

Refusjonsrapport – preparat til behandling av alvorlig anafylaktisk sjokk eller allergisk reaksjon

1 OPPSUMMERING

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

Medisinsk godkjent indikasjon: EpiPen autoinjektor er indisert til akuttbehandling ved alvorlig anafylaktisk sjokk eller allergisk reaksjon på allergener som insektgift, matvarer eller legemidler.

Refusjon er søkt med følgende informasjon: Endring av refusjon for EpiPen – fra individuell refusjon (§3a) til forhåndsgodkjent refusjon (§2).

Søknaden gjelder EpiPen autoinjektor med virkestoffet adrenalin, kjent virkestoff for behandling av anafylaktiske reaksjoner som for eksempel etter vepse- eller bistikk, inntak av spesielle matvarer, bruk av antibiotika eller injeksjon med kontrastvæske/narkosemidler.

Søker har i søknaden beskrevet aktuelle refusjonspunkt ved ICD-10 koder

J45	Astma
L50	Urticaria
T78.0	Anafylaktisk sjokk som skyldes reaksjon på matvarer
T78.2	Uspesifisert anafylaktisk sjokk
T88.6	Anafylaktisk sjokk som skyldes bivirkninger av riktig legemiddel gitt i terapeutisk dose

Tilhørende søkte vilkår:

- Refusjon skal gis til pasienter med risiko for alvorlig allergisk reaksjon eller pasienter som har hatt en alvorlig systemisk reaksjon hvor klinisk sykehistorie er dokumentert og har direkte sammenheng mellom allergen (fra f. eks insektstikk eller matvare) og reaksjon)
- Allergi skal være påvist med positiv hudpricktest og/eller spesifikk IgE-test
- Allergologisk utredning og initiering av EpiPen skal gjøres av spesialist med allergologisk kompetanse
- Det kan maksimalt forskrives 3 stk EpiPen pr år.

Bakgrunn:

Anafylaksi eller anafylaktiske reaksjoner er alvorlige allergiske reaksjoner hvor anafylaktisk sjokk er den alvorligste formen. Anafylaktisk sjokk opptrer som regel akutt og kan i verste fall utvikle seg til en potensielt livstruende tilstand i løpet av få minutter.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Flere organsystemer i kroppen affiseres, blant annet med blodtrykksfall, pustebesvær og bevissthetstap, eventuelt også med symptomer fra hud og fordøyelsessystemet. Det er derfor svært viktig med rask behandling for å motvirke eller dempe den anafylaktiske reaksjonen¹.

Anafylaktisk sjokk krever akutt, symptomatisk behandling og sykehusinnleggelse. Avhengig av alvorlighetsgraden kan det være nødvendig med gjentatte injeksjoner av adrenalin, ikke minst der det er lang vei til sykehus. Adrenalinets effekt varer i maksimalt ca. 15-20 minutter. Behandling med antihistaminer og kortisonpreparater er også viktig, men virker først senere i forløpet.² Utløsende agens fjernes så sant det lar seg identifisere. Å beskytte seg mot fremtidig eksponering kan være vanskelig ved for eksempel insekt- eller omfattende matvareallergi.

I slike tilfeller er det vanlig å utstyre pasienten med EpiPen.³ Multiallergikere kan trenge flere penner i året. Andre pasienter vil ha behov for en eller få penner i løpet av sitt liv, men må alltid ha en penn tilgjengelig.

Selv om EpiPen har dokumentert effekt ved anafylaktisk sjokk og alvorlige allergiske reaksjoner, er sykdommen ikke forbundet med langvarig behandling, kun langvarig behov for EpiPen som beredskapsmedisin. Dette er bakgrunnen for at anafylaktisk sjokk og alvorlige allergiske reaksjoner hittil ikke er vurdert å komme inn under forhåndsgodkjent refusjon. Endrede kriterier for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon medfører at Legemiddelverket nå vurderer behandling av anafylaktisk sjokk og alvorlige allergiske reaksjoner til å komme inn under forhåndsgodkjent refusjon.

Resultat

Refusjonssøker har utført forenklet legemiddeløkonomisk analyse. Det finnes imidlertid god dokumentasjon på bruk av adrenalin (EpiPen) ved anafylaktisk sjokk og alvorlige allergiske reaksjoner. Søker legger til grunn at sannsynligheten for at en pasient havner i et anafylaktisk sjokk uten EpiPen med seg er større enn med en EpiPen med seg. Legemiddelverket støtter denne antagelsen. Legemiddelverket anser at det er sannsynlighetsovervekt for at de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt for adrenalin (EpiPen) på bruksområdet anafylaktisk sjokk og alvorlige allergiske reaksjoner på allergener som insektgift, matvarer eller legemidler.

Vedtak: Statens legemiddelverk vedtar at adrenalin (EpiPen) innvilges refusjon etter § 2 med følgende refusjonsberettiget bruk og vilkår:

¹ Legevakthåndboken, 3. utgave

² Legehandboka.no (Anafylaksi)

³ Kronander UN, Tilling B, Duchon K. Riktlinjer för förskrivning av adrenalinpenna samt kortisonpiller och antihistamin vid akuta allergiska tillstånd, Allergicentrum, Universitetssjukhuset, Linköping, 2007-2008

Refusjonsberettiget bruk: Akuttbehandling ved anafylaktisk sjokk og alvorlige allergiske reaksjoner på allergener som insektgift, matvarer eller legemidler.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
A92	Allergi/allergisk reaksjon IKA (Angionevrotisk ødem)		T78.0	Anafylaktisk sjokk som skyldes reaksjon på matvarer	
			T78.2	Uspesifisert anafylaktisk sjokk	
			T88.6	Anafylaktisk sjokk som skyldes bivirkninger av riktig legemiddel gitt i terapeutisk dose	

Vilkår:

- Refusjon skal gis til pasienter med risiko for alvorlig allergisk reaksjon eller pasienter som har hatt en alvorlig systemisk reaksjon hvor klinisk sykehistorie er dokumentert og har direkte sammenheng mellom allergen (fra f. eks insektstikk eller matvare) og reaksjon)
- Allergi skal være påvist med positiv hudpricktest og/eller spesifikk IgE-test
- Allergologisk utredning og initiering av EpiPen skal gjøres av spesialist med allergologisk kompetanse

Følgende betingelser er knyttet til vedtaket:

- Vedtaket er forutsatt at ALK-Abelló garanterer leveranse av EpiPen mot grossist med en minimum varighet før utløpsdato på 12 måneder.
- Innen utgangen av januar 2014 skal refusjonssøker sende inn opplysninger om utvikling i pasientgrunnlag og forbruksmønster for EpiPen.

