



Refusjonsrapport - Fragmin (dalteparin) og Klexane (enoksaparin) som tromboseprofylakse ved kirurgi.

1 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for Fragmin (dalteparin) / Klexane (enoksaparin) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Søknadene er behandlet i en parallell prosess, og Legemiddelverket finner det hensiktsmessig å publisere en felles refusjonsrapport.

Medisinsk godkjent indikasjon dalteparin:

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.

Medisinsk godkjent indikasjon enoksaparin:

Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi. Profylakse hos pasienter med kraftig øket risiko for venøs tromboembolisme og som er immobilisert pga akutte medisinske tilstander som for eksempel hjertesvikt, respirasjonssvikt eller alvorlige infeksjoner. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk.

Refusjonsberettiget bruk for dalteparin og enoksaparin:

Profylakse hos pasienter med kraftig øket risiko for venøs tromboembolisme og som er immobilisert pga akutte medisinske tilstander som for eksempel hjertesvikt, respirasjonssvikt eller alvorlige infeksjoner. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk.

Det er søkt refusjon for dalteparin og enoksaparin for følgende indikasjon:

Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse

Bakgrunn:

Ved kirurgi er det risiko for å utvikle dype venetromboser og lungeemboli postoperativt. Risikoen er generelt høy etter hoftekirurgi og etter innsetting av kneleddsproteser (ortopedisk kirurgi) men også andre typer inngrep (for eksempel abdominalkirurgi, gynekologisk/urologisk kirurgi) kan innbære relativt høy risiko for postoperative tromboser. Lavmolekylære hepariner (dalteparin eller enoksaparin) benyttes i dag som standardbehandling for å forebygge tromboser ved kirurgi. Innleggelsestiden i forbindelse med bl.a. ortopedisk kirurgi er de siste årene blitt redusert, og det vil dermed oftere være behov for tromboseprofylakse også etter at pasientene er utskrevet fra sykehus. Ved hoftekirurgi anbefaler preparatomtalene og internasjonale retningslinjer forlenget profylakse inntil 35 dager postoperativt.

Selv om legemidlene har godt dokumentert effekt på forebygging av dype venetromboser og lungeemboli, oppfyller ikke behandlingen ved tromboseprofylakse det generelle kravet til varighet etter Blåreseptforskriftens § 1 (3 måneders behandling i løpet av ett år). Dette er bakgrunnen for at postoperativ tromboseprofylakse, etter utskrivelse fra sykehus, hittil ikke er vurdert å komme inn under forhåndsgodkjent refusjon. Det er kun bruk etter utskrivelse fra sykehus som vil være aktuell for forskrivning på blå resept, siden legemiddelbehandling for sykehusinnlagte pasienter dekkes av Helseforetakene. Det er i dag relativt stor variasjon i klinisk rutiner mht. varighet av tromboseprofylakse ved samme type kirurgi, og om bruk av lavmolekylære hepariner etter utskrivelse fra sykehus skrives på blå eller hvit resept. Det er indikasjonen langtidsbehandling ved hoftekirurgi som er vektlagt både i refusjonssøknadene og i Legemiddelverkets vurdering, da det forventes at det er denne pasientgruppen som vil utgjøre hovedandelen av det totale legemiddelforbruket på bruksområdet tromboseprofylakse ved kirurgi utenfor sykehus.

Resultat:

Refusjonssøkerne har utført forenklede legemiddeløkonomiske analyser. For begge legemidler finnes det imidlertid omfattende effektdokumentasjon. Dokumentasjonen underbygger at antall tromboser som kan unngås ved å gi forlenget profylakse til høyrisikopasienter gir en reduksjon i trombosekostnader som mer enn oppveier de økte legemiddelkostnadene ved forlenget profylakse. Legemiddelverket anser at det er sannsynlighetsovervekt for at de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt for dalteparin og enoksaparin på bruksområdet tromboseprofylakse ved kirurgi. Det vil presiseres i refusjonsvilkår at det gjøres unntak fra det generelle kravet til varighet av behandling.

Vedtak:

Statens Legemiddelverk vedtar at Fragmin (dalteparin)/Klexane (enoksaparin) innvilges refusjon (endringer i kursiv) etter § 2 med følgende refusjonsberettiget bruk og vilkår:

Refusjonsberettiget bruk:

Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi. Profylakse hos pasienter med kraftig øket risiko for venøs tromboembolisme og som er immobilisert pga akutte medisinske tilstander som for eksempel hjertesvikt, respirasjonssvikt eller alvorlige infeksjoner. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk.

Refusjonskoder:

| ICPC | | | ICD | | |
|------|---|--------|-------|---|--------|
| Kode | Tekst | Vilkår | Kode | Tekst | Vilkår |
| -20 | Tromboseprofylakse ved kirurgi | 136 | -20 | Tromboseprofylakse ved kirurgi | 136 |
| B83 | Koagulasjonsdefekt | - | D68.8 | Andre spesifiserte koagulasjonsdefekter | - |
| K74 | INA | - | D68.9 | Uspesifisert koagulasjonsdefekt | - |
| K75 | Angina pectoris ustabil | - | 120.0 | Ustabil angina | - |
| K93 | Akutt hjerteinfarkt | - | 121 | Akutt hjerteinfarkt 1. gang | - |
| K94 | Lungeemboli | - | 122 | Akutt hjerteinfarkt, 2. gang eller senere | - |
| U28 | Dyp venetrombose Redusert funksjonsevne nyredialyse | - | I26 | Lungeemboli | - |
| | | | 180 | Flebitt og tromboflebitt | - |
| | | | I82 | Annen emboli og trombose i vener | - |
| | | | Z99.2 | Avhengighet av nyredialyse | - |

Vilkår:

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

INNHALDSFORTEGNELSE

| | |
|---|-----------|
| 1 OPPSUMMERING | 1 |
| 2 SØKNADSLØGG..... | 5 |
| 3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN..... | 5 |
| 3.1 VENØS TROMBOEMBOLISK SYKDOM (VTE) | 5 |
| 3.2 RISIKO FOR VENØS TROMBOEMBOLISK SYKDOM (VTE) | 6 |
| 3.3 EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER – TROMBOSEPROFYLAKSE VED KIRURGI..... | 7 |
| 4 BEHANDLING MED DALTEPARIN/ENOKSAPARIN..... | 8 |
| 4.1 DOSERING | 8 |
| 4.2 KLINISK EFFEKTDOKUMENTASJON, BIVIRKNINGER..... | 9 |
| 4.3 PRISER PÅ LAVMOLEKYLÆRE HEPARINER..... | 10 |
| 4.4 FORBRUKSMØNSTER, PASIENTGRUNNLAG | 11 |
| 4.5 DAGENS REFUSJONSSTATUS DALTEPARIN OG ENOKSAPARIN - TROMBOSEPROFYLAKSE VED KIRURGI ... | 12 |
| 5 LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV DALTEPARIN/ENOKSAPARIN | 13 |
| 5.1 REFUSJONSSØKNAD DALTEPARIN | 13 |
| 5.2 REFUSJONSSØKNAD ENOKSAPARIN | 15 |
| 5.3 LEGEMIDDELØKONOMISKE ANALYSER OG KOSTNADSEFFEKTIVITET - VURDERING | 15 |
| 5.4 BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER | 17 |
| 6 KONKLUSJON | 20 |
| 7 REFERANSER..... | 21 |

