

Refusjonsrapport

Dalteparin (Fargmin) til behandling av symptomgivende venøs tromboembolisme (VTE) med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos pasienter med kreft.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

20-12-2011

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 dalteparin (Fragmin) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjente indikasjoner:

Tromboseprofylakse ved kirurgi.

Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi.

Behandling av akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert.

Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon.

Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokard infarkt uten Q-takk.

Profylakse hos pasienter med kraftig økt risiko for venøs tromboembolisme og som er immobilisert pga akutte medisinske tilstander som for eksempel ved hjertesvikt, respirasjonssvikt og alvorlige infeksjoner.

Behandling av symptomgivende venøs tromboembolisme (VTE) med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos pasienter med kreft.

Bakgrunn:

Pfizer har sendt inn en søknad om forhåndsgodkjent refusjon for dalteparin (Fragmin) for behandling av symptomgivende venøs tromboembolisme (VTE) med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos pasienter med kreft.

Firmaet har sendt inn en begrenset legemiddeløkonomisk analyse hvor komparator som brukes er warfarin (Marevan).

Firma har sendt inn effekt- og sikkerhetsdata for Fragmin og Marevan ved den aktuelle indikasjonen. Det foreligger en publisert head to head RCT- studie for behandling med Fragmin og Marevan.

Legemiddelverket har vurdert innsendt informasjon for effekt og sikkerhet. I tillegg har Legemiddelverket innhentet informasjon fra relevante klinikere om praksis for behandling av symptomgivende venøs tromboembolisme hos pasienter med kreft og etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv.

Legemiddelverket har tidligere vurdert og innvilget refusjon for de resterende medisinsk godkjente indikasjonene. Fraksjonert (lavmolekylært) heparin gitt subkutant er i dag standardbehandling ved sekundærprofylakse hos pasienter med aktiv kreftsykdom. [1]

Legemiddelverket har besluttet at innsendt dokumentasjon samt innhentede uttalelser fra klinikere er tilstrekkelig for å godta den innsendte legemiddeløkonomiske analysen. Legemiddelverket har gjort en totalvurdering av den relevante informasjonen og anser at kostnadene for Fragmin står i rimelig forhold til behandlingmessig verdi. Legemiddelverket velger derfor å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Fragmin ved den søkte indikasjonen som følger:

Vedtak:

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21 er dalteparin (Fragmin) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §2 med følgende informasjon (endringer i kursiv)

Refusjonsberettiget bruk:

Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi. Behandling av akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk. Profylakse hos pasienter med kraftig økt risiko for venøs tromboembolisme og som er immobilisert pga akutte medisinske tilstander som for eksempel ved hjertesvikt, respirasjonssvikt og alvorlige infeksjoner. *Behandling av symptomgivende venøs tromboembolisme (VTE) med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos pasienter med kreft.*

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
-90	Palliativ behandling i livets slutfase	136	-90	Palliativ behandling i livets slutfase	136
-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136	-20	Tromboseprofylakse ved kirurg	136
-51	Organtransplantasjon	136	D68.8	Andre spesifiserte koagulasjonsdefekter	
B83	Koagulasjonsdefekt spesifisert		D68.9	Uspesifisert koagulasjonsdefekt	136
B83	Koagulasjonsdefekt INA	136	I20.0	Ustabil angina	
K74	Angina pectoris ustabil	-	I21	Akutt hjerteinfarkt, 1. gang	
K75	Akutt hjerteinfarkt	-	I22	Akutt hjerteinfarkt, 2. gang eller senere	
K93	Lungeemboli	-	I26	Lungeemboli	

K94 Dyp venetrombose	-	I80	Flebitt og tromboflebitt	
U28 Redusert funksjonsevne nyredialyse	-	I82	Annen emboli og trombose i vener	
		Z94	Kont. med h.tj. ved status etter transplantert organ og vev	136
		Z99.2	Avhengighet av nyredialyse	
<u>Vilkår:</u> 136 Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.				

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	7
1 BAKGRUNN	8
1.1 UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM (VENØS TROMBOEMBOLISK SYKDOM)	8
1.2 BEHANDLING	9
1.2.1 <i>Behandling med dalteparin (Fragmin)</i>	9
1.2.2 <i>Behandling med warfarin (Marevan)</i>	9
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR DALTEPARIN (FRAGMIN)	10
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	10
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	12
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV DALTEPARIN (FRAGMIN)	13
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	13
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 (effekt)</i>	14
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	14
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	14
3.2 RESULTATER	15
3.2.1 <i>Effekt</i>	15
3.2.2 <i>Kostnadseffektivitet</i>	15
3.3 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	16
3.3.1 <i>Effektdata</i>	17
3.3.2 <i>Kostnadsdata</i>	17
3.3.3 <i>Resultater av analysen</i>	17
3.4 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER	17
3.5 OPPSUMMERING	18
4 DISKUSJON	18
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	18
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	19
6 KONKLUSJON	21
REFERANSER	23

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Pfizer AS

Preparat: Fragmin
Virkestoff: Dalteparin
Indikasjon: Behandling av symptomgivende venøs tromboembolisme (VTE) med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos pasienter med kreft.

ATC-nr: B01AC04

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 06-06-2011
Saksbehandling startet: 13-06-2011
Opphold i saksbehandlingen: 22 dager

Vedtak fattet: 20-12-2011
Saksbehandlingstid: 168 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Underliggende helseproblem (Venøs tromboembolisk sykdom)

Venøs tromboembolisk sykdom (VTE) karakteriseres primært ved at en venøs blodåre tilstoppes slik at blodet ikke lenger kan flyte gjennom åren. VTE inkluderer både dype venetromboser (DVT, 2/3 av venøse tromboser) og lungeemboli (PE, 1/3 av venøse tromboser). En dyp venetrombose innebærer at en eller flere vener i bena blokkeres av en trombose (blodpropp). Lungeemboli oppstår når en del av en venetrombose brytes løs, føres med blodstrømmen til lungene og tilstopper lungearteriene. Større lungeembolier er forbundet med høy dødelighet. DVT kan deles inn i distale dvs. tromboser som sitter under kneet, og proksimale dvs. tromboser som strekker seg ovenfor kneleddet. Risiko for å få lungeemboli er størst ved venetromboser i de store proksimale venene. Proksimale tromboser utgjør omlag 1/3 av totalt antall dype venetromboser. I mange tilfeller vil trombene gå tilbake spontant, men i ca. 20 % av tilfellene utvikles symptomatisk venøs tromboembolisk sykdom.

