd, skuldre, hofter og knær kan også angripes. Mange får betennelser i senefester. Hovedsymptomet er rygg smerter. Som regel varer smertene lengre enn tre måneder om gangen, og er kroniske og tilbakevendende. Typisk er smerten verst når man er i ro (f. eks. om natten) og bedre når man er i bevegelse. Andre

symptomer og komplikasjoner kan være tretthet og utmattelse, iridosyklitt (regnbuehinnebetennelse), tilstivning i ryggstøtten og brystkassen og hjertekomplikasjoner. Forekomsten av Bekhterevs sykdom [3] er antatt å ligge på mellom 0,1 % og ca.1 %, og det er flest menn som rammes. I en studie av befolkningen i Tromsø, fant man en punktprevalens på 0,4 %.

Legemiddelverket mener at alvorlig og symptomgivende hofte- og kneleddsartrose, reumatoid artritt og ankyloserende spondylitt tilfredsstiller legemiddelforskriftens krav til alvorlighet.

1.2 Behandling

Ved symptomatisk artrose [1] inkluderer tiltakskjeden informasjon, trening, vektreduksjon, hjelpemidler (støtteskinne, stikk) og analgetika. Hvis disse tiltakene ikke er tilstrekkelige, vurderes kirurgi med kunstig ledd. Vi mangler legemidler som bremser eller reverserer bruskegenerasjonen ved artrose. Medikamentell behandling handler derfor om symptomlindring. Aktuelle legemidler er paracetamol, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) og eventuelt opiat. NSAID har muligens litt bedre smertestillende effekt, men på grunn av mindre bivirkninger anbefales paracetamol først, med tillegg av NSAID når effekten av paracetamol (opptil 4 g daglig) er utilstrekkelig.

Ved revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt brukes NSAID, paracetamol og eventuelt glukokortikoider for å redusere smerter, stivhet og andre subjektive symptomer. Samtidig er tidlig igangsetting med sykdomsmodifiserende behandling viktig for å hindre eller bremse sykdomsutvikling. Denne gruppen omfatter konvensjonelle DMARD og biologiske legemidler.

Tilstandene er kroniske, og det er behov for gjentatt behandling over en langvarig periode. Legemiddelverket mener at legemiddelforskriftens krav til langvarighet er oppfylt.

1.2.1 Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID)

NSAID har antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk effekt. Ved revmatiske sykdommer har NSAID symptomdempende effekt, men ingen sykdomsmodifiserende virkning. Den viktigste virkningsmekanismen synes å være hemming av prostaglandinsyntesen via blokkering av enzymet syklooksigenase (COX). COX finnes i to former: COX-1, som er konstitutivt til stede i mange celler og vev, og COX-2, som indueres ved inflammasjon. Tradisjonelle NSAID hemmer både COX-1 og COX-2.

De ulike NSAID har lignende analgetisk og antiinflammatorisk effekt, men forskjellig bivirkningsprofil. Potensielt alvorlige gastrointestinale, kardiovaskulære og renale bivirkninger er knyttet til NSAID.



På grunn av mulige bivirkninger bør man tilstrebe intermitterende bruk i lavest mulig dose. Kontinuerlig langtidsbruk bør unngås.

Risikofaktorer for utvikling av NSAID-relaterte gastrointestinale komplikasjoner inkluderer høy alder, samtidig bruk av antikoagulanter, kortikosteroider, andre NSAID, inkludert lavdose acetylsalisylsyre, svekkende kardiovaskulær sykdom og en anamnese med gastrisk sår og/eller duodenalsår.

Risikoen for gastrointestinale bivirkninger kan reduseres ved å kombinere med en protonpumpehemmer eller misoprostol. Arthrotec er en fast kombinasjon av diklofenak og misoprostol.

NSAID gir noe økt risiko for hjerte- og karsykdom. Et review fra EMEA fra 2006 [5] konkluderer med at naproksen kan ha lavere risiko for kardiovaskulære bivirkninger ved langtidsbruk sammenlignet med andre NSAID som ibuprofen og diklofenak. Et nylig publisert systematisk review [6] bekrefter dette.

Tabell 1: Tall fra Reseptregisteret. NSAID ekspedert på resept i 2010, alle bruksområder.

Virkestoff	Antall brukere	Omsetning i DDD
diklofenak	480 819	18 245 182
ibuprofen	215 575	13 620 317
naproksen	58 325	5 392 442
piroksikam	51 607	3 031 907
diklofenak + misoprostol	29 220	2 216 953
etorikoksib	28 362	1 377 826
meloksikam	25 431	2 731 921
celekoksib	7 840	713 424
ketoprofen	7 475	1 638 080
deksibuprofen	1 025	36 198

Kilde: Reseptregisteret

1.2.2 Behandling med naproksen/esomeprazol (Vimovo)

Vimovo er en ny kombinasjonstablett som inneholder et NSAID og en protonpumpehemmer. Tabletten består av esomeprazol (20 mg) med øyeblikkelig frisetting og enterodrasjert naproksen (500 mg) med forsinket frisetting.

Esomeprazol er inkludert i tablettens sammensetningen for å redusere forekomst av gastrointestinale bivirkninger fra naproksen.

Vimovo er indisert for symptomatisk behandling av osteoartritt, revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt, hos pasienter med risiko for å utvikle NSAID-relaterte gastriske

sår og/eller duodenalsår, og der behandling med lavere doser med naproksen eller andre NSAID antas å ikke være tilstrekkelig.

Dosen er 1 tablett (500 mg/20 mg) to ganger daglig.

Ingen nye sikkerhetsfunn ble identifisert ved Vimovo-behandlingen i den totale studiepopulasjonen (n=1157) sammenlignet med de etablerte sikkerhetsprofilene til de enkelte virkestoffene naproksen og esomeprazol.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR NAPROKSEN/ESOMEPRAZOL (VIMOVO)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Vimovo er studert i fire fase III kliniske studier. I PN400-301 og PN400-302 er komparator enterodrasjert naproksen, og i PN400-307 og PN400-309 er komparator celekoksib.

Studie 301 og 302 [7]

Dette er to randomiserte, dobbeltblinde, aktivkontrollerte studier der Vimovo er sammenlignet med enterodrasjert naproksen 500 mg (uten esomeprazol eller andre PPI) to ganger daglig i løpet av en behandlingsperiode på 6 måneder. Totalt inkluderte de to studiene 854 pasienter. Primærendepunkt var kumulativ insidens av endoskopisk verifiserte gastriske sår. Deltakerne var i utgangspunktet utsatt for å utvikle NSAID-relaterte sår på grunn av alder (>50 år) eller tidligere historie med gastriske sår eller duodenalsår. Pasienter som testet positivt for H pylori, ble ekskludert fra disse studiene.