09/08921-7 LØ/LR/Anne
Marthe
Ringerud

05-01-2010

side
4/22

INNHOLDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLOGG	6
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	6
3.1	BESKRIVELSE AV DET UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM	6
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	8
4	BEHANDLING MED ADRENALIN (EPIPEN)	9
4.1	DOSERING OG ADMINISTRASJON	9
4.2	FORBRUKSMØNSTER, PASIENTGRUNNLAG	10
4.3	DAGENS REFUSJONSSTATUS.....	12
4.4	DAGENS FORDELING AV NORMAL- OG REFUSJONSRESEPTER.....	13
5	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV ADRENALIN (EPIPEN)	14
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT	14
5.2	HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED ULIKE BEHANDLINGSALTERNATIV	14
5.3	ANALYSENS KOSTNADSPERSPEKTIV	14
5.4	KOSTNADER.....	15
5.4.1	<i>Direkte kostnader</i>	15
5.4.2	<i>Legemiddelets kostnadseffektivitet</i>	15
5.4.3	<i>Budsjettmessige konsekvenser</i>	15
5.4.4	<i>Indirekte kostnader, ubestemte kostnader, sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer og Sensitivitetsanalyse (diskontering etc.)</i>	16
5.5	OPPSUMMERING AV DE ØKONOMISKE NØKKELDATA	16
5.6	EGEN HELSEØKONOMISK VURDERING.....	16
5.7	BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER.....	18
6	DISKUSJON	20
7	KONKLUSJON	21

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: ALK-Abelló Nordic
Industriveien 23B
2050 Jessheim

Preparat: EpiPen og EpiPen Jr.
Virkestoff: Adrenalin

Indikasjon: Akuttbehandling ved alvorlig anafylaktisk sjokk eller allergisk reaksjon på allergener som insektgift, matvarer eller legemidler.

ATC-nr: C01 CA24

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 01-07-2009
Saksbehandling startet: 03-07-2009
Vedtak fattet: 05-01-2010
Saksbehandlingstid: 181 dager

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Anafylaksi eller anafylaktiske reaksjoner er alvorlige allergiske reaksjoner hvor anafylaktisk sjokk er den alvorligste formen. Anafylaktisk sjokk opptrer som regel akutt og kan i verste fall utvikle seg til en potensielt livstruende tilstand i løpet av få minutter. Hurtig erkjennelse av tilstanden og behandling uten unødig forsinkelse kan være livreddende, og oftest vil pasienten ikke få varige følger. Flere organsystemer i kroppen affiseres, blant annet med blodtrykksfall, pustebesvær og bevissthetstap, eventuelt også med symptomer fra hud og fordøyelsessystemet. Det er derfor svært viktig med rask behandling for å motvirke eller dempe den anafylaktiske reaksjonen.⁴

Søker beskriver at man regner med at hele 90 prosent av dem som rammes av en anafylaktisk reaksjon, får blodtrykksfall eller ”allergisk sjokk”/bevisstløshet som følge. Halvparten av dem som rammes får utslett på andre deler av kroppen enn selve berøringspunktet. Ca en tredjedel får astma, mens en fjerdedel får hevelser i de øvre luftveiene (nese og svelg). Slike hevelser kan være farlige fordi de påvirker pustefunksjonen. Hvordan man reagerer er svært individuelt. Men har man reagert på en spesiell måte én gang, vil sannsynligheten for at man reagerer likt neste gang være stor.

Det er ikke mulig å forutsi alvorlighetsgraden av en allergisk reaksjon, og diagnosen anafylaktisk sjokk må settes retrospektivt. De som tidligere har hatt et sikkert anafylaktisk sjokk har økt risiko for å få det igjen. Allergikere kan ha en viss økt risiko. Dette gjelder

⁴ Legevakthåndboken, 3. utgave

spesielt multiallergikere ved for eksempel omfattende matvareallergi og pasienter med alvorlig astma. Imidlertid er noen av de kraftigste allergiske reaksjonene spesifikke, som vepse- eller biestikkallergi, og henger ikke nødvendigvis sammen med generell allergisk disposisjon hos den enkelte. Denne type allergi er sannsynligvis like vanlig hos allergikere som ikke-allergikere.

Andre risikofaktorer for anafylaktisk sjokk kan være bruk av adrenerge blokkere (betablokkere). I tillegg er det pasienter som befinner seg i gråsonen for økt risiko, blant annet ved moderate allergiske reaksjoner og plager. Et eksempel kan være matvarereaksjoner, der matvareallergi ofte kan forklare hele eller deler av sykdomsbildet. Om disse pasientene skal gis profylakse med EpiPen, må vurderes helhetlig for hver enkelt. Eventuelle psykologiske faktorer som angst for alvorlig allergisk reaksjon vil også kunne bidra i en slik helhetsvurdering.

I mange tilfeller er det ganske åpenbart hva som er utløsende agens. De vanligste årsakene til anafylaktisk sjokk er insektstikk, matvarer og legemidler.⁵ Diagnosen er imidlertid ikke alltid like lett å stille. Noen ganger klarer man ikke å identifisere hva som utløser det anafylaktiske sjokket. Eller det kan være vanskelig å skille mellom en kraftig allergisk reaksjon og et rent anafylaktisk sjokk. Glidende overganger forekommer. Eksempelvis kan tilstanden være vanskelig å skille fra et alvorlig astmaanfall. Det finnes også eksempler på pasienter med panikkangst som blir feiltolket som et anafylaktisk sjokk.⁶ Her er det spesielt viktig med spesialistvurdering der klinikk, laboratorietester og eventuelle provokasjonsforsøk sammenholdes.