2 SØKNADSLOGG

| | | |
|-----------------|--|------------|
| Refusjonssøker: | Pfizer AS | |
| Preparat: | Fragmin | |
| Virkestoff: | Dalteparin | |
| Indikasjon: | Tromboseprofylakse ved kirurgi | |
| ATC-nr: | B01AC04 | |
| Søknadsprosess: | Søknad mottatt Statens legemiddelverk: | 22-12-2008 |
| | Saksbehandling startet: | 22-12-2008 |
| | Opphold i saksbehandlingen: | 0 dager |
| | Vedtatt fattet: | 05-05-2009 |
| | Saksbehandlingstid: | 127 dager |

| | | |
|-----------------|--|------------|
| Refusjonssøker: | Sanofi aventis | |
| Preparat: | Klexane | |
| Virkestoff: | Enoksaparinn | |
| Indikasjon: | Tromboseprofylakse ved kirurgi | |
| ATC-nr: | B01AC05 | |
| Søknadsprosess: | Søknad mottatt Statens legemiddelverk: | 07-01-2009 |
| | Saksbehandling startet: | 07-01-2009 |
| | Opphold i saksbehandlingen: | 0 dager |
| | Vedtatt fattet: | 05-05-2009 |
| | Saksbehandlingstid: | 111 dager |

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Venøs tromboembolisk sykdom (VTE)

Venøs tromboembolisk sykdom (VTE) karakteriseres ved at en blodåre tilstoppes slik at blodet ikke lenger kan flyte gjennom åren. (VTE) inkluderer både dype venetromboser (DVT) og lungeemboli (PE). En dyp venetrombose (DVT) innebærer at venene 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. Lungeemboli 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. Proksimal 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, i løpet av måneder eller år, til posttrombotisk syndrom med vedvarende hevelse i benet, varicedannelse og evt. venøs claudicatio med utvikling av kronisk eksem og sår. En annen senkomplikasjon av proksimale tromboser er økt risiko for residiv av VTE.

3.2 Risiko for venøs tromboembolisk sykdom (VTE)

De fleste sykehusinnlagte pasienter har en eller flere risikofaktorer for å utvikle VTE. VTE er primært en kirurgisk komplikasjon, men andre sykehusinnlagte pasienter har også risiko for å få VTE. Type og varighet av kirurgi, postoperativ immobilisering kombinert med individuelle risikofaktorer (alder, kreftsykdom, tidligere VTE etc.) er avgjørende for den absolutte risikoen pasienten har for postoperativ VTE. Risikoen er generelt høy etter hoftebruddskirurgi og ved innsetting av hofte- og kneleddsproteser (ortopedisk kirurgi).

Randomiserte kliniske studier har vist at forekomst av dype venetromboser (diagnostisert ved venografi¹) hos pasienter som gjennomgår ortopedisk kirurgi uten tromboseprofylakse ligger på ca. 40-60 %, hvor andel proksimale tromboser utgjør ca. 10-30 % [1]. I en metaanalyse fra 2007 utført av NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) oppgis risikoen for å utvikle venøse tromboembolier for pasienter uten tromboseprofylakse til 44 % etter innsetting av hofteleddsproteser, 37 % etter hoftebruddskirurgi og 27 % etter innsetting av kneleddsproteser [2]. De fleste symptomatiske VTE oppstår etter utskrivelse fra sykehus og risikoen er forhøyet i minst 2 måneder etter kirurgi.

For lungeemboli er tallene mer usikre, men etter innsetting av hofte- eller kneleddsproteser hadde mellom 3-28 % funn på lungescan (ventilasjon-perfusjons lungescanning²) under de to første ukene postoperativt som var forenelig med høy sannsynlighet for klinisk lungeemboli [1]. Forekomst av symptomatisk lungeemboli er rapportert av NICE til 3 % (2 - 5, 95 % KI) etter innsetting av hofteproteser og 6 % (4 - 7, 95 % KI) etter hoftebruddskirurgi [2]. Tilsvarende rapporterer ACCP (American College of Chest Physicians) forekomst av fatal lungeemboli på 1,4 % til 7,5 % i en 3 måneders periode etter hoftebruddskirurgi. Tallene er noe høyere enn hva som er rapportert etter innsetting av hofte- og kneleddsproteser.

For andre typer inngrep under kategorien generell kirurgi og større gynekologiske/urologiske inngrep er det rapportert en forekomst på 15-40 % for dype venetromboser hos pasienter som ikke får tromboseprofylakse [1].

¹ Venografi (flebografi) - fremstilling av vener ved hjelp av kontrast intravenøst

² Ventilasjon-perfusjons lungescanning - ved hjelp av scintigrافي kan en sammenlikne ventilasjonen og perfusjonen (sirkulasjonen) i ulike deler av lungene. Opphevet sirkulasjon i ventilerte områder er nærmest ensbetydende med lungeemboli.

3.3 Eksisterende behandlingsmuligheter – tromboseprofylakse ved kirurgi

Venøse tromboembolier etter kirurgi kan forebygges ved rask mobilisering etter inngrep, med mekaniske hjelpemidler som graderte elastiske støttestrømper eller fotpumper, og ved bruk av forebyggende antikoagulasjonsbehandling. Antikoagulasjonsbehandlingen bremser veksten av eventuelle tromboser og letter muligheten for at trombosene brytes ned ved endogen fibrinolyse. Ved vurdering av medikamentell antikoagulasjonsbehandling ligger generelt en avveining av effekt på forebygging av tromboser mot risikoen for blødning. For pasienter som har høy risiko for tromboser er det vanlig at medikamentell profylakse kombineres med mekaniske hjelpemidler.

Antitrombotiske midler

Vitamin K antagonist (warfarin)

Warfarin kan gis oralt men siden legemidlet virker ved å blokkere syntesen av koagulasjonsfaktorer (II, VII, IX og X), tar det flere dager før optimal antikoagulasjonseffekt nås. Dette begrenser nytten av preparatet på indikasjonen postoperativ tromboseprofylakse, da det er i perioden rett etter kirurgi pasienten har høyest risiko for trombosdannelse. Warfarin kan være aktuelt ved langvarig behandling, men bruk krever nøye monitorering av antikoagulasjonseffekt og vurdering av potensielle interaksjoner, både med legemidler og næringsmidler som inneholder k-vitamin.