Resultatene (sammenslåtte data) [8] viser at insidensen av gastrointestinale bivirkninger er signifikant lavere ved behandling med Vimovo sammenlignet med enterodrasjert naproksen:

- Forekomsten av gastriske sår var 5,6 % for Vimovo og 23,7 % for naproksen.
- Forekomsten av duodenalsår var 0,7 % for Vimovo og 5,4 % for naproksen.
- Forekomsten av forhåndsspesifiserte NSAID-relaterte øvre gastrointestinale bivirkninger var 53,3 % for Vimovo og 70,4 % for naproksen.

- Pasienter som samtidig brukte lavdose aspirin (LDA) fikk delta. Subgruppeanalyser viste at hos brukere av LDA var forekomsten av gastroduodenalsår 4,0 % (95 % KI 1,1-10,0 %) for Vimovo (n=99) og 32,4 % (95 % KI 23,4-42,3 %) for naproksen (n=102).

- Hos eldre ≥ 60 år var forekomsten av gastroduodenalsår 3,3 % (95 % KI 1,3-6,7 %) for Vimovo (n=212) og 30,1 % (95 % KI 24,0-36,9 %) for naproksen (n=209).



- En signifikant lavere andel av pasientene som tok Vimovo, avbrøt studien på grunn av øvre gastrointestinale bivirkninger sammenlignet med pasienter som tok enterodrasjert naproksen alene, hhv. 4,0 % og 12,0 %.

Studie 307 og 309 [9]

Dette er to non-inferiority studier som sammenligner Vimovo og celekoksib hos pasienter ≥ 50 år med artrose i kneet. Studiene er randomiserte, dobbeltblindet, parallellgruppe, placebokontrollerte. Pasientene fikk Vimovo to ganger daglig, celekoksib 200 mg en gang daglig eller placebo i 12 uker. Effekt på smertelindring og funksjonsbedring sammenlignes ved bruk av WOMAC smerte- og funksjonssubskala og PGA-VAS.

I disse studiene viste Vimovo lignende smertereduksjon og funksjonsbedring, reduksjon i tid før smertelindring og reduksjon av avbrudd på grunn av bivirkninger, sammenlignet med celekoksib. Både Vimovo og celekoksib viste forbedring på WOMAC smerte (studie 307: hhv. -42.0 og -41.8; studie 309: hhv. -44.2 og -42.9), WOMAC funksjon (studie 307: hhv. -36.4 og -36.3; studie 309: -38.9 og -36.8), og PGA-VAS (studie 307: hhv. 21.2 og 21.6; studie 309: 29.0 og 25.6). Vimovo viste signifikant forbedring sammenlignet med placebo i begge studier ($p < 0.05$). Celekoksib viste signifikant forbedring sammenlignet med placebo i studie 307 ($p < 0.05$), men i studie 309 var forbedringen ikke signifikant.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Studiepopulasjonen i studie 301/302 omfatter pasienter med artrose, reumatoid artritt, ankyloserende spondylitt eller andre tilstander som krever langvarig NSAID-behandling, og som er utsatt for NSAID-relaterte sår på grunn av høy alder eller tidligere historie med mage- eller duodenalsår. Populasjonen sammenfaller med omsøkt pasientgruppe.

Intervensjon og komparator i forhold til klinisk praksis

I studie 301 og 302 er Vimovo sammenliknet med enterodrasjert naproksen. Dette er en relevant sammenligning for å evaluere i hvilken grad tillegg av PPI til NSAID-behandling beskytter mot gastrointestinale bivirkninger.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Primærendepunkt i studiene 301 og 302 er kumulativ insidens av endoskopisk verifiserte gastriske sår. Selv om bruk av endoskopisk verifisert gastroduodenalsår som

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

surrogatendepunkt for klinisk relevante gastrointestinale komplikasjoner er omdiskutert, indikerer resultatene en klinisk relevant effekt av Vimovo i å redusere insidensen av gastroduodenalsår sammenlignet med naproksen enterotabletter alene.

Studiene 307 og 309 måler effekt av Vimovo på smertelindring, og er av mindre betydning da de kun bekrefter kjent effekt av naproksen.

Resultatene fra Vimovo-studiene er ikke brukt i den legemiddeløkonomiske analysen.

2.2.2 Oppsummering

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 NAPROKSEN/ESOMEPRAZOL (VIMOVO)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Bruk av Vimovo gir 100 % etterlevelse i bruk av PPI samtidig med NSAID. Dette antas å gi færre bivirkninger enn når NSAID og PPI tas separat og etterlevelse i bruk av PPI er lavere. Søker nevner at overforbruk av PPI i perioder uten NSAID også er relevant i denne sammenhengen, og en studie av Sturkenboom [10] gjør det mulig å estimere overforbruket. Dette, mener søker, viser at dersom en tar hensyn til overforbruk av PPI vil Vimovo være dominant, dvs. både billigere og mer effektive enn naproksen og omeprazol i løs kombinasjon.

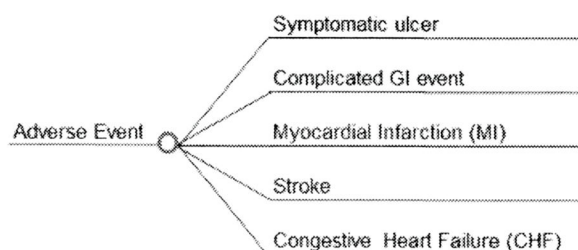
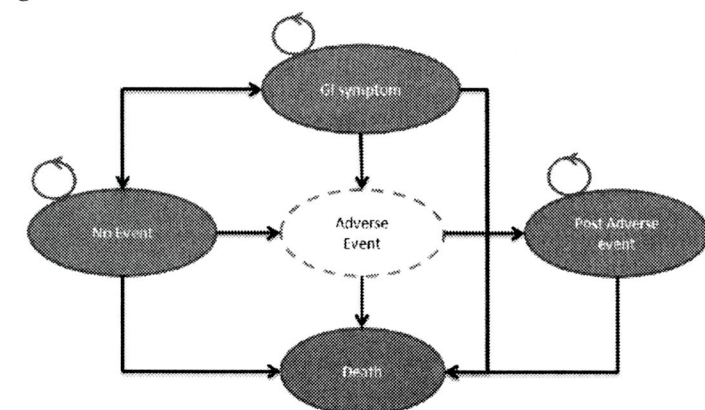
Søker har i tillegg undersøkt kostnadseffektiviteten i en nytte-kostnadsanalyse. Søker har estimert relevante kostnader og QALY og bruker en Markov-modell for å beregne IKER. Modellen søker benytter er i stor grad basert på en analyse brukt av NICE for å vurdere kostnadseffektiviteten til NSAID og COX-2-hemmere i behandlingen av artrose. Modellen er presentert av Latimer et al. 2009 [11].