Hvert år forekommer dødsfall på grunn av anafylaksi i Norge. Nøyaktig hvor mange vet man ikke fordi det mangler gode statistikker. Ofte finner en ikke sikker årsakssammenheng hos slike tilfeller av "plutselig død". Årsakene kan være vepse- eller bistikk, inntak av spesielle matvarer, bruk av antibiotika eller injeksjon med kontrastvæske/narkosemidler. I en oversiktsartikkel fra 2005⁷ over forekomsten av anafylaktiske reaksjoner i flere land, konkluderes det med en insidens på gjennomgående 1-3 av 10.000 innbyggere pr år. Mortalitetsraten lå på 1-3 av 1 000 000 innbyggere pr. år. Overførbarheten til norske forhold er usikker.

Tallene for forekomst av anafylaktisk sjokk i Norge få og usikre. Tall fra Reseptregisteret gir en estimert prevalens på 0,16 % i 2004, 0,20 % i 2006 og 2,5% i 2008, og tall fra Farmastat og NAV kan tyde på en økende tendens i henholdsvis omsetning og antall innvilgede

⁵ Hegvik J-A, Rygnestad T. Behandling av alvorlige allergiske reaksjoner. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1018-20

⁶ Mosbech H, Winther L, Heinig JH. Allergi for insektgift. Ugeskr Læger; 2005; 167; 628-30

⁷ Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005: 443-451

søknader for EpiPen. Tidsrommet er for kort til å si noe konklusivt, men sett under ett kan man få inntrykk av at prevalensen øker. Tallene stemmer for øvrig godt overens med en generell oppfatning av at både allergi og anafylaktiske sjokk ser ut til å øke i befolkningen. Uansett er prevalensen lav.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Anafylaktisk sjokk krever akutt, symptomatisk behandling og sykehusinnleggelse.

Ifølge internasjonale retningslinjer råder det enighet om, at hovedbehandlingen ved en anafylaktisk reaksjon er adrenalin. Adrenalin skal administreres tidlig i forløpet av en anafylaksi, i tilstrekkelig dose og på en administrasjonsmåte som sikrer hurtig og tilstrekkelig opptak. Subkutan injeksjon vil på grunn av nedsatt perfusjon medføre usikker absorpsjon. Adrenalin bør derfor gis dypt intramuskulært, eller ved manifestert sjokk intravenøst.

Avhengig av alvorlighetsgraden kan det være nødvendig med gjentatte injeksjoner av adrenalin, ikke minst der det er lang vei til sykehus. Adrenalinets effekt varer i maksimalt ca. 15-20 minutter. Tilførsel av adrenalin vil ha en alfa-stimulerende effekt, og gi perifer karkonstriksjon og bedre koronar gjennomblødning og blodtrykk og reduserer angioødem, urticaria og larynxødem. Beta-1 stimulering har positiv krono- og inotrop effekt, og beta-2 stimulering gir bronkodilatasjon.

Adrenalin finnes som injeksjonsvæske i ampulleform (Adrenalin 1mg/ml og Adrenalin 0,1mg/ml) og som injeksjonsvæske i autoinjektor (EpiPen 0,3mg/penn og EpiPen Jr. 0,15mg/penn).

Adrenalin 1mg/ml og Adrenalin 0,1mg/ml har indikasjonene kratig astmaanfall (særlig hos barn), alvorlige anafylaktiske reaksjoner, asystole, hjerrestans, overflateblødninger. Adrenalin 1mg/ml og Adrenalin 0,1mg/ml har forhåndsgodkjent refusjon for astma og cystisk fibrose. EpiPen og EpiPen Jr har indikasjonen akuttbehandling ved alvorlig anafylaktisk sjokk eller allergisk reaksjon på allergener som insektgift, matvarer eller legemidler. EpiPen og EpiPen Jr har ikke forhåndsgodkjent refusjon, men refunderes til enkeltpasienter etter individuell søknad (§ 3a og § 3b).

Behandling med antihistaminer og kortisonpreparater er også viktig, men virker først senere i forløpet. Utløsende agens fjernes så sant det lar seg identifisere. Å beskytte seg mot fremtidig eksponering kan være vanskelig ved for eksempel insekt- eller omfattende matvareallergi.

I slike tilfeller er det vanlig å utstyre pasienten med EpiPen.⁸ Multiallergikere kan trenge flere penner i året. Andre pasienter vil ha behov for en eller få penner i løpet av sitt liv, men må alltid ha en penn tilgjengelig (for eksempel ved vepseallergi i vepsesesongen). Mange av pennene som leveres ut blir altså ikke brukt, men må kasseres på grunn av at holdbarheten er utgått.

Ved insektstikkallergi er det for øvrig mulig å forebygge ved allergivaksinasjon. Behandlingen er omfattende og strekker seg over 3-5 år, og vaksinasjonen lykkes ikke alltid.

Bivirkninger

Bivirkninger forbundet med adrenalinets alfa- og betareseptorstimulerende effekt kan omfatte symptomer som takykardi, hypertoni og sentralnervøse bivirkninger. Vanlige bivirkninger er hyperhidrose, kvalme, oppkast, hodepine, svimmelhet, asthenia, tremor og uro. Injeksjon av adrenalin kan etterfølges av hjerterytmier. Det er rapportert tilfeller av utilsiktet injeksjon i hender og føtter som har ført til perifer iskemi.

4 BEHANDLING MED ADRENALIN (EPIPEN)

4.1 Dosering og administrasjon

EpiPen autoinjektor er et førstehjelpsutstyr og er utviklet for enkel selvadministrering av pasienter eller pårørende. EpiPen er en ferdigfylt sprøyte (autoinjektor) med adrenalin og finnes i to styrker. For voksne er dosen på 0,3mg, for barn 0,15mg. Autoinjektoren skal støtes mot utsiden av låret fra ca 10 cm hold. Noen nærmere beskrivelse av plassering er ikke nødvendig. Når autoinjektoren støtes mot låret utløses et fjærdrevet stempel som fører den skjulte kanylen inn i lårmuskulaturen og avgir en dose intramuskulært adrenalin.