Ved behandling vil ofte lungearterier og leggvener rekanaliseres, mens ved proksimal dyp venetrombose (lårvenen), er rekanalisering mer sjelden. Proksimale tromboser fører derfor oftere til posttrombotisk syndrom med vedvarende hevelse i benet, varicedannelse og evt. venøs laudicatio med utvikling av kronisk eksem og sår. En annen senkomplikasjon av proksimale tromboser er økt risiko for residiv av VTE.[1]

Kreftdiagnose gir en 4-6 ganger øket risiko for VTE. Kreftrelaterte intervensjoner som kjemoterapi, hormonterapi og sentralt venekateter øker også risiko for VTE. Ved kjemoterapi har kreftpasienter 7 ganger så stor risiko for å utvikle VTE sammenlignet med pasienter uten kreft. [2] Tilsvarende har pasienter som gjennomgår kreftkirurgi høyere risiko for VTE enn pasienter som gjennomgår kirurgi for benigne sykdommer. Videre har pasienter med kreft og VTE høyere risiko for død enn pasienter med kreft eller VTE hver for seg. [3]

Det er pasienter med kreft i hjerne, lunge, livmor, blære, pankreas, mage og nyre, særlig pasienter med metastaser, som har høyest forekomst av VTE. Det er sett at kreftpasienter har 3 ganger så høy risiko for VTE-residiv som pasienter med VTE uten kreft. Den økte risikoen for VTE-residiv hos kreftpasienter er høyest de første månedene etter kreftdiagnosen og kan vedvare i mange år etter ett tilfelle med symptomatisk VTE. [2]

Kreftpasienter har også forskjeller i effekt og risiko/bivirkninger ved antikoagulantbehandling i forhold til pasienter uten kreft. Ved oral antikoagulantbehandling ved VTE har blant annet kreftpasienter en høyere forekomst av residiv av VTE enn pasienter uten kreft (27.1 mot 9.0 hendelser pr 100 pasientår, $P=0,003$) og høyere forekomst av store blødninger (13,3 mot 2.2 hendelser per 100 pasientår, $P=0,002$) [3]

Dalteparin (Fragmin) er tidligere innvilget forhåndsgodkjent refusjon for behandling av akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert. Også profylaktisk behandling hos pasienter med kraftig økt risiko for venøs

tromboembolisme og som er immobilisert pga akutte medisinske tilstander som for eksempel ved hjertesvikt, respirasjonssvikt og alvorlige infeksjoner er innvilget forhåndsgodkjent refusjon. Fraksjonert (lavmolekylært) heparin gitt subkutant er i dag standardbehandling ved sekundærprofylakse hos pasienter med aktiv kreftsykdom. [1]

Legemiddelverket anser at venøs tromboembolisme er en alvorlig tilstand som innfrir forskriftens krav til alvorlighet.

1.2 Behandling

Legemiddelverket begrenser i denne rapporten omtale av behandling av VTE og etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv til å gjelde kreftpasienter. Det er også denne pasientgruppen søknaden referer til.

1.2.1 *Behandling med dalteparin (Fragmin)*

Standard heparin og lavmolekylære hepariner hemmer blodets koagulasjon via flere trinn i koagulasjonen. Den antitrombotiske effekten av dalteparin virker først og fremst ved å akselerere hemmingen av Faktor Xa og trombin ved å aktivere koagulasjonsfaktorer gjennom kompleksbinding til antitrombin (AT). Dalteparin inaktiverer faktor Xa analogt med standard heparin, men har mindre effekt på inaktivering av trombin og fører i terapeutiske doser bare til en moderat forlengelse av koagulerings tiden (APTT). Effekten på blodplatefunksjon er også mindre. Dalteparin gis som en subkutan injeksjon én gang daglig og behandlingen krever normalt ikke monitorering av pasienten.

Behandling av symptomgivende venøs tromboembolisme (VTE) med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos pasienter med kreft:

1. måned: 200 IE/kg kroppsvekt gis sc én gang daglig de første 30 dagene. Den totale dosen bør ikke overstige 18 000 IE.

2.-6. måned: 150 IE/kg bør gis sc én gang daglig ved bruk av forhåndsfylte engangssprøyter.

1.2.2 *Behandling med warfarin (Marevan)*

Warfarin er en vitamin K-antagonist som gis peroralt. Legemidlet virker ved å modifisere syntesen av koagulasjonsfaktorer (II, VII, IX og X) og koagulasjonshemmere (protein C og S) På grunn av plasmahalveringstid til de ulike koagulasjonsfaktorene tar det flere dager (5-7 døgn) før optimal antikoagulasjonseffekt nås. I oppstart av warfarinbehandling gis derfor lavmolekylære hepariner i minst 4-5 døgn og avbrytes først når INR er kommet opp på terapeutisk nivå. Warfarin er særlig aktuelt ved langvarig behandling, men bruk krever nøye monitorering av antikoagulasjonseffekt og vurdering av potensielle interaksjoner, både med næringsmidler som inneholder vitamin K og legemidler. Som sekundærprofylakse mot venøs trombose er vitamin K-antagonister førstevalg til de fleste. Hos pasienter med aktiv kreftsykdom er imidlertid lavmolekylære hepariner gitt subkutant

anbefalt. [1] Dette skyldes at det ofte er vanskelig å innstille INR på riktig nivå slik at det er større fare for dårlig effekt og bivirkninger (blødninger). Opplysningene bekreftes av klinkere¹ Legemiddelverket har kontaktet [4]

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR DALTEPARIN (FRAGMIN)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Firma viser i sin søknad til tre studier av dalteparin[5-7]. Legemiddelverket har lagt spesielt vekt på den såkalte CLOT-studien[5], en multisenter, randomisert, open-label studie hvor det ble undersøkt om lavmolekylære hepariner (dalteparin) er mer effektiv og tryggere enn oral antikoagulant (vitamin K-antagonist) når det gjelder å forhindre VTE-residiv hos pasienter med kreft som har akutt VTE.