Base case er 3 måneders behandling av 65 år gamle pasienter som ikke har ytterligere risikofaktorer for GI-bivirkninger enn høy alder.

Modellen har sykler som varer i 3-måneder. Det er en kohortmodell, og populasjonen starter derfor i tilstanden "No Event". Bivirkninger er sentrale for analysen, og de antatt viktigste modelleres som separate tilstander i modellen. En figurskisse av modellen er vist under.



Figur 1: Skisse av modellen



Kilde: Søknaden

Overgangssannsynlighetene som ligger til grunn for bevegelsen til pasientene i modellen er presentert i søknaden. De viktigste av disse diskuteres nærmere i avsnitt 3.1.5 og 3.1.6.

GI-symptomer er en tilstand pasientene kan være i gjennom flere sykler, men de kan også returnere til de andre tilstandene i modellen.

De øvrige bivirkningstilstandene er modellert som tunnel-tilstander. Hver av disse bivirkningstilstandene er tilordnet én post-hendelse-tilstand. Pasientene er kun i selve bivirkningstilstanden i én syklus og etter den første syklusen fortsetter pasientene til post-hendelse-tilstanden for den aktuelle bivirkningen. Pasientene vil deretter enten bli i post-hendelse-tilstanden eller gå over i tilstanden død.

Pasienter i alle tilstander kan risikere å dø. De ender da i tilstanden død som er en endelig (absorberende) tilstand i modellen.

Modellen antar at behandlingseffekten ikke fortsetter etter at behandlingen avsluttes, men følgene av bivirkninger inkluderes for resten av (den valgte) perioden modellen varer.

Behandling med NSAID avsluttes for pasienter som får bivirkninger, og pasientene får deretter paracetamol.

3.1.1 Analyseperspektiv

Søker har kun inkludert direkte helserelaterte kostnader og har således valgt et helsetjenesteperspektiv i sin analyse.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Det søkes om refusjon lik godkjent indikasjon. Analysen er for pasienter med artrose. Pasientpopulasjonen i base case er 65 år uten andre risikofaktorer for GI-bivirkninger enn alder. Det er også gjort analyser for ulike grader av risiko, dvs. ulik alder (50 og 75 år) og med og uten tidligere GI-hendelser, se avsnitt 3.1.5.

3.1.3 Intervensjon

Vimovo er en kombinasjonstablett som består av naproksen 500 mg og esomeprazol 20 mg. Doseringen er 1 tablett 2 ganger daglig.

3.1.4 Komparator

Refusjonssøker bruker naproksen og omeprazol i løs kombinasjon som hovedkomparator i sine analyser.

Det er gjort sensitivitetsanalyser med andre komparatorer: NSAID monoterapi (naproksen, diklofenak og ibuprofen), NSAID og omeprazol i løs kombinasjon (diklofenak + omeprazol, ibuprofen + omeprazol) og Arthrotec (diklofenak + misoprostol).

Dagsdoser av legemidlene som er brukt i analysen er vist i tabellen under. For flere av legemidlene har refusjonssøker brukt høyere dagsdoser enn i Latimer.

Tabell 2: Dagsdoser av legemidlene

	Dose (mg/dag)
paracetamol	4000 mg
naproksen	1000 mg
diklofenak	100 mg
ibuprofen	1800 mg
Vimovo	1000 mg/40 mg
Arthrotec	100/0,4 mg
omeprazol	20 mg



3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

Effekt

På samme måte som i analysen til Latimer antar refusjonssøker at det ikke er noen forskjell i effekt mellom ulike NSAID og ulike doseringer av NSAID. Alle NSAID gis derfor samme nyttevekter, se under.

Bivirkninger

Gastrointestinale (GI) og kardiovaskulære (CV) bivirkninger er inkludert i modellen.

Risikoen for GI- og CV-bivirkninger er avhengig av legemiddel. Refusjonssøker har brukt samme bivirkningsrater for legemidlene som Latimer. Disse estimatene er basert på data fra tre store randomiserte, kontrollerte studier (CLASS, TARGET, MEDAL).

Tabell 3: Sannsynlighet for en GI-bivirkning per 3-månederssyklus for type behandling og type GI-hendelse (SE)

Type of treatment	Type of GI event		
	GI Symptoms (e.g., dyspepsia)	Symptomatic Ulcer	Complicated GI Event
Vimovo	0,06433	0,00104	0,00035
Arthrotec	0,09159	0,0005	0,0003
Generic naproxen	0,1496 (0,0043)	0,0028 (0,0007)	0,0008 (0,0002)
Generic diclofenac	0,2130 (0,0090)	0,0014 (0,0002)	0,0007 (0,0001)
Generic ibuprofen	0,1272 (0,0054)	0,0020 (0,0009)	0,0008 (0,0004)
Paracetamol	0,1272	0,0004	0,0002

Kilde: Søknaden

Tabell 4: Sannsynlighet for en CV-bivirkning per 3-månederssyklus for type behandling og type CV-hendelse (SE)

Type of treatment	Type of cardio event		
	Myocardial Infarction	Stroke	Congestive Heart Failure
Vimovo	0,00065 (0,0001)	0,00080 (0,0002)	0,00085 (0,0002)
Arthrotec	0,00088 (0,0001)	0,00065 (0,0001)	0,00023 (0,0001)
Generic naproxen	0,00065 (0,0001)	0,00080 (0,0002)	0,00085 (0,0002)
Generic diclofenac	0,00088 (0,0001)	0,00065 (0,0001)	0,00023 (0,0001)
Generic ibuprofen	0,00153 (0,0001)	0,00060 (0,0001)	0,00085 (0,0001)
Paracetamol	0,00065	0,00028	0,00013

Kilde: Søknaden

Risikoen for GI- og CV-bivirkninger øker med alder. Refusjonssøker har hentet den aldersavhengige risikoen for GI-bivirkninger og CV-bivirkninger fra andre kilder enn Latimer. Begrunnelsen for dette er at refusjonssøker også ser på pasientgruppen > 75 år, noe Latimer ikke har gjort.

Aldersavhengig risiko for GI-bivirkninger er fra Menniti-Ippollito 1998 [12]. Risiko for GI-bivirkninger er også avhengig av tidligere ulcus. Denne relative risikoen er hentet fra NICE-modellen, og er satt til 2,05. Refusjonssøker antar at økt risiko på grunn av alder og tidligere ulcus er uavhengige, og derfor kan multipliseres.