Hepariner (ufraksjonerte)

Ufraksjonert heparin (lavdose) kan benyttes som tromboseprofylakse. Legemidlet må administreres som injeksjoner subkutant eller intravenøst flere ganger i døgnet, og siden individuell respons kan variere en del, må effekten jevnlig monitoreres ved koagulasjonsprøver.

Lavmolekylære hepariner

Lavmolekylære hepariner (dalteparin, enoksaparin) hemmer blodets koagulasjon via hemming av aktiverte koagulasjonsfaktorer, først og fremst faktor Xa. Legemidlene gis som injeksjon (subkutant) 1-2 ganger daglig og behandlingen krever ikke samme frekvens av monitorering som behandling med ufraksjonert heparin. Lavmolekylære hepariner har også en noe gunstigere bivirkningsprofil (noe lavere forekomst av trombocytopeni) enn ufraksjonert heparin og er rapportert å ha bedre effekt som tromboseprofylakse ved ortopedisk kirurgi. Lavmolekylære hepariner er i dag standardbehandling for pasienter som har behov for tromboseprofylakse ved kirurgi. Tinzaparin er et tredje legemiddel i klassen lavmolekylære hepariner som per i dag ikke omsettes i Norge. Effektdokumentasjon for lavmolekylære hepariner er omtalt under avsnitt 4.2.

Direkte trombinhemmere (Dabigatranetexilat)

Dabigatranetexilat er en direkte trombinhemmer og representant for en relativt ny legemiddelgruppe. Dabigatranetexilat har vist effekt på forebygging av venøse tromboembolier samt blødningsrisiko tilsvarende som for lavmolekylære hepariner (enoksaparin) [3]. Preparatet har vært markedsført i Norge siden juli 2008 på indikasjonen

tromboseprofylakse ved innsetting av hofte- eller kneleddsproteser. Administrering av legemidlet er noe enklere enn for hepariner, siden det gis peroralt i tablettform.

Andre antitrombotiske midler (fondaparinuks og rivaroksaban)

Fondaparinuks er en syntetisk spesifikk indirekte hemmer av aktivert faktor Xa. Legemidlet gis som injeksjon og har vært registrert i Norge siden 2006 bl.a. på indikasjonen tromboseprofylakse ved større ortopediske inngrep i underekstremitetene. Legemidlet er dokumentert å ha noe bedre effekt enn lavmolekylære hepariner som tromboseprofylakse ved ortopedisk kirurgi.

Rivaroksaban er en selektiv direkte hemmer av faktor Xa. Legemidlet har godkjent indikasjon på forebygging av venøs tromboembolisme ved innsetting av totalproteser i hofte- eller kneledd og er markedsført i Norge fra desember 2008. Legemidlet er dokumentert å ha noe bedre effekt enn lavmolekylære hepariner (enoksaparin) gitt som tromboseprofylakse ved denne type kirurgi [4]. Rivaroksaban gis peroralt og foreligger som tabletter.

I henhold til Reseptregisteret var det i 2008 liten omsetning i Norge av disse tre nyeste legemidlene utenfor sykehus.

Retningslinjer for tromboseprofylakse ved kirurgi

Etter det Legemiddelverket kjenner til finnes det ingen nasjonale retningslinjer for området tromboseprofylakse ved kirurgi. Det er utarbeidet enkelte lokale retningslinjer på sykehus/helseforetaksnivå. Tilbakemeldinger Legemiddelverket har fått fra enkelte ortopeder, hematologer og legemiddelprodusenter tyder på at klinisk praksis mht. behandlingsvarighet som tromboseprofylakse ved samme type kirurgi varierer en god del.

Ved innsetting av hofte- eller kneleddsproteser eller ved hoftebruddskirurgi anbefaler internasjonale retningslinjer tromboseprofylakse med lavmolekylære hepariner (høyriskodose), fondaparinuks (2,5 mg daglig) eller vitamin k antagonister (INR-intervall 2,0-3,0) i minimum 10 dager [1].

Hovedandelen av symptomatiske venøse tromboembolier ved ortopedisk kirurgi, oppstår etter at pasienten er skrevet ut fra sykehuset. For pasienter som har satt inn hofteleddsproteser eller gjennomgår hoftebruddskirurgi anbefales forlenget profylakse dvs. totalt 28-35 dagers behandling [1]. NICE guidelines anbefaler også forlenget profylakse (4 ukers behandling) etter hoftebruddskirurgi. Det anbefales tilsvarende behandlingenslengde ved innsetting av hofteleddsproteser hvis pasienten har en eller flere risikofaktorer i tillegg til kirurgi [2].

4 BEHANDLING MED DALTEPARIN/ENOKSAPARIN

4.1 Dosering

Dalteparin

Postoperativt ved generell kirurgi med risiko for tromboemboli: 2500 IE subkutant 1 gang daglig. Behandlingen fortsetter til pasienten er mobilisert, vanligvis i 5 - 7 døgn eller lenger. Postoperativt ved kirurgi med høy risiko for tromboemboli: 5000 IE subkutant 1 gang daglig. Behandlingen fortsetter til pasienten er mobilisert, vanligvis i 5 - 7 døgn eller lenger. Postoperativ langtidsprofylakse ved hoftekirurgi: 5000 IE subkutant 1 gang daglig. Behandlingen fortsetter i fem uker.

Enoksaparin

Som tromboseprofylakse postoperativt gis enoksaparin subkutant som en daglig injeksjon à 20 mg. Til pasienter med større risiko for tromboembolier og spesielt ved ortopedisk kirurgiske inngrep gis enoksaparin subkutant som en daglig injeksjon à 40 mg. Behandlingens varighet er 7 - 10 dager eller til mobilisering. Ved hoftekirurgi anbefales langtidsprofylakse dvs. en behandlingstid på ytterligere 3 uker med dosering 40 mg 1 gang daglig.

4.2 Klinisk effektdokumentasjon, bivirkninger

Det foreligger omfattende dokumentasjon hvor effekt av lavmolekylære hepariner som tromboseprofylakse ved kirurgi er sammenliknet med placebo, ufraksjonert heparin, warfarin samt en del nyere antikoagulantia. Det er imidlertid utført få studier der lavmolekylære hepariner sammenliknes direkte. Ved forebygging av venøse tromboembolier er det foreløpig ikke data som tyder på at det er vesentlige forskjeller i effekt eller bivirkningsprofil mellom dalteparin og enoksaparin når de er sammenliknet med bl.a. ufraksjonert heparin.