Legemiddelverket har gjennomført litteratursøk uten å finne andre direkte effektstudier mellom dalteparin og warfarin i relevant pasientpopulasjon. Imidlertid støttes funnene i CLOT-studien av relevante studier mellom OAK og andre LMWH. [8]

Legemiddelverket mener at studien og de innsendte artiklene er relevante for å vise effekt og sikkerhet for dalteparin i forhold til warfarin i den aktuelle populasjonen.

Legemiddelverket har i tillegg sett hen til vurderingene som ligger til grunn for MT for denne indikasjonen, hentet inn informasjon fra relevante klinikere i Norge samt funnet støtte i litteratursøk.

	CLOT-Studien[5]
Design	Randomisert, open-label, controlled, multicenter, multinational
Pasientpopulasjon	N=676, 338 ble randomisert til dalteparin-armen og 338 ble randomisert til Oral antikoagulant (OAK)-gruppen Kvinner og menn >16år med kreft og objektivt dokumentert akutt, symptomatisk proksimal DVT i underekstremitet, lungeemboli eller begge. ECOG status 0,1 og 2 og kroppsvekt >40kg. Eksklusjonskriterier: pasienter behandlet med ufraksjonert heparin eller LMWH i mer enn to dager før randomisering, og pasienter som allerede fikk oral antikoagulant. Pasienter med tidligere hendelser assosiert med høy blødningsrisiko, nyresvikt eller kontraindikasjoner til heparin eller kontrast.
Studiemedisinering og varighet	Dalteparin-arm: Subkutant 200 IE/kg 1x daglig i en måned, etterfulgt av ca 150 IE/kg resten av seks måneders studieperiode OAK-arm: Dalteparin sammen med OAK i minst 5 dager inntil

¹ Telefonsamtale med Fløysand, hematolog , avdeling for blodsykdommer Rikshospitalet Des 2011

	<p>INR var innstilt på terapeutisk nivå (2,0-3,0) i to påfølgende dager, etterfulgt av monoterapi OAK resten av seks måneders studieperiode.</p> <p>Behandlingen fortsatte i 6 måneder med mindre symptomatisk VTE ble observert, pasienten utviklet uakseptable bivirkninger eller legen besluttet å seponere behandlingen</p>
<p>Utfallsmål</p>	<p>Primært endepunkt: <i>Effekt:</i> Første episode av objektivt dokumentert, symptomatisk DVT-residiv og/eller PE-residiv i løpet av studieperioden (seks måneder)</p> <p>Sekundære endepunkt: <i>Effekt:</i> Symptomatisk, objektivt dokumentert DVT, PE eller CVT. Overlevelse <i>Sikkerhet:</i> Blødning (alvorlig (major) blødning og alle blødninger) Bivirkninger (type, insidens, alvorlighet, relevans, abnormaliteter i hematologi, koagulasjon, blodkjemi)</p> <p>VTE, død, blødninger ble bedømt av en sentral komité som var blindet med hensyn på pasientens behandling</p>
<p>Resultat</p>	<p>DVT og/eller PE forekomst i dalteparingruppen og OAK-gruppen var henholdsvis 27 av 336 (8,0%) og 53 av 336 (15,7%). Estimert sannsynlighet for tromboseresidiv ved seks måneder var 9% i dalteparingruppen og 17% i OAK-gruppen, en 52% risikoreduksjon i dalteparinarmen sammenlignet med OAK-armen.</p> <p>Hovedsakelig skyldes forskjellene i effekt en lavere insidens av DVT i dalteparingruppen i forhold til OAK-gruppen (hhv 14 og 37 hendelser). Den største forskjellen ser ut til å være fra ca to uker til ca fem ukers behandlingen.</p> <p>Gjennomsnittlig INR i OAK-gruppen var 2,5±0,75. Tiden (%) i, under og over terapeutisk nivå ble estimert til henholdsvis 46%, 30% og 24% Det var ingen forskjell i INR hos OAK-pasienter med/uten VTE-residiv.</p> <p>Varighet av behandling var noe lengre i dalteparingruppen sammenlignet med OAK-gruppen.</p> <p>Det var ingen signifikante forskjeller i 6- og 12- måneders overlevelse mellom de to behandlingsarmene.</p> <p>Alvorlig blødning forekom hos 19 av 338 pasienter (6%) i dalteparingruppen og 12 av 335 pasienter (4%) i OAK-gruppen.</p>

	<p>Forskjellen var ikke signifikant. I dalteparingruppen var to av tilfellene forbundet med trombocytopeni og i OAK-gruppen var seks av tilfellene assosiert med INR>3. Forekomst av alle blødninger var 14% i dalteparingruppen og 19% i OAK-gruppen. 10 pasienter i dalteparingruppen mot 5 i OAK-gruppen seponerte behandling på grunn av en alvorlig blødning.</p>
Legemiddelverkets kommentar:	<p>De to studiearmene var balanserte med hensyn på prognostiske faktorer og pasientkarakteristikker. Majoriteten hadde en tumor-kreftdiagnose (90%) med metastaser (67%). Studien var designet som en open-label studie, begrunnet med legemidlenes forskjell i administrering og ulikheter i monitorering, blant annet hyppige INR-målinger. Studiepopulasjonen er karakterisert med andre alvorlige tilstander og polyfarmasi. Imidlertid ble det gjort grep, blant annet en uavhengig, blindet sentral bedømmingskomité som vurderte VTE-hendelser, blødninger osv og en strukturert og standardisert bedømming av hendelser i studien. Med disse betingelsene aksepterer derfor Legemiddelverket en open-labelstudie.</p> <p>Det var statistisk signifikant lavere insidens av første VTE-residiv i studieperioden i dalteparingruppen sammenlignet med OAK-gruppen, en forskjell som hovedsakelig skyldes reduksjon i DVT i dalteparingruppen i forhold til OAK-gruppen. Det var ingen forskjell i overlevelse i de to behandlingsgruppene, mortalitetsratene ved seks måneder var henholdsvis 39% og 41% i dalteparingruppen og OAK-gruppen. 90% av dødsfallene i begge gruppene var knyttet til kreftprogresjon.</p> <p>Det var noe høyere frekvens på alvorlige blødninger i dalteparingruppen, men ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene. For andre bivirkninger var resultatene sammenlignbare for de to gruppene.</p>