Aldersavhengig risiko for CV-bivirkninger er et gjennomsnitt av den økte risikoen for hjerteinfarkt, slag og hjertesvikt fra tre kilder: Carroll 2001 [13], Goldacre 2001 [14] og Cowie 1999 [15].

Tabell 5: Relativ risiko for GI- og CV-bivirkninger for de forskjellige pasientgruppene

Patient population	Relative risk of an adverse GI event compared with base case	Relative risk of an adverse CV event compared with base case
Age 50, low risk	1.00	1.00
Age 50, high risk	2.05	1.00
Age 65, low risk	1.31	3.13
Age 65, high risk	2.69 (=2.05 x 1.31)	3.13
Age 75, low risk	2.23	8.38
Age 75, high risk	4.57 (=2.05 x 2.23)	8.38

Kilde: Søknaden

Når det gjelder risiko for en ny GI- eller CV-hendelse etter en tidligere hendelse, har refusjonssøker gjort forenklinger i forhold til Latimer [11]. I Latimer blir det brukt beslutningstrær for å beregne nytte og kostnader i post-hendelse-tilstandene. Fordi kostnadseffektiviteten var lite sensitive for resultatene i post-hendelse-tilstandene valgte refusjonssøker i stedet å benytte data for nytte og kostnad fra litteraturen for å forenkle modellen. Dette gir mer konservative resultater for Vimovo. Unntaket er risiko for en ny komplisert GI-hendelse etter en tidligere komplisert GI-hendelse. Her har refusjonssøker inkludert en relativ risiko på 2,05 som er brukt til å estimere overgangssannsynligheten til ”død” fra ”post complicated GI event”. Grunnen til at kun denne er inkludert, er at den antas å ha innvirkning på risiko for død, i motsetning til hva man antar for GI-symptomer og symptomatisk ulcus.

Relativ risiko for en GI-hendelse ved samtidig bruk av PPI, sammenlignet med NSAID-behandling uten PPI, er hentet fra Latimer.

Refusjonssøker har videre lagt inn en funksjon for forholdet mellom etterlevelse i bruk av PPI og risiko for GI-hendelser. Denne funksjonen er hentet fra van Soest [16, 17], som antar at 10 % fall i etterlevelse medfører en 16 % økning i GI-hendelser.



Gjennomsnittlig etterlevelse i bruk av PPI avhenger av varighet på behandlingen. I base case er etterlevelse av PPI satt til: 3 mnd. = 73 %, 6 mnd = 69 %, 9 mnd og ett år = 65 %, 18 mnd og lenger = 58 %. Kilde er van Soest 2007 og 2011 [16, 17].

Helsenytte

Nyttevektene er hentet fra Latimer [11]. Nytt ved ubehandlet OA er estimert ved "standard gamble" til 0,688. Effekten av de ulike NSAID er antatt å ikke være signifikant forskjellige og det er derfor gitt lik nyttevekt for disse på 0,7226. Paracetamol er antatt å være mindre effektiv og har en lavere nyttevekt på 0,7006.

Nyttevektene ved bivirkninger er også hentet fra Latimer og er gjengitt i tabellen under.

Tabell 6: Relative nyttevekter for GI- og CV-hendelser

Table 6 Relative utility weights for adverse GI and CV events

<i>Adverse Event</i>	<i>Utility weight (1=OA, no complications)</i>
Dyspepsia	0.73
Symptomatic ulcer	0.55
Post symptomatic ulcer	0.98
Complicated GI event	0.46
Post complicated GI event	0.98
MI	0.37
Post MI	0.88
Stroke	0.35
Post stroke	0.71
HF	0.71
Post HF	1.00

Kilde: Søknaden

Nyttevektene for pasienter som har OA og bivirkninger beregnes ved formelen under.

$$\text{Joint utility} = \text{OA base utility} * \text{Age-specific utility multiplier} * \text{Treatment utility multiplier} * \text{Adverse event utility multiplier}.$$

For ytterligere detaljer ved disse beregningene vises det til Latimer [11].

3.1.6 Kostnader (input data)

Søker har kun inkludert direkte kostnader i sin analyse. Indirekte kostnader er ikke inkludert fordi søker vurderer det slik at det er for dårlige data. Søker mener dette gjør analysen konservativ fordi størsteparten (85 % Schmidt [18]) av kostnadene er indirekte kostnader. Ubestemte kostnader er ikke inkludert.

Legemiddelkostnadene er hentet fra www.legemiddelverket.no. Løse kombinasjoner av NSAID og PPI er summen av kostnadene for de to, og der etterlevelse er lavere i modellen så reduseres legemiddelkostnaden tilsvarende.

Kostnader tilknyttet bivirkninger og helsetilstander i modellen er hentet fra forskjellige kilder. Kostnadene for GI-symptomer og symptomatisk ulcer er hentet fra Agreus [19]. Komplisert GI-hendelse fra [19] og Reseptregisteret [20], MI fra NORCAD [21], slag fra Ghatnekar [22] og hjertesvikt fra [21] og [20], se tabell under:

Tabell 7: Kostnader ved bivirkninger**

Table 4 Cost of adverse events

Type of event	Cost per 3-month cycle (SEK)		Reference
	Initial event	Post-event	
No event			
GI symptoms	436*		(16)
Symptomatic ulcer	436*	436*	(16)
Complicated GI event	34 374	436*	DRG 174N (2), (16)
MI	133 421	865	(17)
Stroke	76 900	13 700	(18)
Heart failure	42 222	8 931	DRG 127 (2), (17)

* Total annual cost per adult with dyspepsia, PUD and GERD (1997) = \$253 of which \$154 (61%) are direct costs. By using the USD/NOK rate from 1997 (7,089), and adjusting to 2010 prices, the annual cost is NOK 1745

** Referansene i tabellen viser til referansenumrene i søknaden, ikke i denne rapporten.

Kilde: Søknaden

3.2 Resultater

3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs

I base case analysen kjøres modellen i ett år, hvorav det gis behandling med NSAID i tre måneder. Vimovo sammenlignes med naproksen og PPI i en populasjon som er over 65 år og med lav risiko. QALY beregnes til å være 0,6692 for naproksen + PPI, og 0,6702 for Vimovo, altså en forskjell på 0,0011 QALY.

3.2.2 Kostnader

Kostnaden beregnes for naproksen + PPI å være 3382 NOK, og for Vimovo 3453 NOK. Forskjellen er 71 NOK mer for Vimovo.