Søker beskriver at subkutan injeksjon på grunn av nedsatt perfusjon vil medføre usikker absorpsjon. Adrenalin bør derfor gis dypt intramuskulært, eller ved manifestert sjokk intravenøst. Ettersom dødsfall ved anafylaksi i mediantid inntreffer mellom 15-30 minutter, er det viktig at adrenalin når et hurtig Cmax. EpiPen når et hurtig Cmax etter mindre enn 10 minutter og dermed reduseres risikoen for dødsfall ved en anafylaktisk reaksjon.

EpiPen er utviklet til hurtig injeksjon (0,3 sekunder) av intramuskulært adrenalin. Intramuskær injeksjon er nødvendig til sammenligning med subkutan injeksjon som er betydelig langsommere. En hurtig administrering av adrenalin er også viktig for å redusere risikoen for feilaktig administrering som for eksempel at pasienten trekker vekk pennen før legemidlet er injisert.

⁸ Kronander UN, Tilling B, Duchon K. Riktlinjer för förskrivning av adrenalinpenna samt kortisonpenna och antihistamin vid akuta allergiska tillstånd, Allergicentrum, Universitetssjukhuset, Linköping, 2007-2008

Hvor mange adrenalinpenner som anses nødvendig som profylakse av et anafylaktisk sjokk, avgjøres ved klinisk skjønn. For noen forskrives flere penner så pasienten kan ha en hjemme, en på hytta osv.

EpiPen er eneste ferdigfylte adrenalinpenn beregnet på enkel selvadministrering på det norske markedet pr i dag. EpiPen oppbevares ved vanlig romtemperatur, noe som gjør den egnet for å ha den med som beredskapsmedisin for den enkelte. Pasienter med kjent risiko for anafylaktisk reaksjon får gjerne forskrevet EpiPen. Multiallergikere kan trenge flere penner i året. Andre pasienter vil ha behov for en eller få penner i løpet av sitt liv, men må alltid ha en penn tilgjengelig (for eksempel ved vepsesesongen).

EpiPen har en holdbarhet på 18 måneder etter produksjon. På grunn av lang forsyningskjede vil varen være ute hos apotekene med en holdbarhet fra 12 til minimum 6 måneder. Mange av pennene som leveres ut blir ikke brukt, men må kasseres på grunn av at holdbarheten er utgått. I forbindelse med en eventuell innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for EpiPen, forplikter søker seg i søknaden til å garantere leveranse av penner mot grossist med en minimum varighet før utløpsdato på 12 måneder.

4.2 Forbruksmønster, pasientgrunnlag

Søker bruker tall fra Farmastat i sin beskrivelse av salgsutvikling de siste 5 år og forventet salg 5 år fremover.

Salgsutvikling av EpiPen i antall solgte penner i Norge de siste 5 år:

2004	2005	2006	2007	2008
15 161	16 120	15 255	16 710	22 315

Søker ser årsaken til stigningen fra 2007 til 2008 som et resultat av endringen i et av kriteriene for individuell refusjon, da kriteriet med dokumentert samtidig behov for annen antiallergisk behandling i mer enn 3 mnd pr år ble tatt vekk.

Søker har beskrevet forventet salg for EpiPen dersom opptak på blå resept

Antall	År 0 (2008)	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
EpiPen®	22 315	25 000	27 000	29 000	31 000	33 000

Søker forventer i søknaden at ved et eventuelt opptak av EpiPen på refusjonslisten over forhåndsgodkjente legemidler, vil noen flere av dem som i dag utstyres med én penn eventuelt utstyres med en ekstra. Søker har derimot ingen grunn til å anta at antallet pasienter vil øke vesentlig. Dette begrunnes blant annet med den endringen som søker mener forklarer økningen i antall solgte penner fra 2007 til 2008, hvor man ser resultatet av endringen i

refusjonsvilkårene med fjerning av kriteriet med krav om samtidig behandling med andre antiallergiske legemiddel i mer enn 3 måneder pr år.

Som beskrevet i 3.1 er tallene for forekomst av anafylaktisk sjokk i Norge få og usikre. Mest relevant for denne rapporten er *det antall pasienter som trenger profylakse med EpiPen*.

Reseptregisteret gir oversikt over antall brukere, prevalens, omsetning i kroner og definerte døgndoser (DDD) av injeksjonsformuleringer av adrenalin (ikke bare EpiPen) fra 2004-2008.

Tabell 3. Injeksjonsformuleringer av adrenalin

	2004	2005	2006	2007	2008
Antall brukere					
Totalt	7 240	7 745	9 524	9321	11981
0-9 år	886	1113	1187	1303	1604
10-19 år	807	938	1105	1203	1482
Prevalens (Brukere pr. 1000 innbygger)	1,58	1,68	2,04	1,98	2,51
Omsetning i DDD (0,5 mg)	13 050	12 363	17 598	17583	23847
Omsetning i kr	4 095 229	4 912 771	5 971 787	5 777 916	7 336 934

Kilde: Reseptregisteret

Antall brukere i 2008 var 11 981. Dette gir en prevalens på ca. 2,5 pr. 1000 innbyggere eller 0,25 % av befolkningen. Til sammenligning var det i 2006 og 2007 en prevalens på ca 0,2 %. Søker ser økningen fra 2007 til 2008 i sammenheng med endringen i et av kriteriene for innvilgelse av individuell refusjon, da dokumentert samtidig behov for annen antiallergisk behandling i mer enn 3 måneder pr år ble tatt vekk. De statistiske dataene må imidlertid tolkes med varsomhet da 1-2 år er en altfor kort periode til å si noe sikkert om utviklingen fremover. Dessuten vil en del av disse pasientene bruke adrenalininjeksjoner til kupering av astmaanfall.