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket anser den innsendte effekt- og sikkerhetsdokumentasjonen for dalteparin (Fragmin) til behandling av symptomgivende venøs tromboembolisme (VTE) med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos pasienter med kreft som relevant. Legemiddelverket mener det er vist at dalteparin (Fragmin) er mer effektiv når det gjelder reduksjon av insidens av VTE-residiv i kreftpasienter med symptomatisk VTE

sammenlignet med OAK med en ikke-signifikant økning i alvorlige blødninger og en ikke-signifikant reduksjon i alle blødninger.

Legemiddelverket mener søknaden var mangelfull når det gjelder å beskrive hvordan den kliniske praksisen er på dette terapiområdet i Norge. Det er ingen offisielle retningslinjer for behandling av symptomgivende VTE med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos pasienter med kreft i Norge. Legemiddelverket har selv hentet inn informasjon fra prof. Dr. med. Bjørn Tore Gjertsen (Helse-Bergen) samt funnet informasjon i norsk og internasjonal litteratur.[2, 9] Informasjon fra Gjertsen bekrefter det som ble funnet av informasjon om valg av behandling og behandlingens lengde i litteraturen.

Behandling med warfarin er problematisk hos kreftpasienter. Dette skyldes flere forhold hos pasientene, blant annet legemiddelinteraksjoner (kjemoterapi), underernæring, kvalme/oppkast og forstyrrelser i leverfunksjon som gjør det vanskelig å oppnå og vedlikeholde tilfredsstillende INR-verdier. På grunn av lang tid før effekt og lang halveringstid kan det også være vanskelig å avslutte/kontrollere antikoagulasjon før invasive inngrep eller trombocytopeni[8].

Lavmolekylære hepariner er allerede etablert behandling i Norge ved behandling av VTE med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos kreftpasienter.[1, 4, 9]

Når det gjelder lengde av sekundærprofylakse etter VTE hos kreftpasienter, har søker tatt utgangspunkt i den godkjente doseringen som er opp til 6 måneders behandling. De har også satt opp et alternativt løp med tre måneders profylaktisk behandling. Imidlertid finner Legemiddelverket det sannsynlig at profylaktisk behandling også kan vare lenger enn seks måneder, basert på en individuell vurdering.[2, 9] Gjertsen bekrefter også at livslang profylaktisk behandling er aktuelt dersom man har en trombogen tilstand (cancer). [4]

En samlet vurdering av effekt- og sikkerhetsdata fra innsendt søknad og tilgjengelig litteratur samt informasjon fra kliniker om norsk praksis gjør at Legemiddelverket aksepterer søkers innsendte vurdering av kostnadseffektivitet, der komparator er warfarin, men der det er lagt liten vekt på behandling med warfarin (Marevan) i forhold til dalteparin (Fragmin).

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV DALTEPARIN (FRAGMIN)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Søker har sendt inn en forenklet økonomisk analyse. Oppsummert er det beregnet en pris pr sparte VTE-residiv kalkulert ut fra behandlingens kostnad ved dalteparinbehandling og effektforskjellen mellom dalteparin og warfarin som ble funnet hos kreftpasienter i CLOT-studien.[5]

3.1.1 Analyseperspektiv

På bakgrunn av estimerte prevalenstall, legemiddelkostnad, relative effektall og gjeldende DRG-takster beregnes en pris per forhindret VTE-residiv. Merkostnaden er beregnet til om lag 137 000 NOK per forhindret DVT-residiv og om lag 110 000 NOK per forhindret PE-residiv.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasientpopulasjonen i søkers legemiddeløkonomiske analyse avgrenses til kreftpasienter med blodpropp, årlig 1100 kreftpasienter. (20% av de 5500 årlige blodpropptilfellene i Norge)

3.1.3 Intervensjon

Dalteparin: 200 IE/kg daglig de første 30 dagene. 2.-6. måned: 150 IE/kg daglig.

3.1.4 Komparator (effekt)

Oral antikoagulant: Dalteparin (200IE/kg i fem til syv dager og warfarin i seks måneder (mål-INR 2,5))

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Det vises til beskrivelsen av CLOT-studien i avsnitt 2.1

3.1.6 Kostnader (input data)

Søker har angitt direkte legemiddelkostnader ekskl mva ved bruk av de anbefalte doseringene av dalteparin i henholdsvis seks og tre måneder for en person mellom 70 og 80 kg. Legemiddelverket har valgt å se bort fra søkers alternativ med tre måneders behandling, da det ikke foreligger data om effekt og sikkerhet ved tre måneders bruk. Prisene er oppdatert med gjeldende priser pr Des 2011.

Produkt	Styrke/IE	Ant	AUP	AUP x/ mva	AUP/ sprøyte	Beh 1. mnd	Beh. 2. - 6. mnd	Behandlingskostnad 6 mnd 70-80kg pas.
Fragmin	12500	5	442	353,60	70,72		10608	13090,5
Fragmin	15000	5	517,2	413,76	82,75	2482,5		

Behandlingskostnadene for en pasient (70-80 kg) i seks måneder vil være om lag 13 000 kr. Utsalgsprisene er revurdert og endret marginalt siden søknaden ble sendt inn. Dette gir ikke utslag i beregningene.