I forbindelse med utarbeidelse av nye retningslinjer for tromboseprofylakse ved kirurgi har NICE har utført en metaanalyse³ som sammenlikner effekt av lavmolekylære hepariner med ingen profylakse ved ulike kirurgiske inngrep. Analysen viste at behandling med lavmolekylære hepariner sammenliknet med ingen profylakse reduserer risikoen for dype venetromboser med 51 % (RR=0.49, 95 % KI: 0.44 til 0.56, 25 studier). Reduksjon i risiko for proksimale venetromboser var 62 % (RR=0.38, 95 % KI: 0.26 til 0.56, 14 studier). Reduksjon i risiko for lungeemboli var på 64 % (RR=0.36 95 % KI: 0.19 til 0.70, 13 studier) [2]

For pasientgruppen med hofteleddsproteser finnes det dokumentasjon fra flere RCT'er (Randomiserte kontrollerte studier) som viser at dalteparin eller enoksaparin er mer effektive enn ufraksjonert heparin i forbygging av postoperative venøse tromboembolier [5,6,7]. Dokumentasjonsgrunnlaget for VTE profylakse hos pasienter som gjennomgår hoftebruddskirurgi bygger på studier med færre pasienter, men en Cochrane-oversikt rapporterer at både ufraksjonert og lavmolekylært heparin forebygger DVT etter hoftebruddskirurgi [8].

³ Totalt 28 studier med omlag 8900 pasienter, inkludert enkelte studier med andre lavmolekylære hepariner enn dalteparin og enoksaparin. I syv av studiene fikk pasientene graderte støttestrømper og i en av studiene fikk pasientene dextran under operasjonen.

Effektdata fra flere RCT'er sammenlikner effekt av lavmolekylære hepariner (enoksaparin og dalteparin) med og uten forlenget profylakse på forekomst av VTE etter innsetting av hofteleddsproteser. Behandling kun under sykehusopphold med varighet på 7-14 dager postoperativt sammenliknes med forlenget behandling dvs. behandling i 19-28 dager etter utskrivelse. En systematisk oversiktsartikkel med data fra disse studiene viste en forekomst av symptomatiske VTE etter utskrivelse fra sykehus på 4.2 % for gruppen uten forlenget profylakse og 1.4 % i gruppen som fikk forlenget profylakse (RR: 0.36, KI 0.20 til 0.67; P < 0.001) [9].

Bivirkninger

Blødninger: Som for andre antikoagulantia kan det under behandling med dalteparin/enoksaparin oppstå blødninger. Blødningsrisikoen øker ved høyere dosering og ved tilstedeværelse av andre risikofaktorer (for eksempel invasiv behandling eller bruk av medikamenter som påvirker hemostasen). Ved bruk av forebyggende doser hos eldre er det ikke observert økt tendens til blødning, men ved terapeutiske doser kan eldre pasienter (spesielt de som er over 80 år) ha større risiko for blødninger. Reaksjoner på injeksjonsstedet: Smerter, hematom og mild lokal irritasjon kan oppstå etter subkutan injeksjon. Mild forbigående asymptomatisk trombocytopeni er rapportert. Sjeldne tilfeller av immunoallergisk trombocytopeni med trombose er rapportert. Systemiske allergiske reaksjoner inkludert anafylaktoide reaksjoner kan oppstå, men er sjeldne.

4.3 Priser på lavmolekylære hepariner

Legemiddelkostnaden for enoksaparin og dalteparin i klinisk sammenliknbare doser⁴ er sammenstilt i tabellen nedenfor. Tabell 1 viser styrker og pakningsstørrelser for engangssprøyter som er relevante ved bruksområdet tromboseprofylakse ved kirurgi.

| Virkestoff | Styrke | Antall | Mengde | Maks AUP | AUP/enhet | Styrke/enhet (sprøyte) | Varenr. |
|-------------|----------------------|--------|--------|----------|-----------|------------------------|---------|
| Dalteparin | 12 500 IE anti-Xa/ml | 25 | 0,2 ml | 535 | 21,4 | 2500 IE | 420471 |
| Dalteparin | 12 500 IE anti-Xa/ml | 10 | 0,2 ml | 233,3 | 23,3 | 2500 IE | 1004 |
| Enoksaparin | 100 mg/ml | 50 | 0,2 ml | 1036 | 20,7 | 20mg | 8409 |
| Enoksaparin | 100 mg/ml | 10 | 0,2 ml | 233,5 | 23,4 | 20mg | 113415 |
| Dalteparin | 25000 IE anti-Xa/ml | 25 | 0,2 ml | 858,6 | 34,3 | 5000 IE | 1029 |
| Dalteparin | 25000 IE anti-Xa/ml | 10 | 0,2 ml | 364,4 | 36,4 | 5000 IE | 420497 |
| Enoksaparin | 100 mg/ml | 50 | 0,4 ml | 1794,4 | 35,9 | 40 mg | 8615 |
| Enoksaparin | 100 mg/ml | 10 | 0,4 ml | 386,9 | 38,7 | 40 mg | 113704 |

Tabell 1 Kilde: Legemiddelverkets prisdatabase

⁴ 2500 IE dalteparin er sammenliknbart med 20 mg enoksaparin
5000 IE dalteparin er sammenliknbart med 40 mg enoksaparin

4.4 Forbruksmønster, pasientgrunnlag

Reseptregisteret gir oversikt over antall brukere, omsetning i kroner og definerte døgndoser (DDD) for dalteparin og enoksaparin (bruk og internrekvirering i sykehus er ikke inkludert). I tallene nedenfor skiller det ikke mellom ulike pakninger, bruksområde eller behandlingstid.

| Virkestoff | År | Antall brukere | Omsetning i kroner (AUP) | Omsetning i definerte døgndoser (DDD) |
|-------------|------|----------------|--------------------------|---------------------------------------|
| Dalteparin | 2007 | 13275 | 29 719 492 | 1 522 541 |
| | 2008 | 15112 | 35 027 054 | 1 826 492 |
| Enoksaparin | 2007 | 11564 | 20 845 660 | 1 283 078 |
| | 2008 | 12179 | 24 625 946 | 1 522 766 |