3.2.3 Kostnadseffektivitet

Dette gir en beregnet IKER på 65 546 NOK i base case.



3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har levert én toveis- og flere enveis sensitivitetsanalyser for å undersøke hvor stabile disse resultatene er. På forespørsel er det også levert tornadodiagram.

I den toveise sensitivitetsanalysen er lengden på behandlingen variert sammen med alder og risikonivå, dvs. tidligere GI-hendelse. Fordi artrose er kronisk er det relevant å undersøke hvilken effekt behandlingens lengde har på resultatene. Dette er vist i tabellen under, der IKER for base case fremkommer i den skyggelagte radens første resultatkolonne. Behandlingslengde, risikonivå og alder gir utslag på IKER, men som det fremkommer av tabellen er disse ikke spesielt store.

Tabell 8: Grad av risiko og lengde på behandling (IKER for Vimovo sammenlignet med naproksen og PPI)

Table 8 Level of risk (ICER of Vimovo compared to naproxen + PPI)

	Length of treatment/length of follow up		
	3 month/1 year	1 year/1 year	2 years/8 years
+50 years and low additional risk	89 164	121 029	99 076
+50 years and high additional risk	37 522	53 058	45 132
+65 years and low additional risk, base case populations	65 546	89 811	80 552
+65 years and high additional risk	26 083	37 876	38 918
+75 years and low additional risk	36 667	51 704	63 883
+75 years and high additional risk	12 078	19 350	39 001

Kilde: Søknaden

Søker har også undersøkt effekten av etterlevelse av PPI-behandlingen ved bruk av løs kombinasjon naproksen + PPI. Dette er en viktig parameter fordi Vimovo antas å gi mindre GI-bivirkninger på grunn av komplett etterlevelse med PPI. Graden av etterlevelse for base case og 1-måneders behandlingsvarighet er hentet fra van Soest [17], mens 95 % etterlevelse er valgt som et hypotetisk (høyt) nivå. Det er klart fra tabellen at dette påvirker resultatet, men selv med 95 % etterlevelse er IKER innenfor det som normalt regnes som kostnadseffektivt.

Tabell 9: Etterlevelse i bruk av PPI (IKER for Vimovo sammenlignet med naproksen og PPI)

Table 9 Adherence to concomitant PPI-treatment (ICER of Vimovo compared to naproxen + PPI)

Adherence to PPI treatment	Base case adherence, 73%	1 month treatment duration adherence, 87%	95% adherence
ICER	65 546	120 838	286 512

Kilde: Søknaden

Vimovo er også sammenlignet med andre relevante behandlinger og resultatene i disse sammenligningene er vist i tabellen under. Vimovo har en beregnet IKER innenfor det som normalt regnes som kostnadseffektivt i alle sammenligningene (og dominerer Ibuprofen+PPI).

Tabell 10: Andre komparatorer (IKER for Vimovo sammenlignet med de forskjellige komparatorene)

Table 12 Other treatment comparators (ICER of Vimovo compared to given treatment option)

<i>Treatment comparators</i>	<i>Base case population (65year old with no additional GI risk factors)</i>	<i>65year old with additional GI risk factors</i>
Naproxen	44 674	15 882
Diclofenak	48 349	17 892
Ibuprofen	17 682	2 675
Diclofenak + PPI	94 717	39 433
Ibuprofen + PPI	Dominated	Dominated
Arthrotec	134 913	56 535

Kilde: Søknaden

Det er også utført enveis sensitivitetsanalyse for risikoreduksjon for GI-problemer med PPI. Når relativ risiko for GI-problemer ble endret til øvre del av konfidensintervallet for GI-symptomer, symptomatisk ulcus og komplisert GI-hendelse, så økte IKER til 209 272 NOK/QALY. Disse er også undersøkt enkeltvis i tornadodiagrammet og er henholdsvis på plass 2, 8 og 17 (se figur 2).

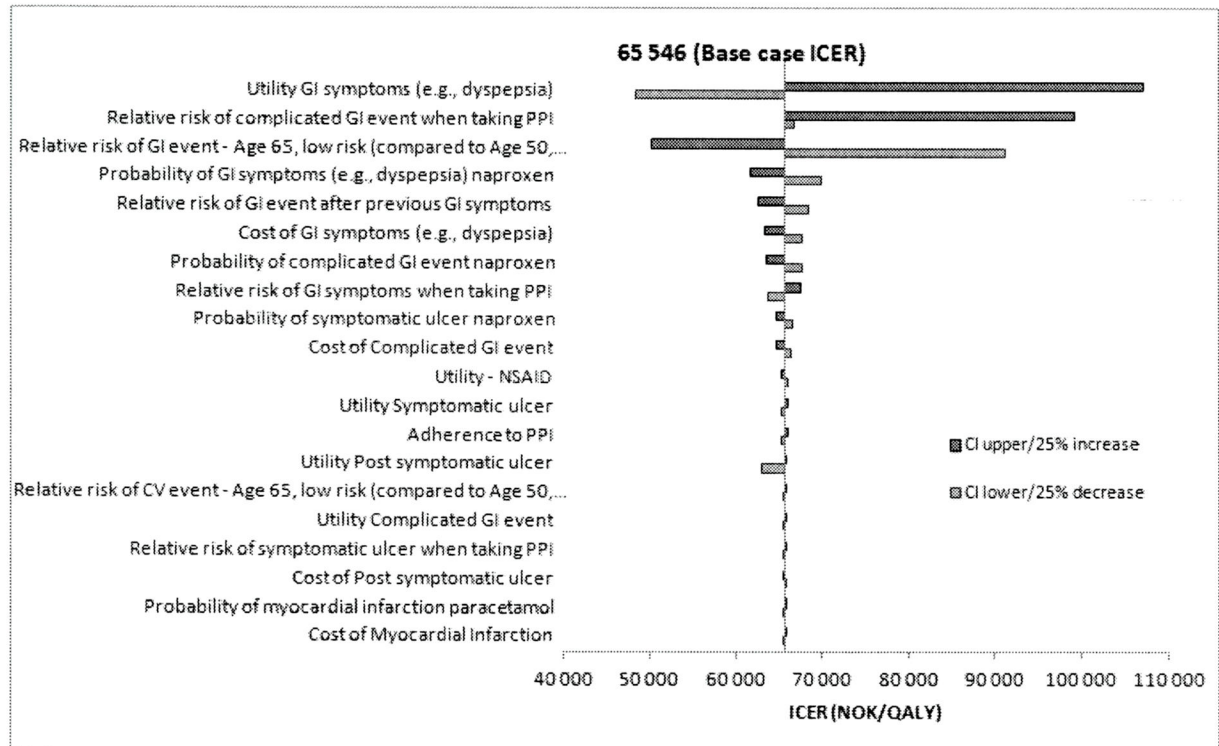
Det er også utført enveis sensitivitetsanalyser for diskonteringsrate, tidsperspektiv og baseline GI-risiko. Disse hadde liten innvirkning på resultatene.