Tallene fra Reseptregisteret stemmer for øvrig ganske godt overens med den utviklingstrend man har observert i klinisk praksis de siste årene, der antall anafylaktiske reaksjoner ser ut til å øke. Dette gjenspeiler trolig et økende antall allergiske lidelser totalt, kanskje mest hos barn og unge.

For aldersfordelingen av antall brukere, kan tallene fra Reseptregisteret sorteres etter alder med ti års intervall. Det er ikke gjort noen analyse av dette her. I tabellen vises antall brukere for aldergruppen 0-9 og 10-19 år mest for å illustrere økningen også i denne pasientgruppen.

Når det gjelder insidens av anafylaktisk sjokk, kan man se på tall fra Norsk Pasientregister. I tabellen under vises antall pasienter innlagt pr. år for anafylaktisk sjokk i perioden 2004-2006. Det skilles mellom anafylaksi utløst av matvarer, legemidler samt en uspesifisert gruppe hvor man sannsynligvis ville finne blant annet insektstikkutløst anafylaksi. Inndelingen er basert på ICD-10.

Tabell 6. Antall innleggelser for anafylaksi

	2004	2005	2006
Antall pasienter			
Totalt	496	442	505
Matvareallergi T78.0	96	105	123
Anafylaksi uspesifisert T78.2	351	289	322
Legemiddelallergi T88.6	48	46	58
Serum allergi (sykehus) T80.5	1	2	2
Korrigert for medikamentell + serum allergi	447	394	445

Norsk pasientregister 2004-2006

Antall innlagte pasienter ser ut til å være stabilt, selv om observasjonstiden er for kort til å trekke noen sikre konklusjoner. Tallene er imidlertid ikke direkte sammenlignbare med tallene fra reseptregisteret. Legemiddelallergi krever sjelden EpiPen-profylakse. Alvorlige astmaanfall kan også oppfattes som anafylaksi.

Det er vanskelig å anslå noe om endring i pasientgrunnlaget fremover. Anafylaksi er en alvorlig tilstand hvor ønsket om forebyggende behandling vil være sterkt uavhengig av om preparatet er innvilget forhåndsgodkjent refusjon eller ikke. Det er derfor ikke gitt at terskelen for å forskrive EpiPen blir lavere om preparatet innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

4.3 Dagens refusjonsstatus

EpiPen kan søkes refundert via individuell refusjon § 3a, jf. § 2, ICD-10: T78.0/T78.2/T78.3/T88.6 og tilsvarende ICPC-2: A92/A85. (Før 1.3.2008 ble det søkt etter § 10 a punkt 31B og 33B.) Vedtak på EpiPen tidsbegrenses til ett år fra søknadstidspunktet. Disse indikasjonene er beskrevet i såkalt vedlegg 1. Vedlegget er ikke uttømmende for denne indikasjonen, og det kan også søkes om andre indikasjoner etter §3a eller §3b.

Det er hentet inn tall fra Helsedirektoratet for å belyse hvilke utgifter i forbindelse med EpiPen og EpiPen Jr som ble belastet HELFO i 2006-2008. Betegnelsene § 3a og § 3b brukes også om de tidligere paragrafene før 1.3.2008.

EpiPen	Total refusjon (inkl refusjon av egenandel)	Refusjon på blå	Unike personer
2006			
Paragraf 3a	831 935	755 793	
Paragraf 3b	110 705	98 149	
Totalt	942 640	853 942	926
2007			
Paragraf 3a	854 420	783 424	
Paragraf 3b	89 565	83 027	
Totalt	943 985	866 451	1000
2008			
Paragraf 3a	1 194 514	1 095 756	
Paragraf 3b	179 167	162 720	
Totalt	1 373 681	1 258 476	1549

Kilde: Helsedirektoratet

Supplerende tall fra Helsedirektoratet viser at før 1.3.2008 var størstedelen av utgiftene, om lag 80 %, knyttet til sykdomspunkt 33 (Allergiske lidelser i de øvre luftveier, øyne og tarm). Tallene for 2008 er delt i gamle og nye sykdomspunkter, de største gruppene her er gammelt punkt 33 (60 %), og nytt punkt A92 (Allergi/allergisk reaksjon IKA (Angionevrotisk ødem)) (20 %).

4.4 Dagens fordeling av normal- og refusjonsresepter

Det er hentet inn tall fra Reseptregisteret 2006-2008 for å undersøke fordelingen av refusjonsresepter og normalresepter blant de utleverte pakningene fra apotek. Legemiddelverket har valgt å kun bruke tall fra reseptekspeidering med fullt personnummer.

EpiPen

År		Antall individer	Antall ordinasjoner	Utsalgspris	DDD
2006	Blåresept	600	940	671 822	874
	Normal	7 484	8 306	4 112 637	5 352
	Totalt	8 040	9 246	4 784 459	6 226
2007	Blåresept	664	988	694 080	904
	Normal	7 009	7 701	3 809 499	4 959
	Totalt	7 644	8 689	4 503 579	5 863
2008	Blåresept	1 016	1 554	985 596	1 342
	Normal	9 147	10 132	4 766 855	6 475
	Totalt	10 085	11 686	5 752 451	7 817

Kilde: Bestilte data fra Reseptregisteret. (Noen individer kan ha hentet både blåresept og normalresept, derfor vil summen av disse og totaltall ikke være lik.)

EpiPen Jr

År		Antall individer	Antall ordinasjoner	Utsalgspris	DDD
2006	Blåresept	318	508	386 863	252
	Normal	933	1 191	635 028	413
	Totalt	1 217	1 699	1 021 890	665
2007	Blåresept	326	527	380 242	248
	Normal	1 103	1 375	727 502	474
	Totalt	1 407	1 902	1 107 744	722
2008	Blåresept	511	866	571 140	388
	Normal	1 212	1 536	785 471	533
	Totalt	1 636	2 402	1 356 611	921

Kilde: Bestilte data fra Reseptregisteret. (Noen individer kan ha hentet både blåresept og normalresept, derfor vil summen av disse og totaltall ikke være lik.)