Tabell 2 Kilde: Reseptregisteret

Det er hentet ut forbruksstatistikk avgrenset til pakningene oppgitt i tabell 1 som viser totalforbruk i AUP og DDD samlet for de angitte pakningene for hhv. dalteparin og enoksaparin. Fordelingen på hvit resept og blå resept (forhåndsgodkjent og individuell refusjon) i 2008 er også inkludert. Forbruk på blå resept under § 2 utgjør 65-70 % i AUP og DDD av totalforbruket for disse pakningene. Pakningene benyttes på flere bruksområder enn "tromboseprofylakse ved kirurgi" f. eks. ved behandling av hjertesykdom, tildels ved behandling av venetromboser og lungeemboli (ved dosering to ganger daglig) samt profylaktisk ved ulike akutte medisinske tilstander/immobilisering. Det er derfor usikkert hvordan forskrivningen fordeler seg på blå og hvit resept for bruksområdet "tromboseprofylakse ved kirurgi" i dag.

| | Dalteparin (Forbruksdata 2008 for pakninger i tabell 1) | | Klexane (Forbruksdata 2008 for pakninger i tabell 1) | |
|-----------------------|---|---------|--|---------|
| | Utsalgspris AUP | DDD | Utsalgspris AUP | DDD |
| Totalt | 14 968 844 | 776 405 | 10 485 906 | 531 256 |
| Hvit resept | 5 456 977 | 276 875 | 3 230 230 | 161 213 |
| Blå resept § 2 | 9 482 602 | 488 047 | 7 226 437 | 368 511 |
| Blå resept § 3 | 29 265 | 1 483 | 29 239 | 1 530 |

Tabell 3 Kilde: Reseptregisteret, bestilte tabelldata 2008

Bruksområdet tromboseprofylakse ved kirurgi omfatter en rekke ulike inngrep inkludert ortopedisk kirurgi (hoftebrudd, hofte- og kneleddsproteser), abdominalkirurgi, gynekologiske/urologiske inngrep etc. For ortopediske inngrep finnes det omfattende nasjonale registerdata som også inkluderer informasjon om tromboseprofylakse:

| Type kirurgi | Antall primæringrep | Andel inngrep med bekreftet tromboseprofylakse | Andel behandlet med dalteparin/enoksaparin (tromboseprofylakse med ett medikament) |
|--------------------|---------------------|--|--|
| Hoftebrudd | 7787 | 7681 | 53 % / 47 % |
| Total hofteprotese | 6643 | 6490 | 58 % / 41 % |
| Total kneprotese | 3556 | 3519 | 53 % / 47 % |

Tabell 4 Kilde: Nasjonalt register for leddproteser, Nasjonalt Hoftebruddsregister [10]

Tallene viser at det gis tromboseprofylakse ved tilnærmet alle ortopediske inngrep. Det oppgis ikke tall på varighet av behandlingen eller om den kontinueres etter utskrivelse fra sykehus. Det er bruken etter utskrivelse fra sykehus som er aktuell for forskrivning på blå resept. Pasienter som gjennomgår hoftekirurgi vil stå for den største andelen av dette forbruket siden disse pasientene er mest aktuelle for forlenget behandling (inntil 35 dager) med tromboseprofylakse og også utgjør den største pasientgruppen. Også ved annen type kirurgi (eks. total kneprotese og abdominalkirurgi ved cancersykdom) vil det i varierende grad være behov for tromboseprofylakse etter utskrivning fra sykehuset.

4.5 Dagens refusjonsstatus dalteparin og enoksaparin - tromboseprofylakse ved kirurgi

Det er stor variasjon i klinisk praksis mht. postoperativ antikoagulasjonsbehandling både når det gjelder behandlingsvarighet ved ulike typer kirurgi og om legemidlene skrives på blå eller hvit resept når behandlingen skal fortsette etter utskrivelse fra sykehus.

I Legemiddelforskriften (§ 14-13) angis de faglige kriteriene⁵ som må være oppfylt for at det skal kunne innvilges forhåndsgodkjent refusjon for et legemiddel. Medikamentell postoperativ tromboseprofylakse oppfyller imidlertid ikke det generelle kravet til behandlingsvarighet etter Blåreseptforskriftens § 1 (nærmere definert av NAV i rundskriv til § 5-14 Folketrygdloven, som 3 måneders behandling i løpet av ett år). At indikasjonen tromboseprofylakse ved kirurgi ikke er vurdert å komme inn under § 2 i Blåreseptforskriften (forhåndsgodkjent refusjon) kom tydeligere frem med ny blåreseptordning i mars 2008.

Etter at flere kliniske studier viste god effekt av forlenget profylakse med lavmolekylære hepariner ved hoftekirurgi, har behandlingens lengde etter denne type inngrep også gradvis økt i Norge. Innleggelsestiden i forbindelse med bl.a. ortopedisk kirurgi er de siste årene blitt redusert, og det vil dermed oftere være behov for tromboseprofylakse også etter at pasientene

⁵ 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 behandlingensmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling

er utskrevet fra sykehus. At legemidlene må settes i form av sprøyter, og at bruken ikke har vært omfattet av blåreseptordningen, kan ha vært medvirkende til at forlenget profylakse etter kirurgi i varierende grad gjennomføres etter uskrivelsen fra sykehus.

Postoperativ tromboseprofylakse med lavmolekylære hepariner etter utskrivelse fra sykehus refunderes i dag i Sverige og Danmark.

5 LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV DALTEPARIN/ENOKSAPARIN

5.1 Refusjonssøknad dalteparin

Legemiddeløkonomisk analyse

Refusjonssøker tar utgangspunkt i en tidligere publisert helseøkonomisk analyse som sammenlikner forlenget profylakse med lavmolekylære hepariner (28-35 dager postoperativt) med behandling kun under sykehusoppholdet (7-15 dager postoperativt) hos pasienter som får satt inn hofteleddsprotese [11]. Effektmål i analysen er reduksjonen i antall dype venetromboser og lungeembolier ved forlenget profylakse. Estimert på prevalenstall for det som betegnes som "klinisk og økonomisk relevante" venøse tromboembolier fremkommer ved en vurdering av data både fra symptomatiske og sub-kliniske (dvs. asymptomatiske) dype venetromboser og lungeembolier. Tallene bygger på flere kliniske studier både med dalteparin og enoksaparin og noen av studiene har inkludert pasienter i Norge.

Estimat på prevalens av venøse tromboembolier (VTE)

| Behandlingsvarighet med lavmolekylært heparin /type VTE | Prevalenstall av venøse tromboembolier (VTE) |
|--|---|
| 7-15 dager/ DVT | 8,5 % |
| 28-35 dager/ DVT | 5,5 % |
| 7-15 dager/ PE | 2,3 % |
| 28-35 dager/ PE | 0,5 % |

Tabell 5

Effektestimatene innebærer at hvis 1000 pasienter får forlenget tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin utover 7-15 dager til 28-35 dager postoperativt, vil man forhindre 30 kliniske dype venetromboser og 18 tilfeller av lungeemboli.