Tornadodiagrammet tar utgangspunkt i base case og varierer hver variabel etter rapporterte standardavvik eller innenfor konfidensintervall. Der dette ikke har vært tilgjengelig er variasjonen gjort med +/- 25 %. For noen variable er dette umulig eller ulogisk, og disse er da endret skjønnsmessig. De 20 viktigste (øverste) variablene er vist i tornadodiagrammet under.



Figur 2: Tornadodiagram

Tornado diagram



Kilde: Innsendt av søker på forespørsel

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Populasjon

Det søkes om refusjon for hele indikasjonen. Søker har i analysen valgt å fokusere på pasienter med artrose i aldersgruppen over 65 år. Dette er den største pasientgruppen behandlingen er aktuell for. Legemiddelverket mener dette er en rimelig forenkling som gir en relevant analyse også for pasienter med revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt.

Intervensjon

Vimovo finnes kun i styrken 500 mg naproksen/20 mg esomeprazol, og doseres to ganger daglig. På grunn av den høye naproksen-dosen er Vimovo ikke egnet til alle pasienter, men er indisert til pasienter der behandling med lavere doser med naproksen eller andre NSAID antas ikke å være tilstrekkelig. Dette er begrunnelsen for at refusjonssøker i sin analyse har brukt høyere dagsdoser av legemidlene enn det som er brukt i Latimer.

Bivirkninger av NSAID antas å være doseavhengige. I Latimer er det gjort en antagelse om at en halvering av dosen gir en reduksjon i bivirkninger på $\frac{1}{4}$. Refusjonssøker har imidlertid brukt samme bivirkningsrater som i Latimer, selv om det er brukt høyere dagsdoser av legemidlene. Dette er en konservativ antagelse. Sensitivitetsanalyser der bivirkningsratene justeres i forhold til legemiddeldosene etter samme antagelse som i Latimer, viser at dette gir gunstigere IKER for Vimovo.

Komparator

De valgte komparatorer er relevante. Vimovo vil trolig være et alternativ både for pasienter som får NSAID og PPI i løs kombinasjon i dag, og for pasienter som ellers ville bruke monoterapi NSAID. Det er de tre mest brukte NSAID som er valgt som komparatorer.

Utfallsmål

Vimovo gir komplett etterlevelse av PPI-bruk og antas derfor å redusere risiko for gastrointestinale bivirkninger sammenlignet med komparator. Videre har de ulike NSAID forskjellig risiko for hjerte- og karbivirkninger. Legemiddelverket er enige i at gastrointestinale og kardiovaskulære bivirkninger er relevante utfallsmål.

3.4.2 Modellstruktur

Søker har basert seg på modellen utviklet for NICE (Latimer [11]), men det er gjort noen forenklinger. En Markov-modell er egnet for modellering i denne sammenhengen, det er flere tilstander som representerer de bivirkninger pasientene kan få én eller flere ganger over tid. I modellen er alle andre bivirkningstilstander enn GI-symptomer modellert som tunnel-tilstander. Dette innebærer at etter at en av de øvrige bivirkningene har inntruffet så vil andre bivirkninger være ekskludert for resten av modellens varighet. Dette skyldes en forenkling av NICE-modellen som følge av at det ikke ga større utslag i resultatene. Søker argumenterer for at dette er en konservativ forenkling fordi Vimovo sitt fortrinn nettopp er å redusere bivirkningene. Legemiddelverket mener modellen er egnet i denne sammenhengen.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Søker har brukt andre data enn Latimer for aldersavhengig risiko for gastrointestinale og kardiovaskulære bivirkninger fordi det også var ønskelig å se på pasientgruppen over 75 år. Søker har antatt at aldersavhengig risiko og økt risiko som følge av tidligere ulcus er uavhengig, og derfor kan multipliseres. Dette virker rimelig. Søker begrunnet bruk av andre data godt i sitt svar på klokkestopp og viste at modellen er lite sensitiv for disse parametrene.

Legemiddelverket hadde noen spørsmål til refusjonssøker angående relativ risiko for GI-hendelser etter tidligere for GI-hendelser og CV-hendelser etter tidligere CV-hendelser.



Svar på klokkestoppbrev oppklarte at refusjonssøker har gjort noen forenklinger i forhold til Latimer, og at ikke alle disse parametrene ble brukt i modellen slik det opprinnelig var forklart. Slik disse nå inngår i modellen virker de rimelige.

Refusjonssøker begrunnet også funksjonen som viser forholdet mellom etterlevelse i bruk av PPI og risiko for GI-hendelser i sitt svar på klokkestopp. Denne var hentet fra van Soest et al. [16, 17], og refusjonssøkers kommunikasjon med artikkelforfatterne ga klarhet i at dette var funksjonen de hadde funnet at passet best overens med data.

Det virker rimelig å anta at nyttevektene for de forskjellige NSAID er like, og at forskjellene skyldes forskjeller i bivirkninger.

3.4.4 Kostnadsdata

Søker har kun inkludert direkte kostnader i sin analyse. Dette inkluderer både kostnader for legemidler og kostnader knyttet til helse- og bivirkningstilstander. Legemiddelkostnadene er hentet fra www.legemiddelverket.no. Kostnader tilknyttet bivirkninger og helsetilstander i modellen er hentet fra flere forskjellige pålitelige kilder.

Indirekte kostnader er ikke inkludert fordi det er for dårlige data. Søker mener dette gjør analysen konservativ fordi størsteparten (85 %) av kostnadene er indirekte kostnader. Dette er ikke diskutert nærmere, men Legemiddelverket er enige i at det er rimelig å anta at indirekte kostnader utgjør en ikke ubetydelig andel av kostnadene.

Ubestemte kostnader er ikke inkludert. Dette er ikke begrunnet nærmere, men er rimelig fordi ubestemte kostnader som regel er svært vanskelige å estimere og benytte i en modell.

Legemiddelverket vurderer kostnadssiden til å være tilstrekkelig belyst.

3.4.5 Resultater av analysen

Det er levert data som viser at Vimovo har en bedre bivirkningsprofil enn komparator som følge av bedre etterlevelse i PPI-bruk. Reduserte bivirkninger gir bedre livskvalitet, beregnet til å være 0,0011 QALY i base case. Kostnadsforskjellen er beregnet å være 71 NOK, slik at IKER beregnet i modellen i base case er på 65 546 NOK. Resultatet bygger på velbegrunnete antagelser og referanser, og Legemiddelverket mener at resultatet virker troverdig.