Tallene viser at en svært stor del av de utleverte reseptene i dag er forskrevet på hvit resept, uten individuell refusjon. Også tall over brukere viser samme tendens. I 2008 var det til sammen 1527 individer som hentet EpiPen eller EpiPen Jr på refusjonsresept, mens 10 359 hentet ut normalresept på EpiPen eller EpiPen Jr.

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV ADRENALIN (EPIPEN)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Søker har utført en enkel kostnadsminimeringsanalyse, hvor kostnadene ved anafylaktisk sjokk er sett i sammenheng med at sannsynligheten for at en pasient havner i et anafylaktisk sjokk uten EpiPen med seg er større enn med en EpiPen med seg.

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingsalternativ

Søker har ikke sammenlignet ulike behandlingsalternativ, da EpiPen er det eneste preparat på det norske markedet i ferdigfylte penner beregnet til selvadministrering.

Søker nevner i søknaden at det å vente på ambulansen og dermed adrenalinbehandling, også er forbundet med en økt risiko for dødsfall. Verdien av denne risikoreduksjonen ved å ha EpiPen tilgjengelig er ikke inkludert i regnestykket

5.3 Analysens kostnadsperspektiv

Søker har i søknaden redegjort for kostnader sett i et helsetjenesteperspektiv for et anafylaktisk sjokk. Det er ikke tatt med samfunnmessige kostnader, hvilket i følge søker ville bety enda høyere kostnader, fravær fra arbeid, reisekostnader osv.

5.4 Kostnader

5.4.1 Direkte kostnader

Søknadens beregning av direkte kostnader baserer seg på et scenario der pasienten som rammes av anafylaksi hentes av ambulanse og blir inneliggende et døgn på sykehus.

Søker har beregnet driftskostnader DRG-virksomhet pr liggedag til 10 511 NOK i 2008. (Diagnose Relaterte Grupper). Søker anfører at kostnad pr liggedag er beregnet på en generell DRG virksomhet, mens det ikke er uvanlig at pasienter med anafylaktisk sjokk får intensiv behandling, hvilket innebærer ennå større kostnader.

Ambulansekostnader er i søknaden beregnet ut fra kostnadstall for bilambulanse. Søker estimerer at kostnad pr oppdrag for bilambulanse i 2008 er 2632 NOK. Dette tallet er basert på totale kostnader for ambulansetjenesten dividert med antall oppdrag.⁹

Basert på tallene for kostnader pr liggedøgn og kostnad pr ambulanseoppdrag, beregner søker de totale helserelaterte kostnadene for et anafylaktisk sjokk i Norge til ca 13 143,- NOK

En dose EpiPen og EpiPen Jr koster 428,80 NOK

5.4.2 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregninger som viser legemiddelets kostnadseffektivitet. Søker tar utgangspunkt i at sannsynligheten for at en pasient havner i et anafylaktisk sjokk uten EpiPen med seg er større enn med en EpiPen med seg.

Ved å beregne helsevesenets kostnader for et anafylaktisk sjokk, søker refusjonssøker å vise sannsynlige unngåtte kostnader ved å ha EpiPen tilgjengelig.

5.4.3 Budsjettmessige konsekvenser

Refusjonssøker har satt opp et enkelt estimat for ekstra legemiddelbudsjett for EpiPen dersom opptak på blå resept. (Se også 4.2)

Søkers estimat for ekstra legemiddelbudsjett for EpiPen® dersom opptak på blå resept

Kroner	År 0 (2008)	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
EpiPen®	9 568 672	1 151 328	2 008 928	2 866 528	3 724 128	4 581 728

⁹ <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/stmeld/19992000/stmeld-nr-43-1999-2000-.html?id=193493>

Søker antar at antall pasienter ikke vil øke vesentlig, men at noen flere pasienter som i dag utstyres med én penn eventuelt vil utstyres med en ekstra dersom preparatet innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

5.4.4 Indirekte kostnader, ubestemte kostnader, sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer og Sensitivitetsanalyse (diskontering etc.)

Det er ikke beregnet indirekte eller ubestemte kostnader. Det er ikke gjort sammenligninger av kostnader ved ulike behandlingsalternativer. Søker har ikke utført sensitivitetsanalyser.

5.5 Oppsummering av de økonomiske nøkkeldata

En dose EpiPen og EpiPen Jr koster 428,80 NOK.

Søker tar i søknaden utgangspunkt i at sannsynligheten for at en pasient havner i et anafylaktisk sjokk uten EpiPen med seg er større enn med en EpiPen med seg

Søker har beregnet de totale helserelaterte kostnadene for et anafylaktisk sjokk i Norge til ca 13 143,- NOK

5.6 Egen helseøkonomisk vurdering

Pasientgrunnlaget

Tall fra Reseptregisteret gir en estimert prevalens på 0,16 % i 2004, 0,20 % i 2006 og 0,25 % i 2008, og tall fra Farmastat og NAV kan tyde på en økende tendens i henholdsvis omsetning og antall innvilgede søknader for EpiPen. Tidsrommet er for kort til å si noe konklusivt, men sett under ett kan man få inntrykk av at prevalensen øker. Uansett er prevalensen lav.

Fordelingen mellom barn og voksen kan tenkes å ha betydning i et kostnadmessig perspektiv i og med at anafylaksi krever livslang profylakse. Hvis vi ser på tallene fra Reseptregisteret, ser det derimot ut til å være overvekt av voksne som har fått innvilget refusjon for EpiPen.

Bruk og omsetning

Holdbarheten for EpiPen er begrenset. I forbindelse med et eventuelt opptak av EpiPen på blå resept, vil refusjonssøker forplikte seg til å garantere leveranse av penner mot grossist med en minimum varighet før utløpsdato på 12 måneder. De fleste EpiPen som hentes ut vil ikke benyttes av pasienten, men være beredskapsmedisin i tilfelle allergenpåvirkning. Bedre holdbarhet kan derfor medføre at pasientene vil trenge færre EpiPen pr år.