Pasientpopulasjonen i refusjonssøkers legemiddeløkonomiske analyse avgrenses til pasienter som får satt inn hofteleddsprotese dvs. 6500 pasienter (registerdata fra 2007). På bakgrunn av estimerte prevalenstall og gjeldende DRG-takster for 2008 beregnes en merkostnad ved behandling av oppståtte dype venetromboser og lungeembolier etter 6500 hofteproteseinngrep med utgangspunkt i at det *ikke* gis forlenget tromboseprofylakse. Merkostnaden er beregnet til ca 10.8 millioner kroner (se tabell 6). Dette er kostnader som kan unngås dersom det gis forlenget tromboseprofylakse.

Merkostnad til behandling av DVT og PE når det ikke gis forlenget tromboseprofylakse

| Diagnose | Kostnad (DRG takst) | Antall tilfeller | Totalkostnad |
|--|---------------------|------------------|-------------------|
| Dyp venetrombose (DVT) | 23 553 | 195 | 4 592 835 |
| Lungeemboli (PE) | 53 499 | 117 | 6 259 383 |
| <i>Samlet merkostnad til behandling av oppståtte DVT og PE</i> | | | <i>10 852 218</i> |

Tabell 6

Refusjonssøker beregner merkostnaden for legemiddel ved "forlenget profylakse" dvs. behandlingens lengde på 35 dager med dalteparin 5000 IE administrert en gang daglig. Tromboseprofylakse som gis under sykehusoppholdet, dvs. t.o.m. dag 7 postoperativt, trekkes fra da denne kostnaden dekkes av Helseforetakene:

Merkostnaden for legemiddel ved forlenget tromboseprofylakse

| Behandlingsvarighet (dager) ved hoftekirurgi | Legemiddelkostnad per pasient (AUP u/mva, enhetspris største pakning) | Legemiddelkostnad 6 500 pasienter |
|--|---|-----------------------------------|
| 7 | 193.97 | 1 260 750 |
| 35 (forlenget) | 969.81 | 6 303 752 |
| <i>Merkostnad ved forlenget tromboseprofylakse</i> | | <i>5 043 002</i> |

Tabell 7

Forlenget tromboseprofylakse gir en merkostnad for legemidler på ca. 5 millioner kroner. Samtidig unngås kostnader på 10.8 millioner kroner til behandling av oppståtte DVT og PE. I følge disse beregningene gir altså forlenget tromboseprofylakse en netto innsparing på 5,8 millioner kroner per år.

Budsjettmessige konsekvenser

Refusjonssøker gjør en beregning av budsjettmessige konsekvenser for Folketrygden (legemidler) ved innføring av forlenget profylakse ved hoftekirurgi hvor det tas utgangspunkt i 6500 inngrep per år fratrukket pasientens egenandel (36 %), legemidlets mva (25 %) og justert for antatt markedsandel av dalteparin. Det antas at selve pasientgrunnet (antall hofteopererte) ikke endres ved innføring av forhåndsgodkjent refusjon, men at flere pasienter vil få forlenget profylakse iht. godkjent preparatomtale (SPC) og internasjonale retningslinjer.

| Legemiddelkostnad | Kostnad/pasient | Alle pasienter |
|--|-----------------|------------------|
| Tromboseprofylakse dalteparin 7 dager* | 242.45 | 1 575 925 |
| Tromboseprofylakse dalteparin 35 dager** | 1212.26 | 7 879 690 |
| Merkostnad forlenget profylakse | 969.81 | 6 303 765 |
| Pasientens egenandel (36 %) | 349.13 | 2 269 355 |
| Mva (25 %) | 242.45 | 1 575 925 |
| Merkostnad for Folketrygden | 378.23 | 2 458 472 |

Tabell 8

* Antatt behandlingsregime i dag

** Antatt behandlingsregime ved innføring av forhåndsgodkjent refusjon (§ 2)

Kostnadsøkning for folketrygden beregnes her til 2,5 millioner per år for indikasjonen langtidsprofylakse ved hoftekirurgi (hofteleddsproteser), justert til 1,3 millioner for dalteparin når det korrigeres for antatt markedsandel.

5.2 Refusjonssøknad enoksaparin

Søker foretar en forenklet budsjettmessig beregning og har utover dette ikke satt opp noen helseøkonomisk analyse. Det tas utgangspunkt i den totale legemiddelkostnaden hvis alle pasienter som gjennomgår hoftebruddskirurgi, dvs. ca 9000 pasienter per år, gis forlenget tromboseprofylakse med enoksaparin. Det antas at pasientenes liggetid i sykehus er mellom 7-12 døgn, og at pasientene dermed vil ha behov for henholdsvis 28 til 23 dagers behandling med forlenget tromboseprofylakse. Det tas utgangspunkt i at det etter utskrivelsen må forskrives hele pakninger med enoksaparin, dvs. totalt 3 x 10 pakninger med 0,4 ml sprøyter:

| | |
|---|------------|
| Antall pasienter som gjennomgår hoftekirurgi (Nasjonalt hoftebruddsregister, 2007) | 9 000 |
| Legemiddelkostnad enoksaparin AUP m/mva for 3 pakninger med 0,4 ml sprøyter x 10,100 mg/ml | 1 161 |
| Estimert total årlig kostnad | 10 449 000 |

5.3 Legemiddeløkonomiske analyser og kostnadseffektivitet - vurdering

Pasientgrunnlaget

Ved estimering av pasientgrunnlaget på bruksområdet "langtidsprofylakse ved hoftekirurgi" har søker for dalteparin tatt utgangspunkt i antall pasienter som får innsatt hofteleddsproteser (6500) mens søker for enoksaparin inkluderer pasienter som gjennomgår hoftebruddskirurgi (9000, inkluderer både primæringrep og reoperasjoner). Legemiddelverket anser dette som to ulike pasientgrupper⁶, under kategorien hoftekirurgi, og basert på nasjonale registerdata fra 2007 vil potensielt antall pasienter i gruppen hoftekirurgi anslagsvis være omkring 14000 (tabell 4).

Antall primæringrep for kneleddsproteser i 2007 var ca 3500. Anbefalt varighet av tromboseprofylakse ved denne type inngrep er 10 dager postoperativt, og selv om en del pasienter skrives ut før dag 10, vil likevel behandling av denne gruppen utgjøre langt færre behandlingsdøgn utenfor sykehus enn gruppen som gjennomgår hoftekirurgi. For annen type kirurgi (f.eks. abdominalkirurgi, urologisk /gynekologisk kirurgi) vil i mange tilfeller tromboseprofylakse seponeres ved utskrivelse fra sykehuset. Enkelte av disse pasientene vil

⁶ Registerdata oppgir at hoftebrudd er årsak til primæroperasjon ved kun 156 av totalt 6643 inngrep med innsetting av hofteleddsproteser i 2007 [10].

også ha behov for profylakse etter utskrivelse fra sykehus. Hvor mange behandlingsdøgn disse pasientene vil utgjøre utenfor sykehus per år er vanskelig å estimere.