Kostnad ved VTE-residiv (DVT og PE) er satt opp ved bruk av enhetsrefusjon og kostnadsvekter for DRG 78: Lungeemboli, luftemboli og fettembolisyndrom og DRG 128: Årebetennelse i de dype vener i følge regelverket for Innsatsstyrt finansiering 2011.

3.2 Resultater

3.2.1 Effekt

Søker tar utgangspunkt i resultater fra CLOT-studien slik at dersom alle kreftpasienter med blodpropp behandles med dalteparin vil 9 % få residiv. Dersom disse pasientenes behandles med oral antikoagulant vil 17 % få residiv. Omsatt til faktiske tall pr år, vil bruk av dalteparin fremfor oral antikoagulant hos alle kreftpasienter forhindre 88 residiv årlig.

3.2.2 Kostnadseffektivitet

Søker har listet opp de besparelsene og kostnadene søker anser som viktigst knyttet til profylaktisk behandling med dalteparin. Søker har brukt både tre og seks måneders behandlingsslengde. Legemiddelverket har valgt å fokusere på seks måneders behandling som nevnt over og gjengir derfor ikke søkers oppsett med tre måneders behandling.

Besparelser og kostnader ved seks måneders behandling

A	Årlig blodpropptilfeller i Norge (Brosstad)		5 500
B	Årlig andel kreftpasienter som får blodpropp	20%	1 100
C	Residiv hos de som får dalteparin iflg. CLOT studien	9%	99
D	Residiv hos de som får oral antikoagulant iflg. CLOT studien	17%	187
E	Spart residiv v/ bruk av dalteparin fremfor oral antikoagulant (D-C)		88
F	Legemiddelkostnad for Fragmin på 70-80 kg pasient		13 049
G	Legemiddelkost. (årlig) for alle kreftpas. v/ bruk av Fragmin (B*F)		14 353 900
H	Legemiddelkostnad per sparte residiv (G/E)		163 113
I	Enhetsrefusjon per poeng		36 968
J	Vekten til DRG 78 (PE)		1, 428
K	Vekten til DRG 128 (DVT)		0,701
L	Kostnad PE residiv (J*I)		52 790
M	Kostnad DVT residiv (K*I)		25 915
N	Pris (legemiddelkostnad) pr sparte DVT residiv (H-M)		137 198
O	Pris (legemiddelkostnad) pr sparte PE-residiv (H-L)		110 322

Oversikten er noe bearbeidet tekstmessig av Legemiddelverket.

Legemiddelkostnaden for seks måneders sekundærprofylaktisk behandling av en kreftpasient er om lag 13 000 kr ekskl mva. Søker har heller ikke hensyntatt utgifter til lege og kontroller da det er begrenset behov for dette ved behandling med Fragmin. Søker har ikke trukket fra kostnader for alternativ behandling der legemiddelkostnaden er begrenset, mens lege, kontroller, komplikasjoner m.v. er betydelige.

Søker begrunner ikke videre hvorvidt behandlingsregimet med dalteparin kan anses som kostnadseffektiv i forhold til behandling med oral antikoagulant.

Imidlertid viser søker i søknaden til en legemiddeløkonomisk analyse av dalteparin og warfarin i Canada[10] der data om ressursbruk ved behandling med dalteparin og warfarin fra CLOT-studien er brukt sammen med kostnadsestimat for behandling av DVT, PE, fatal

PE, trombocyttopeni, blødninger og andre bivirkninger funnet i kanadisk og internasjonal litteratur. Enhetskostnader baseres på kanadiske data. Forskjellen i kostnader mellom pasienter som ble behandlet med dalteparin og oral antikoagulant ble brukt i cost-utility analysen for å estimere den inkrementelle kostnaden per QALY som ble ved tilført med behandling med dalteparin.

Legemiddelkostnaden i dalteparingruppen var i denne studien angitt til 2852 \$Can for 126 dagers behandling, som med kurs på 5,74 (14.12.2011) tilsvarer 16370 NOK. Studiens totalkostnad pr pasient er 4162\$Can tilsvarende 23900 NOK. Tallene for warfarin-gruppen er henholdsvis 269\$Can/1544NOK for 117 dagers behandling (Legemiddelkostnad) og 2003\$Can/11500NOK (Totalkostnad). Den inkrementelle kostnaden ved dalteparinbehandling ble kombinert med en QALY-gevinst på 0,157 og den inkrementelle kostnaden per QALY ble i studien estimert til \$Can 13 751 tilsvarende 78 930 NOK.

Mesteparten av kostnadene (67%) for dalteparingruppen var legemiddelkostnader (13% i oral antikoagulantgruppen), mens VTE-behandling og laboratoriemonitoring var de største kostnadskomponentene i oral antikoagulantgruppen.

3.3 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

Legemiddelverket vurderer at de innsendte dataene i de økonomiske beregningene er relevante for den pasientpopulasjonen, indikasjonen, doseringen, sammenligningsalternativ og vurderingen av kostnader og besparelser som ligger til grunn for refusjonssøknaden. Legemiddelverket ønsker primært en mer fullstendig analyse som inkluderte kostnader ved alternativ behandlingen og en mer komplett oversikt over kostnader knyttet til VTE-residiv for å få en bedre bakgrunn for å vurdere kostnadseffektivitet. Imidlertid har Legemiddelverket valgt å akseptere det innsendte materialet, da oral antikoagulantbehandling trolig ikke er relevant eller ønskelig ved behandling av VTE og etterfølgende profylakse mot VTE-residiv hos kreftpasienter. Legemiddelverket ser også hen til at Fragmin allerede i dag har forhåndsgodkjent refusjon for de resterende indikasjonene og de aktuelle refusjonspunktene og at kreftpasienter synes å få VTE-behandling og utvidet sekundærprofylakse med Fragmin refundert via disse refusjonspunktene.