3.4.6 Sensitivitetsberegninger

Søker har levert én toveis- og flere enveis sensitivitetsanalyser, og i tillegg tornadodiagram. Resultatene er svært stabile for endringer i parametrene. En observasjon som vi ønsker å kommentere er at i tornadodiagrammet er etterlevelse i bruk av PPI variert med standardavviket fra van Soest, som kun var på 0,1 %. Dette gir svært lite utslag på IKER og selv om det er overens med hvordan man valgte å utføre tornadodiagrammet

virker dette lavt. Dette er også undersøkt i enveis sensitivetsanalyse, og der er det variert betydelig mer, og IKER er fortsatt rimelig. Det hadde vært positivt dersom det hadde vært utført probabilistisk sensitivetsanalyse da dette bedre belyser usikkerheten i alle parametre samtidig, men Legemiddelverket mener at analysene som er gjort i tilstrekkelig grad viser at resultatene er stabile og at IKER forblir forholdsvis lav tross endringer i parametre og variable.

3.5 Legemiddelverkets egne beregninger

Protonpumpehemmeren Nexium (esomeprazol) vil trolig få trinnpris i løpet av kort tid og Legemiddelverket har derfor gjort noen beregninger med nye priser for esomeprazol som tilsvarer 80 % priskutt for pris på Nexium. Det er også gjort beregninger der prisen for naproksen er satt lik prisen for enterotabletter. Dette gir en kostnad per syklus uten mva i modellen som følger:

For naproksen (enterotabletter) monoterapi er prisen 611,74 NOK.

For naproksen (enterotabletter) pluss PPI (Nexium 80 % priskutt) 680,36 NOK.

For naproksen pluss PPI (Nexium 80 % priskutt) 343,10 NOK.

For diklofenak pluss PPI (Nexium 80 % priskutt) 213,16 NOK.

Når disse prisene benyttes i modellen gir det følgende resultater:

For naproksen (enterotabletter) monoterapi blir Vimovo dominerende behandling, dvs. både billigere og bedre behandling.

For naproksen (enterotabletter) pluss PPI (Nexium 80 % priskutt) blir Vimovo dominerende behandling.

For naproksen pluss PPI (Nexium 80 % priskutt) blir IKER 182 217 NOK.

For diklofenak pluss PPI (Nexium 80 % priskutt) blir IKER 141 928 NOK.

Dette viser at selv med et høyt trinnpriskutt for PPI vil Vimovo fortsatt være innenfor det som normalt regnes for å være kostnadseffektivt.

3.6 Oppsummering

Legemiddelverket mener det er vist på en etterprøvable og veldokumentert måte at det er sannsynlighetsovervekt for at kostnadene ved behandling med Vimovo står i et rimelig forhold til effekten, og at Vimovo derfor tilfredsstiller kravene til kostnadseffektivitet.



4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Etter Legemiddelverkets syn er vilkårene for refusjon oppfylt med hensyn til alvorlighet, langvarighet og effekt. Det er også sannsynliggjort at Vimovo er kostnadseffektivt sammenlignet med NSAID i monoterapi og NSAID + PPI i løs kombinasjon hos pasienter med risiko for gastrointestinale bivirkninger.

Det er en fordel at NSAID-komponenten i Vimovo er naproksen. Det er ønskelig at bruk av NSAID dreies mot naproksen pga lavere risiko for hjerte-karsykdom.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

I sin budsjettanalyse har søker estimert populasjonen som har artrose, ankyloserende spondylitt eller revmatoid artritt, og som behandles med NSAID til å være 115 000. Dette er anslått på bakgrunn av følgende prevalenstill: artrose 12,8 %, revmatoid artritt 0,47 % og ankyloserende spondylitt 0,2-0,3 %. Det antas at 20 % av pasientene med artrose behandles med NSAID, og at alle med ankyloserende spondylitt og revmatoid artritt behandles med NSAID. Legemiddelverket har vært i kontakt med Norsk revmatologisk forening som var enig i at dette var et rimelig estimat på populasjonen.

Videre er det estimert at gjennomsnittlig DDD NSAID per person per år er 100-130 for pasienter over 60 år.

Med utgangspunkt i data fra Reseptregisteret er markedsfordelingen beregnet for NSAID'ene. Fordelingen, Arthrotec ekskludert, var 46 %, 15 %, 34 % og 5 % for henholdsvis diklofenak, naproksen, ibuprofen og COX-2. Dette virker å være rimelig stabilt over tid da data fra både 2009 og 2010 ga forholdsvis lik fordeling. Med utgangspunkt i denne fordelingen, og i populasjonen som antas å bli behandlet, er så antall pasienter som behandles med hvert legemiddel beregnet.

Tabell 11: Markedsfordeling for NSAID

NSAID	Pasienter	%-andel
Arthrotec	23 250	20 %
Diklofenak	42 205	37 %
Naproksen	13 763	12 %
Ibuprofen	31 195	27 %
COX-2	4 588	4 %
Total	115 000	100 %

Tall fra Reseptregisteret tyder på at 15 % av NSAID-brukere får forskrevet PPI som tilleggshandling. Markedsfordelingen er beregnet på samme måte som NSAID'ene og er 19 %, 40 %, 22 % og 19 % for henholdsvis omeprazol, esomeprazol, pantoprazol og lansoprazol.

Tabell 12: Markedsfordeling for PPI

PPI	Pasienter	%-andel
Omeprazol	2 615	19 %
Esomeprazol	5 505	40 %
Pantoprazol 20 mg	3 028	22 %
Lansoprazol 15 mg	2 615	19 %
Total	13 763	100 %

Prisene som er benyttet i budsjettanalysen er oppgitt i tabellen under. Disse er noe forskjellig fra de som er benyttet i søknaden. Dette skyldes at noen av legemidlene vil få endret pris i løpet av kort tid, og at Legemiddelverket har brukt pris for enterotabletter fremfor vanlige tabletter av naproksen, da det antas at enterotabletter er mest brukt til denne pasientpopulasjonen.

Tabell 13: Priser

Priser	AUP per tablett	AUP per DDD
Diklofenak kombinasjon	2,30	4,60
Diklofenak 50 mg	0,99	1,98
Naproksen	4,19	8,38
Ibuprofen 600 mg	1,09	2,18
COX-2*	9,00	9,00
Vimovo		8,20
Omeprazol 20 mg	3,82	3,82
Esomeprazol 20 mg	4,68	4,68
Pantoprazol 20 mg	1,23	1,23
Lansoprazol 20 mg	1,61	1,61

* COX-2 er satt som gjennomsnittspris for Arcoxia 6 mg og Celebra 200 mg.