For de aller fleste vil en penn pr år være nok medisinsk sett. Tall fra Reseptregisteret 2006-2008 som viser antall individer og antall ordinasjoner og dermed hvor mange penner hver

pasient henter ut, tyder på at antall penner pr pasient ligger på om lag 1,15 for voksne og 1,4 for barn. Tallene er noe høyere for blåreseptgruppen enn for normalreseptgruppen. Legemiddelverket antar at barnedosene kan ha dårligere holdbarhet på grunn av lavere omsetning, imidlertid kan man ikke skille mellom hvilke resepter som er forskrevet ut fra medisinske grunner og hvilke som skyldes begrenset holdbarhet.

Med garanti om lenger holdbarhet ved innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon antar Legemiddelverket at antall penner pr individ vil synke mot 1. Samtidig kan innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon og dermed bedre tilgjengelighet føre til at flere brukere vil hente ut flere penner til beredskap flere steder. Hvor mye dette vil utgjøre er vanskelig å estimere. Legemiddelverket finner det på nåværende tidspunkt lite hensiktsmessig og kontrollérbart å innføre vilkår med begrensninger på forskrivning og utlevering av EpiPen.

I tabellen under vises antall brukere og omsetningen i kr for EpiPen. Det er også tatt med totalt refundert beløp fra NAV for individuell refusjon.

Tabell 7. EpiPen; Antall brukere og omsetningen i kr samt refundert beløp fra NAV

	2006	2007	2008
Antall brukere normalresept og blåresept	9 257	9 051	11 721
Totalomsetning i kr	6 047 965	5 831 192	7 328 385
Eksped. ref NAV i kr	942 641	943 986	1 373 681

Kilde: Reseptregisteret og NAV

Vi ser en nedgang i omsetning og antall brukere fra 2006 til 2007, deretter en økning til 2008. For NAV har totalt refundert beløp vært stabilt fra 2006 til 2007, deretter ses en tydelig økning frem til 2008 som kan sees i sammenheng med endring i vilkårene for å få innvilget refusjon, da kravet om samtidig antiallergisk behandling i minst 3 måneder ble fjernet. Kort oppsummert viser statistikk over omsetningen av EpiPen i en 2-3-årsperiode en økende tendens. Tallene spriker noe avhengig av ulike informasjonskilder. Årsakene til dette kan være mange og sammensatte. Uansett er det nødvendig med en lengre tidsperiode for å kunne si noe sikkert om den videre utviklingen.

Det er vanskelig å anslå om bruken av EpiPen vil øke utover en eventuell økning i insidens dersom EpiPen gis forhåndsgodkjent refusjon. Tallene for forekomst er også usikre. Det er ikke gitt at terskelen for å forskrive ut EpiPen blir lavere om preparatet kommer på blå resept, siden anafylaksi er en alvorlig tilstand hvor ønsket om å forebygge vil være sterkt.

Kostnader

Legemiddelverket antar at en bedret tilgjengelighet av EpiPen vil kunne bidra positivt i et kostnadmessig perspektiv. Dersom flere pasienter i risikogruppen har bedret tilgang på

EpiPen, vil dette i flere tilfeller kunne forhindre alvorlig anafylaktisk reaksjon, og dermed redusere kostnadene ved en eventuell sykehusinnleggelse og akuttbehandling.

Søker har beregnet de helserelaterte kostnadene for et anafylaktisk sjokk til ca 13 143 kr. (Se 5.4.1)

Basert på driftkostnader pr liggedag og ambulanssekostnad pr oppdrag for bilambulanse.

Legemiddelverket har også sett på kostnadsberegninger fra Norsk pasientregister for sykehusinnleggelse grunnet anafylaksi for 2004-2006 (se også tabell 6). Tallene er kostnadsestimater og gir ikke faktiske kostnader for innleggelsene, men sier noe om hva de ut fra ISF-modellen forventes å koste.

Tabell 8. Kostnadsestimater ved innleggelse for anafylaksi

	2004	2005	2006
Kostnader			
Totalt	3 780 715	3 339 692	5 305 145
Matvareallergi	746 364	828 782	997 422
Anafylaksi uspesifisert	2 637 900	2 127 905	3 164 561
Medikamentell allergi	392 033	369 055	1 128 936
Serum allergi (sykehus)	4418	13 950	14 226
Korrigert for medikamentell + serum allergi	3 384 264	2 956 687	4 161 983
Antall pasienter totalt	496	442	505

Norsk Pasientregister 2004-2006

Tallene viser at anafylaktisk sjokk er kostbart å behandle. Det er ikke kjent hvor mange av disse innleggelsene som kunne vært unngått dersom pasienten hadde en EpiPen tilgjengelig, men det er opplagt noen.

Ikke alle søker om eller får innvilget individuell refusjon for EpiPen. En del vil sannsynligvis velge å ta ut EpiPen på hvit resept i stedet. Det kan tenkes at de fleste av disse vil få EpiPen på blå resept hvis preparatet overføres til § 9, dette vil kanskje kunne si noe om økningen i kostnader hvis EpiPen gis forhåndsgodkjent refusjon. I tillegg kommer de pasienter som ikke har løst ut resepten sin tidligere.

5.7 Budsjettmessige konsekvenser

Søker har estimert budsjettmessige konsekvenser slik ut fra forventede salgstall fra Farmastat dersom opptak på blå resept.

	År 0 (2008)	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall EpiPen®	22 315	25 000	27 000	29 000	31 000	33 000
Ekstra legemiddelbudsjett EpiPen® (kroner)	9 568 672	1 151 328	2 008 928	2 866 528	3 724 128	4 581 728

Legemiddelverket mener søkers tallberegninger ikke er egnet for å estimere budsjettmessige konsekvenser i årene fremover, da beregninger av budsjettmessige konsekvenser skal ta utgangspunkt i trygdens utgifter i dag og sammenligner disse tallene med trygdens utgifter 5 år frem i tid. Det kan trekkes fra 10 % egenandel på legemiddelutgiftene, og trygdens utgifter for individuell refusjon i dag. Nåværende trygdeutgifter kan ikke framskrives.