Legemiddelverket aksepterer søkers valg av gjennomsnittlig behandlingstid på seks måneder. Studien som effektdataene er hentet fra gikk over seks måneder, og det ble ikke samlet inn effektdata ved andre behandlingstider. Noen pasienter vil seponere behandling før seks måneder på grunn av bivirkninger eller død, mens andre vil utvide sekundærprofylaksen utover seks måneder. Det er vanskelig å estimere hvor mange som vil ha behov for sekundærprofylakse utover seks måneder, da dette baseres på en individuell vurdering av pasientene[9]

3.3.1 Effektdata

Effektdataene i oppsettet er hentet fra CLOT-studien hvor objektivt dokumentert, symptomatisk DVT-residiv og/eller PE-residiv i løpet av studieperioden var primært endepunkt. Effektmålet (residiv) som inkluderer både en symptomatisk og objektiv dokumentert tilstand er, etter Legemiddelverkets syn, godt egnet til å beskrive klinisk relevant forekomst av residiv.

3.3.2 Kostnadsdata

Kostnad for behandling av eventuelle bivirkning (blødninger) er ikke tatt med. Legemiddelverket aksepterer dette da det ikke ble funnet signifikante forskjeller i forekomst av blødninger.

Det er ikke inkludert kostnad til hjemmesykepleie for de pasienter som ikke selv er i stand til å sette sprøyter subkutant. Normalt kan pasienten selv eller pårørende sette sprøyter subkutant etter opplæring, men det finnes publiserte data som angir at opptil 8% av pasientene har behov for hjemmesykepleie for å administrere sprøyter.[11] For pasientgruppen som eventuelt har behov for hjemmesykepleie for å få gjennomført Fragminbehandling vil kostnaden per sparte residiv bli høyere enn det som er beregnet.

Oppsettet gir en forenklet og begrenset fremstilling av kostnadene knyttet til behandling av oppståtte VTE-residiv. Det benyttes DRG-satser hentet fra Regelverket for innsatsstyrt finansiering for 2011. Det er ikke inkludert kostnader ved behandling av eventuelle senkomplikasjoner etter VTE (f. eks posttrombotisk syndrom) eller kostnader knyttet til eventuell reduksjon i livskvalitet

Nettovirkningen av de utelatte kostnadene er uviss, men trolig vil kostnadene til en viss grad veie opp for hverandre. Legemiddelverket antar at de utelatte kostnadene vil påløpe for en mindre andel av pasientene, og at de inkluderte kostnadene er de dominerende og mest relevante.

3.3.3 Resultater av analysen

Søkers oppsett over besparelser og kostnader ved seks måneders behandling gir en kostnad per forhindrede DVT- og PE-residiv på henholdsvis om lag 137 000 og 110 000. Det er ikke beregnet hva forhindrede DVT- og PE-residiv medfører i gevinst i livskvalitet.

Legemiddelverket støtter, tross oppsettets begrensede omfang, søkers oppfatning av at dalteparinbehandling gir færre residiv og har en akseptabel kostnad.

3.4 Legemiddelverkets egne beregninger

I den kanadiske legemiddeløkonomiske analysen ble det funnet at den inkrementelle kostnaden ved dalteparinbehandling kombinert med en QALY-gevinst på 0,157 gav en inkrementell kostnad per QALY \$Can 13 751 tilsvarende 78 930 NOK.

Legemiddelverket har sammenlignet legemiddelkostnadene i den kanadiske legemiddeløkonomiske analysen med norske legemiddelpriser. I Norge koster dalteparin-behandling i 180 dager med dagens priser 13090,5 NOK (eksl mva). Tilsvarende tall i studien var 16370 NOK(2852\$Can) for 126 dagers behandling. Warfarinbehandling i 180 dager inkludert 5 dager dalteparin ved oppstart koster i Norge 958 NOK (eksl mva). I studien er tallene for warfarin-gruppen 1544NOK (269\$Can) for 117 dagers behandling. Studien konkluderer med at Dalteparin I studien utgjør legemiddelkostnaden 67% av totalkostnaden i dalteparingruppen, men kun en liten andel av totalkostnaden i warfaringruppen. Sett i lys av dette, vil sannsynligheten øke for at behandling med dalteparin er kostnadseffektiv også i Norge. Legemiddelverket har ikke gjort noen sammenligning med norske forhold av de andre verdiene som er benyttet i studien.

3.5 Oppsummering

Søker har levert inn en analyse av kostnader og besparelser knyttet til seks måneders sekundærprofylaktisk behandling med dalteparin, samt viser til en publisert legemiddeløkonomisk analyse som benytter data fra studien av dalteparin og warfarin som ligger til grunn for refusjonssøknaden. Legemiddelverket mener dette er tilstrekkelig, gitt problemene med aktuelt behandlingsalternativ hos pasientpopulasjonen samt at dalteparinbehandling tidligere er ansett kostnadseffektiv og refusjonsverdig ved en rekke andre indikasjoner.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Legemiddelverket har vurdert innsendt refusjonssøknad for dalteparin (Fragmin) til behandling av symptomgivende venøs tromboembolisme (VTE) med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos pasienter med kreft.

Legemiddelverket mener tromboembolisme er en alvorlig tilstand og at det er behov for langtids sekundærprofylaktisk behandling hos kreftpasienter.

Effekten av dalteparin (Fragmin), gitt dagens foreliggende dokumentasjon, er godt dokumentert. Firma har valgt den mest aktuelle komparatoren, selv om denne trolig ikke er klinisk relevant for den aktuelle pasientpopulasjonen grunnet problemer med gjennomføring av behandlingen. Søker har sendt inn dokumentasjon for effekten av dalteparin (Fragmin) i forhold til komparator. Legemiddelverket har innhentet ekspertuttalelser fra norsk klinikk som støtter den innsendte dokumentasjonen.