Egenandeler er vanskelige å estimere fordi de avhenger av pasientpopulasjonen, om det benyttes mye annen medikasjon o.l. Legemiddelverket pleier derfor å sette denne til å være 10 % flatt. Dette gir noe lavere estimater for egenandelene.

Tabell 15: Budsjettkonsekvens fratrukket pasientenes egenandeler

Pasientenes egenandeler på 10 %			
Totalt	4 588 246	3 520 645	-1 067 601
Vimovo			1 526 917
Netto egenandeler			459 316
Budsjettkonsekvens			4 133 845

Når pasientenes egenandeler trekkes fra blir altså budsjettkonsekvensen på vel 4 millioner NOK. Dersom søkers estimater for egenandeler er bedre enn Legemiddelverkets, vil budsjettvirkningene være enda noe lavere.

Nexium (esomeprazol) vil trolig få trinnpris i løpet av ikke så lang tid. Det er derfor undersøkt hva det vil føre til for budsjettet dersom esomeprazol får et trinnpriskutt på 80 %. Det vil si et kutt i prisen for esomeprazol fra 4,68 NOK per DDD til 0,94 NOK per DDD. Budsjettet øker som følge av dette med omtrent 750 000 NOK. Dette medfører likevel ikke, isolert sett, at budsjettvirkningene overstiger 5 millioner NOK.

Det er ikke gjort fratrekk for utgifter til individuell refusjon. Dette skyldes at HELFO generelt vil kreve at legemidler på forhåndsgodkjent refusjon, dvs. løs kombinasjon NSAID + PPI, er forsøkt før individuell refusjon av Vimovo kan innvilges. Likevel er det rimelig å anta at noen pasienter vil få støtte til Vimovo gjennom bidragsordningen. Dette er ikke tallfestet i analysen, men vil være en faktor som ytterligere reduserer virkningen på budsjettet.

Søker nevner at kostnadene for løs kombinasjon NSAID + PPI er høyere dersom en inkluderer kostnadene knyttet til overforbruk av PPI. Søker viser til Sturkenboom [10] og muligheten for å estimere overforbruket. Dette er et argument for at budsjettkostnadene overestimeres. I søkers scenario tildels betydelig fordi de beregner PPI-forbruket til å være 2,5 ganger så høyt (Sturkenboom [10]). Dette resulterer i en reduksjon på vel tre millioner i budsjettvirkningene. Hvorvidt denne tallfestingen er presis er ikke vurdert, men etter utsagn fra klinikere og Legemiddelverkets egen vurdering er overforbruket av PPI relevant i denne sammenhengen. Legemiddelverket mener dette sannsynliggjør at de faktiske budsjettkonsekvensene vil være lavere enn de som er estimert i tabell 15.

Legemiddelverket er derfor enige i søkers konklusjon om at det er sannsynlig at budsjettkonsekvensene av å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Vimovo ikke vil føre til at Folketrygdens utgifter til legemidler overstiger bagatellgrensen på 5 millioner NOK.



6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med naproksen/esomeprazol (Vimovo) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 05-10-2011

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Kirsti Hjelme
Saksbehandler

Fredrik Rustad Holmboe
Saksbehandler

REFERANSER

1. Flugsrud, G.B., et al., Artrose. Tidsskrift for Den norske legeförening, 2010. 130:2136-40.
2. Grotle, M., et al., Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. *The Journal of rheumatology*, 2008. 35(4): p. 677.
3. Ihlebæk, C., et al., Forekomst av muskel-og skjelettlidelser i Norge. Tidsskrift for Den norske legeförening. 130: p. 2365-8.
4. Dagfinrud, H., et al., Bekhterevs sykdom-en konsensus om diagnostikk og behandling. Tidsskrift for Den norske legeförening, 2008. 127(24): p. 3209.
5. EMEA, E.M.A.-. Public CHMP assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). 2006.
6. McGettigan, P. and D. Henry, Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Med*, 2011. 8(9): p. e1001098.
7. Goldstein, J.L., et al., Clinical trial: the incidence of NSAID associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric coated naproxen alone. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 32(3): p. 401-413.
8. Preparatomtale. [cited; Available from: www.legemiddelverket.no.
9. Hochberg, M.C., et al., Fixed-dose combination of enteric-coated naproxen and immediate-release esomeprazole has comparable efficacy to celecoxib for knee osteoarthritis: two randomized trials. *Current Medical Research & Opinion*, (0): p. 1243-1253.
10. Sturkenboom, M., et al., Adherence to proton pump inhibitors or H2 receptor antagonists during the use of non steroidal anti inflammatory drugs. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2003. 18(11 12): p. 1137-1147.
11. Latimer, N., et al., Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis. *BMJ: British Medical Journal*, 2009. 339.
12. Menniti-Ippolito, F., et al., Ketorolac use in outpatients and gastrointestinal hospitalization: a comparison with other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Italy. *European journal of clinical pharmacology*, 1998. 54(5): p. 393-397.
13. Carroll, K., et al., Stroke incidence and risk factors in a population-based prospective cohort study. Office of National Statistics, 2001.
14. Goldacre MJ, R.S., Yeates D, Gill LE, Myocardial infarction: an investigation of measures of mortality, incidence and case-fatality, in Report to the Department of Health. Oxford: National Centre for Health Outcomes Development. 2003.
15. Cowie, M.R., et al., Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *European heart journal*, 1999. 20(6): p. 421.



16. Van Soest, E.M., et al., Adherence to gastroprotection and the risk of NSAID related upper gastrointestinal ulcers and haemorrhage. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2007. 26(2): p. 265-275.
17. van Soest, E.M., et al., Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: an observational study using three European databases. *Gut*, 2011.
18. Schmidt, A., M. Husberg, and L. Bernfort, Samhällsekonomiska kostnader för reumatiska sjukdomar. 2003.
19. Agreus, L. and L. Borgquist, The cost of gastro-oesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease in Sweden. *Pharmacoeconomics*, 2002. 20(5): p. 347-355.
20. Reseptregisteret. [cited; Available from: <http://www.reseptregisteret.no/>.
21. Wisløff, T. The Norwegian Cardiovascular Disease Model (NORCAD). 2007.
22. Ghatnekar, O., et al., Cost of stroke in Sweden: an incidence estimate. *International journal of technology assessment in health care*, 2004. 20(3): p. 375-380.