Legemiddelverket anser det som sannsynlig at de fleste som i dag henter EpiPen på normalresept vil få utskrevet EpiPen på refusjonsresept i årene fremover. Legemiddelverket bruker i sine beregninger tall for unike antall individer som har hentet normal- eller refusjonsresept fra reseptregisteret og tall fra HELFO for antall individer med individuell refusjon og trygdens utgifter 2008. Legemiddelutgiftene er basert på at hver bruker henter ut i snitt 1 penn pr år. Videre bruker Legemiddelverket ca 7 % økning i antall individer første år, deretter 3,5 % økning de påfølgende år i scenarioet uten forhåndsgodkjent refusjon.

Uten forhåndsgodkjent refusjon	År 0 (2008)	År 1 2010	År 2 2011	År 3 2012	År 4 2013	År 5 2014
Antall individer totalt	11 721	12 541	12980	13434	13904	14390
Antall individer med individuell refusjon	1549	1549	1549	1549	1549	1549
Legemiddelutgift – 10 % egenandel	386	386	386	386	386	386
Trygdeutgifter EpiPen®	1 373 681	1 373 681	1 373 681	1 373 681	1 373 681	1 373 681

Med innvilget forhåndsgodkjent refusjon mener Legemiddelverket det er sannsynlig med en noe større prosentvis økning, og har regnet med 10 % økning første år og 5 % økning de

påfølgende år. Legemiddelutgiftene baseres på at hver bruker i snitt fortsatt henter ut 1,15 penner i året. Forskjellene på trygdens utgifter ved de to scenarioene er ved år 5: 4 896 931.

Med forhåndsgodkjent refusjon	År 0 (2008)	År 1 2010	År 2 2011	År 3 2012	År 4 2013	År 5 2014
Antall individer totalt	11 721	12 893	13 538	14 215	14 926	15 672
Antall individer med individuell refusjon	1549	1549	1549	1549	1549	1549
Legemiddelutgift – 10 % egenandel	444	444	444	444	444	444
Trygdeutgifter EpiPen®	1 373 681	5 036 736	5 323 116	5 623 704	5 939 388	6 270 612
Ekstra trygdeutgifter		3 663 055	3 949 435	4 250 023	4 565 707	4 896 931

6 DISKUSJON

Søker har utført en forenklet legemiddeløkonomisk analyse.

Legemiddelverket støtter søker i at EpiPen er det eneste behandlingsalternativet beregnet for selvadministrering av adrenalin ved alvorlige allergiske reaksjoner/anafylaktisk sjokk, og dermed aksepterer Legemiddelverket i dette tilfellet at effekter og kostnader ikke er sammenlignet med alternativ behandling.

Videre støtter Legemiddelverket antagelsene om at en bedret tilgang på EpiPen blant pasienter i risikogruppen i flere tilfeller vil kunne forhindre alvorlig anafylaktisk reaksjon, og dermed redusere kostnadene ved en eventuell sykehusinnleggelse og akuttbehandling.

Søker har anslått kostnadene ved anafylaktisk sjokk ved hjelp av kostnader for ambulans og liggedøgn på sykehus. Søker har ikke medregnet kostnader for risiko for død eller eventuelle forskjeller i oppfølging etter en anafylaktisk hendelse med og uten EpiPen. Legemiddelverket antar at dette er i søkers disfavør, da kostnadene man unngår ved bruk av EpiPen blir høyere, gitt at sannsynligheten for at en pasient havner i et anafylaktisk sjokk uten EpiPen er større enn med en EpiPen med seg.

Estimater for fremtidig pasientgrunnlag og bruk av adrenalin (EpiPen) er usikre da prevalensen er lav og det ikke finnes gode data. Legemiddelverket finner det lite

hensiktsmessig og kontrollérbart å lage vilkår om begrensninger om forskriving og utlevering. For en vurdering av forbruksmønster og budsjettmessige konsekvenser, ber Legemiddelverket om at søker innen 4 år fremskaffer data om antall pasienter og forbruksmønster av EpiPen.

Etter en totalvurdering anser Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt for adrenalin (EpiPen) på indikasjonen akuttbehandling ved alvorlig anafylaktisk sjokk eller allergisk reaksjon på allergener som insektgift, matvarer eller legemidler.

7 KONKLUSJON

EpiPen® innvilges refusjon til akuttbehandling ved alvorlig anafylaktisk sjokk eller allergisk reaksjon på allergener som insektgift, matvarer eller legemidler som søkt etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende refusjonsinformasjon:

Refusjonsberettiget bruk: Akuttbehandling ved alvorlig anafylaktisk sjokk eller allergisk reaksjon på allergener som insektgift, matvarer eller legemidler.					
Refusjonskoder:					
ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
A92	Allergi/allergisk reaksjon IKA (Angionevrotisk ødem)		T78.0	Anafylaktisk sjokk som skyldes reaksjon på matvarer	
			T78.2	Uspesifisert anafylaktisk sjokk	
			T88.6	Anafylaktisk sjokk som skyldes bivirkninger av riktig legemiddel gitt i terapeutisk dose	
Vilkår:					
<ul style="list-style-type: none"> • Refusjon skal gis til pasienter med risiko for alvorlig allergisk reaksjon eller pasienter som har hatt en alvorlig systemisk reaksjon hvor klinisk sykehistorie er dokumentert og har direkte sammenheng mellom allergen (fra f. eks insektstikk eller matvare) og reaksjon • Allergi skal være påvist med positiv hudpricktest og/eller spesifikk IgE-test • Allergologisk utredning og initiering av EpiPen skal gjøres av spesialist med allergologisk kompetanse 					

Følgende betingelser er knyttet til vedtaket:

- Vedtaket er forutsatt at ALK-Abelló garanterer leveranse av EpiPen mot grossist med en minimum varighet før utløpsdato på 12 måneder.
- Innen utgangen av januar 2014 skal refusjonssøker sende inn opplysninger om utvikling i pasientgrunnlag og forbruksmønster for EpiPen.

Statens legemiddelverk, 05-01-2010

Lars Granum (e.f.)
fung. seksjonssjef

Anne Marthe Ringerud
Saksbehandler