Effektestimater på forekomst av dype venetromboser (DVT) og lungeembolier (PE)

Refusjonssøker for dalteparin beregner en merkostnad for behandling av antall DVT og PE som antas vil oppstå hvis det ikke gis forlenget tromboseprofylakse. Prevalenstall for DVT og PE er hentet fra en tidligere publisert helseøkonomisk analyse som sammenlikner forekomst av DVT og PE med og uten forlenget profylakse ved innsetting av hoftelddsproteser. Siden effektdata fra randomiserte kliniske studier baserer seg på venografisk bekreftede DVT som også inkluderer sub-kliniske dvs. ikke symptomatiske DVT, har man i den økonomiske evalueringen benyttet en metode for å estimere antall "sanne" dvs. kliniske/symptomatiske DVT og PE ("effectiveness"). Effektforskjellen mht. antall unngåtte DVT med forlenget profylakse er i omtrent samme størrelsesorden som tall rapportert i en systematisk oversiktsartikkel (Avsnitt 4.2) [9]. Etter Legemiddelverkets vurdering virker effektestimatene for lungeemboli (PE) imidlertid noe optimistiske, da de også inkluderer data fra en studie som rapporterer svært høye tall for forekomst av lungeemboli (12,3 % diagnostisert ved angiografi/lungescan hos pasienter uten forlenget profylakse). Dette medfører at antall unngåtte PE uten forlenget profylakse kan være lavere enn det som er anslått i søknaden og at kostnadsbesparelsen som er vist ved forlenget behandling dermed vil være noe mindre.

Kostnadsdata

Beregningene gir en noe forenklet og begrenset fremstilling av kostnadene både ved forlenget tromboseprofylakse og kostnader knyttet til behandling av oppståtte DVT og PE når det ikke gis forlenget profylakse. Ved alternativet "ikke forlenget profylakse" beregnes merkostnad til behandling av oppståtte dype venetromboser og lungeemboli. Her benyttes DRG - satser hentet fra Regelverket for innsatsstyrt finansiering for 2008. Det er ikke inkludert kostnader ved behandling av eventuelle senkomplikasjoner etter DVT eller PE (f. eks. posttrombotisk syndrom eller pulmonal hypertensjon) eller kostnader knyttet til eventuell reduksjon i livskvalitet. Videre er det ikke inkludert kostnader for behandling med legemidler eller legebesøk som påløper etter utskrivelse fra sykehus. Dette er alle forhold som ville gi en noe høyere total kostnad for alternativet "ikke forlenget profylakse".

For alternativet "forlenget profylakse" er det ikke inkludert kostnad til hjemmesykepleie for de pasientene som ikke selv er i stand til å sette sprøyter da denne andelen antas å være lav. Det finnes publiserte data som angir at opptil 8 % av pasientene har behov for hjemmesykepleie for å administrere sprøyter [12]. For pasientgruppen som eventuelt har behov for hjemmesykepleie for å få gjennomført forlenget tromboseprofylakse, vil dermed kostnadsbesparelsen ved "forlenget profylakse" bli noe mindre.

Kostnader som oppstår ved eventuelle blødninger er ikke inkludert. Registrering av blødninger i de kliniske randomiserte kontrollerte studiene som sammenlikner

langtidsprofylakse mot kortere behandling tyder ikke på at risiko for blødninger ("major bleeds") øker ved forlenget profylaktisk behandling [9].

Både fortegn og størrelse på nettovirkningen av de utelatte kostnadene er uviss. De utelatte kostnadene (senkomplikasjoner av DVT og PE, og evt. hjemmesykepleie ved forlenget profylakse) vil i en viss grad veie opp for hverandre og de påløper sannsynligvis for en mindre andel av pasientene. Legemiddelverket antar derfor at de inkluderte kostnadene er de dominerende og at alternativet "forlenget profylakse" er kostnadsbesparende.

Kostnadseffektivitet

I analysen for dalteparin gir intervensjonen forlenget profylakse både en positiv helseeffekt (reduisert antall DVT og PE) og samtidig en reduksjon i de samlede kostnadene sammenliknet med alternativet ikke forlenget profylakse. Beregningene tyder altså på at et regime med forlenget profylakse både er kostnadsbesparende og også kostnadseffektivt sammenliknet med ikke forlenget profylakse. Beregningene bygger på data fra kliniske studier med pasienter som får satt inn hofteleddsproteser. Datagrunnlaget inkluderer også studier med enoksaparin. Siden både effektdokumentasjon og legemiddelpriser er sammenliknbare for dalteparin og enoksaparin er det rimelig å anta bruken ved forlenget tromboseprofylakse er tilnærmet like kostnadseffektiv for de to legemidlene.

Selv om det finnes noe mindre dokumentasjon på effekt av lavmolekylære hepariner på tromboser etter hoftebruddskirurgi, rapporteres det om en reduksjon i forekomst av DVT og PE ved behandling med lavmolekylære hepariner tilsvarende som ved innsetting av hofteleddsproteser [1]. På bakgrunn av nyttekostnadsanalyser anbefaler NICE forlenget tromboseprofylakse (4 uker) for hoftebruddspasienter mens for hofteprotesepasienter anbefales kun forlenget profylakse hvis pasienten også har minst en annen risikofaktor for VTE i tillegg til kirurgi [2].

5.4 Budsjettmessige konsekvenser

Legemiddelverket støtter antagelsene om at det er antall *hofte*kirurgiske inngrep og varighet av tromboseprofylakse i denne pasientgruppen (hofteleddsproteser og hoftebrudd) som vil ha størst innvirkning på merutgiftene om 5 år i legemiddelbudsjettet for Folketrygden. Det forventes at innvilgelse av forhåndgodkjent refusjon på bruksområdet tromboseprofylakse ved kirurgi vil medføre at flere pasienter får langtidsbehandling (totalt inntil 35 dager), hvorav flere behandlingsdøgn utenfor sykehus.

Anslaget i refusjonssøknadene på potensielle hoftekirurgiske inngrep per år (hhv. 6500 for dalteparin og 9000 for enoksaparin) er sannsynligvis for lavt. Nasjonale registerdata tyder på at antallet ligger rundt 14000 (primæringrep). I beregningene av merkostnad for Folketrygden i refusjonssøknad for dalteparin er både mva (25 %), og pasientens egenandel (36 %) trukket fra. Ved beregning av kostnad over Folketrygdens legemiddelbudsjett skal ikke legemidlets mva trekkes fra. Pasientenes reelle egenandel antas også å være lavere enn

36 %, da en andel av pasientene vil ha frikort og en del vil nå maks beløpsgrense for egenbetaling (520 NOK) per reseptuttak.