Firma har sendt inn en begrenset legemiddeløkonomisk analyse hvor en rekke kostnader og gevinster er utelatt. Legemiddelverket ønsker optimalt en bredere analyse, men aksepterte tidlig i søknadsprosessen at søker kunne sende inn en begrenset økonomisk analyse da

klinerne trolig allerede forskriver profylaktisk behandling hos kreftpasienter via ulike eksisterende refusjonskoder for dalteparin. Søknaden vil således kunne bidra til en riktigere beskrivelse av refusjonsberettiget bruk, bidra til en mer ryddigere forskriving, samt sikre likebehandling av kreftpasienter med VTE og behov for utvidet profylakse mot VTE-residiv.

Etter en totalvurdering av den innsendte legemiddeløkonomiske analysen, innsendt dokumentasjon, informasjon fra kliniker samt tidligere refusjonsvurderinger av dalteparin (Fragmin) anser Legemiddelverket at kostnadene for Fragmin ved den søkte indikasjonen står i et rimelig forhold til behandlingsmessig verdi og til kostnader for alternativ behandling.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Salg

Søker har angitt salg for Fragmin i AIP kroner og enheter:

Tabell 5 Fragminsalg i kroner og enheter

	NOK MAT/4/2011	UN MAT/4/2011	Indikasjon	Vekst 2010/2011
FRAGMIN	49 013 808	174 346		22 %
FRAGMIN INJ SPR 25K /ML 10 .20ML	8 741 214	36 746	Tromboseprofylakse/dialyse	26 %
FRAGMIN INJ SPR 25K /ML 25 .20ML	12 128 629	35 395	Tromboseprofylakse/dialyse	21 %
FRAGMIN INJ SPR 25K /ML 5 .40ML	6 275 581	27 225	Beh. av Dyp Venetrombose og kreft/hjertepasienter	19 %
FRAGMIN INJ SPR 25K /ML 10 .30ML	7 976 483	23 584	Tromboseprofylakse/hjertepasienter	22 %
FRAGMIN INJ SPR 25K /ML 5 .50ML	4 369 393	14 544	Beh. av Dyp Venetrombose og kreftpasienter	39 %
FRAGMIN INJ SPR 25K /ML 5 .60ML	4 337 093	11 943	Beh. av Dyp Venetrombose og kreftpasienter	25 %
FRAGMIN INJ SPR 12.5K /ML 25 .20ML	1 530 003	9 389	Tromboseprofylakse	-5 %
FRAGMIN INJ SPR 12.5K /ML 10 .20ML	1 210 830	9 200	Tromboseprofylakse	15 %
FRAGMIN INJ SPR 25K /ML 5 .72ML	2 184 321	5 076	Beh. av Dyp Venetrombose og kreftpasienter	17 %
FRAGMIN INJ 10K /ML 10ML	260 260	1 244	Alle indikasjoner	-15 %

Søker venter ingen økt vekst for kreftindikasjonen, da det antas at Fragmin allerede i dag forskrives i den utstrekning det er rimelig, samt at det ikke finnes alternativer til denne pasientgruppen. Forhåndsgodkjent refusjon for den søkte indikasjonen hos kreftpasienter skal gi en enklere og mer ryddig forskriving.

Søker forventer en avtagende vekst i Fragminsalget framover, og at veksten i hovedsak vil skyldes økt bruk av Fragmin som trombotisk behandling på bekostning av alternativ behandling.

Effekt på Folketrygdens legemiddelbudsjett

Søker anslår at gjennomsnittlig behandlingsslengde av symptomgivende VTE med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos kreftpasienter er seks måneder.

Dersom gjennomsnittlig pasient veier mellom 70 og 80 kg og det er om lag 1100 pasienter, gir dette en årlig legemiddelkostnad på drøyt 14 millioner kroner ekskl mva.

Søker angir at det bare er en liten del av dette som finansieres av spesialisthelsetjenesten da dette behandlingsregimet gir en stor gevinst i å spare pasienter for sykehusinnleggelser. Søker opplyser at behandlingen allerede i dag refunderes over §3a og §2 (ICPC 68.8 og 68.9 og ICD I82). Søker forventer ikke at pasientgrunnlaget endres ved endrede refusjonsvilkår.

Søker forventer at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon gir en kostnadsbesparelse i det færre vil søke individuell refusjon og at man derfor reduserer legenes arbeid samt saksbehandling hos HELFO.

Legemiddelverket har innhentet tall fra Reseptregisteret og Helseøkonomiforvaltningen (HELFO) for å få en oversikt over omfanget av salg av Fragmin på hvit og blå resept.

HELFO informerer om at det ikke er registrert noen omsetning av Fragmin på individuell refusjon for de aktuelle refusjonspunktene. Omsetning av enoksaparin (Klexane) på individuell refusjon er også ubetydelig². Dette betyr at pasienter som bruker Fragmin og Klexane ikke får disse via individuell refusjon (§3a), men via forhåndsgodkjent refusjon §2 eller normalresept. Kostnadsbesparelser som følge av færre søknader om individuell refusjon, slik søker antyder, er derfor ikke sannsynlig.

Tall fra Reseptregisteret viser at det er et beskjedent antall pasienter som får de aktuelle styrkene av Fragmin forskrevet på normalresept (henholdsvis 45 og 51 pasienter i 2010). De aller fleste brukerne får Fragmin via blåreseptordningen. Vi kan ikke se for hvilke indikasjoner normalreseptene er forskrevet. De samlede omsetningstallene for Fragmin viser at omsetningen på normalresept i 2010 utgjorde om lag 335 000, mens tilsvarende tall for blåreseptordningen var om lag 29 330 000. Det er derfor liten grunn til å tro at overgang fra forskrivning på normalresepter til blåresepter vil utgjøre en forskjell av betydning for folketrygdens budsjett. Disse opplysningene bekreftes også av kliniker.³

Pasienter som eventuelt får Fragmin for kreftindikasjonen på normalresept, vil trolig raskt nå utgiftstaket på 1600 kroner, og dermed få refundert 90 % av utgiftene som overstiger dette beløpet via bidragsordningen.

Legemiddelverket antar at omsetningen av Fragmin kan øke noe ved innføring av den ansøkte indikasjonen i refusjonsberettiget bruk. Denne økningen vil trolig komme på bekostning av enoksaparin (Klexane), og nettovirkningen for Folketrygden vil derfor være ubetydelig.

² Enoksaparin (Klexane) har ikke indikasjonen ”behandling av symptomgivende venøs tromboembolisme (VTE) med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos pasienter med kreft”, men har ellers tilsvarende indikasjon og refusjon som dalteparin (Fragmin). Begge disse legemidlene vil trolig være aktuelle for den søkte indikasjonen i klinisk praksis jfr. Gjertsen, men på grunn av at disse legemidlene faller tilnærmet likt i pris har Legemiddelverket valgt å ikke gå nærmere inn på bruken av enoksaparin (Klexane)

³ Telefonsamtale Des. 2011 med Fløysand, hematolog ved avdeling for blodsykdommer, Rikshospitalet

En økning i prevalens av krefttilfeller og dermed VTE-forekomst hos disse er vanskelig å predikere. En slik økning vil uansett ikke være påvirket av innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket antar at med refusjonsbetingelsene for dalteparin (Fragmin) som foreligger allerede i dag, vil en eventuell økning uansett belastes Folketrygdens budsjett. Vi har derfor valgt å ikke gå videre inn på dette.

Legemiddelverket antar at pasienter med kreftdiagnose som trenger utvidet sekundærprofylakse med LMWH mot VTE-residiv allerede i dag får dekket legemiddelutgifter gjennom Folketrygden. En eventuell økning i omsetning av dalteparin (Fragmin) vil trolig veies opp av en tilsvarende nedgang i omsetning for enoksaparin (Klexane) og ikke påvirke Folketrygdens budsjett. Legemiddelverket antar derfor at å inkludere den aktuelle indikasjonen i refusjonsberettiget bruk ikke vil føre til ekstra utgifter for Folketrygdens legemiddelbudsjett, verken nå eller fem år frem i tid.

6 KONKLUSJON

Etter en totalvurdering av effekt- og sikkerhetsdata samt den legemiddeløkonomiske analysen anser Legemiddelverket at kostnadene for dalteparin (Fragmin) står i rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader for alternativ behandling.

Legemiddelverket mener det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med dalteparin (Fragmin) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon og velger å innlemme den ansøkte indikasjonen "*behandling av symptomgivende venøs tromboembolisme (VTE) med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos pasienter med kreft*" i refusjonsberettiget bruk for legemiddelet som følger (endringer i kursiv):

Refusjonsberettiget bruk:

Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi. Behandling av akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk. Profylakse hos pasienter med kraftig økt risiko for venøs tromboembolisme og som er immobilisert pga akutte medisinske tilstander som for eksempel ved hjertesvikt, respirasjonssvikt og alvorlige infeksjoner. *Behandling av symptomgivende venøs tromboembolisme (VTE) med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos pasienter med kreft.*

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
-90	Palliativ behandling i livets slutfase	136	-90	Palliativ behandling i livets slutfase	136
-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136:	-20	Tromboseprofylakse ved kirurg	136
-51	Organtransplantasjon	136	D68.8	Andre spesifiserte koagulasjonsdefekter	
B83	Koagulasjonsdefekt spesifisert		D68.9	Uspesifisert koagulasjonsdefekt	136
B83	Koagulasjonsdefekt INA	136:	I20.0	Ustabil angina	
K74	Angina pectoris ustabil	-	I21	Akutt hjerteinfarkt, 1. gang	
K75	Akutt hjerteinfarkt	-	I22	Akutt hjerteinfarkt, 2. gang eller senere	
K93	Lungeemboli	-	I26	Lungeemboli	
K94	Dyp venetrombose	-	I80	Flebitt og tromboflebitt	
U28	Redusert funksjonsevne nyredialyse	-	I82	Annen emboli og trombose i vener	
			Z94	Kont. med h.tj. ved status etter transplantert organ og vev	136
			Z99.2	Avhengighet av nyredialyse	

Vilkår:

136 Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.

Statens legemiddelverk, 20-12-2011

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjefAnne Marthe Ringerud
SaksbehandlerDavid Mwaura
Saksbehandler

REFERANSER

1. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2010.*
2. Mandala, M., A. Falanga, and F. Roila, *Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines.* Ann Oncol. **22 Suppl 6**: p. vi85-92.
3. Akl EA, L.N., Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schünemann H, *Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 6. Art. No.: CD006650. DOI: 10.1002/14651858.CD006650.pub3.*
4. Gjertsen, B., *e-post til Legemiddelverket des 2011.*
5. Lee, A.Y., et al., *Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer.* N Engl J Med, 2003. **349**(2): p. 146-53.
6. Monreal, M., et al., *Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study.* J Thromb Haemost, 2004. **2**(8): p. 1311-5.
7. Noble, S.I., K. Hood, and I.G. Finlay, *The use of long-term low-molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in palliative care patients with advanced cancer: a case series of sixty two patients.* Palliat Med, 2007. **21**(6): p. 473-6.
8. Zacharski, L.R., P. Prandoni, and M. Monreal, *Warfarin versus low-molecular-weight heparin therapy in cancer patients.* Oncologist, 2005. **10**(1): p. 72-9.
9. Brosstad, F., *Trombose og cancer Profylakse og behandling,* 2008.
10. Dranitsaris, G., M. Vincent, and M. Crowther, *Dalteparin versus warfarin for the prevention of recurrent venous thromboembolic events in cancer patients: a pharmacoeconomic analysis.* Pharmacoeconomics, 2006. **24**(6): p. 593-607.
11. Legemiddelverket, *Refusjonsrapport - Fragmin (dalteparin) og Klexane (enoksaparin) som tromboseprofylakse ved kirurgi.* http://www.legemiddelverket.no/upload/refusjonsrapport_fragmin_og_dalteparin_mai09.pdf, 2008.