Legemiddelverket har satt opp en alternativ forenklet budsjettmessig vurdering av merutgifter i år 5 (dvs. 2013) ved forhåndsgodkjent refusjon (tabell 9) basert på følgende forutsetninger/antagelser:

- Potensielt pasientantall for indikasjonen langtidsprofylakse ved hoftekirurgi er omlag 14000 per år (tabell 4). Det antas at antall pasienter holder seg konstant i årene fremover.
- Pasientene i gruppen hoftekirurgi får tromboseprofylakse i minimum 10 dager postoperativt, hvorav ca. 5 dager på sykehus. Pasientene fordeler seg på ulike grupper etter antatt behandlingsvarighet av tromboseprofylakse etter utskrivelse fra sykehuset dvs. 5, 10, 28 dager. Det antas at det skjer en gradvis økning i antall pasienter som får langtidsbehandling og at i overkant av 1/3 av hoftekirurgipasientene vil få behandling i 28 dager utenfor sykehus i år 2013. Anslaget er basert på bl.a. enkelte forespørsler hos klinikere som har nokså ulike oppfatninger av antatt varighet av tromboseprofylaktisk behandling for denne pasientgruppen fremover⁷.
- Kostnad på behandlingsdøgn utenfor sykehus ved *annen* type kirurgi kommer i tillegg. Denne pasientgruppen er sammensatt (inkluderer bl.a. kirurgi ved kneleddsproteser, abdominale, urologiske og gynekologiske inngrep). Generelt vil de ha vesentlig kortere behandlingsvarighet med tromboseprofylakse, og dermed færre behandlingsdøgn med tromboseprofylakse utenfor sykehus.
- Det gjøres fratrekk for pasientens egenandel. Justert for andel med frikort og innslag av maks beløpsgrense per resept, benyttes fradrag for egenandel på 10 %.
- Tidligere uklarheter i regelverket har bidratt til ulike rutiner ved forskrivning på blå resept av disse legemidlene på indikasjonen tromboseprofylakse ved kirurgi, og det er rimelig å anta at en del av dagens omsetning på blå resept allerede er på dette bruksområdet. Forskrivningen for utvalgte relevante pakninger for dalteparin og enoksaparin i 2008 var totalt 25,5 millioner kroner målt i AUP hvorav 65 % (16,7 millioner kroner) på blå resept under § 2 (tabell 3). Vi estimerer at 25 % av omsetningen (25 % av totalt 16,7 millioner kroner) for disse pakninger på blå resept under § 2 i dag utgjøres av bruken tromboseprofylakse ved kirurgi⁸. Hvis det ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon og

⁷ Enkeltforespørsler ved Ullevål Universitetssykehus, Haukeland Universitetssykehus og Martina Hansens Hospital. En legemiddelprodusent har utført en kartlegging av behandlingsvarighet etter innsetting av hofteproteser som viser at behandling med tromboseprofylakse varierer fra 5 -35 dager postoperativt ved ulike sykehus i Norge.

⁸ Estimaten er svært usikre da samme styrke/pakningsstørrelse benyttes på flere ulike bruksområder. På bakgrunn av bl.a. forbrukstall under § 2 fra Reseptregisteret for uspesifikke refusjonskoder som kan dekke profylaktisk bruk (D68.8, D68.9 og B83) i perioden 1. mars tom desember 2008, tror Legemiddelverket at anslagene er lave.

dette presiseres for forskriverne vil dagens antatte forskrivning under § 2 på dette bruksområdet (ca. 4 millioner kroner) reduseres. Generelt har ikke denne bruken av lavmolekylære hepariner blitt dekket under individuell refusjon (§ 3a), siden det også her har vært et krav til 3 måneders behandlingsvarighet. Data fra Reseptregisteret (tabell 3) viser at det er svært få relevante pakninger som omsettes under individuell refusjon i dag. Avhengig av evt. endringer i kravet til varighet av behandling i pågående prosjekt "Bedre individuell refusjon", vil det kunne påløpe utgifter under individuell refusjon frem mot 2013 for dette bruksområdet hvis det ikke gis forhåndsgodkjent refusjon. Hvis man antar at dagens antatte forskrivning på blå resept halveres frem mot 2013 vil det innebære en samlet utgift på ca. 2 millioner kroner som sannsynligvis vil fordele seg både under § 2 og § 3.

- Det er sannsynlig at en del av omsetningen på hvit resept på dette bruksområdet i dag dekkes etter bidragsordningen dvs. § 5-22. Det er vanskelig å tallfeste dekning for denne bruken under bidragsordningen, men hvis det ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon er det rimelig å anta at en større andel pasienter enn i dag vil få legemidler på hvit resept og at dekning via bidragsordningen vil øke frem mot 2013. Hvis man antar at om lag halvparten av pasientene i den gruppen som behandles lengst (4 ukers behandling etter utskrivelse fra sykehus) får dekning (90 %) under bidragsordningen, vil dette utgjøre ca. 2,3 millioner kroner i 2013.
- I 2008 ble det markedsført to nye perorale antitrombotika på indikasjonen "tromboseprofylakse ved innsetting av totalprotese i hofte- eller kneledd", og det er rimelig å anta at disse legemidlene vil benyttes som et alternativ til lavmolekylære hepariner for en del av denne pasientgruppen. I hvor stor grad legemidlene vil konkurrere med lavmolekylære hepariner om fremtidige markedsandeler på dette bruksområdet er usikkert.

Antatt merkostnad for Folketrygden i år 2013 ved innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon på bruksområdet tromboseprofylakse ved kirurgi.

| Type kirurgi | Antatt antall pasienter år 2013 | Behandlingsdøgn per pasient utenfor sykehus år 2013 | Totalt antall behandlingsdøgn utenfor sykehus år 2013 | Kostnad legemiddel/døgn * | |
|---|---------------------------------|---|---|---------------------------|------------------|
| Hoftekirurgi | 5 000 | 28 | 14 000 | 36,4 | 5 096 000 |
| | 5 000 | 10 | 50 000 | 36,4 | 1 820 000 |
| | 4 000 | 5 | 20 000 | 36,4 | 728 000 |
| Annen kirurgi | 5 000 | 5 | 25 000 | 36,4 | 910 000 |
| Total legemiddelkostnad | | | | | 8 554 000 |
| Fratrekk pasientens egenandel (10 %) | | | | | 855 400 |
| Fratrekk for forventede utgifter under § 2 /§ 3 | | | | | 2 000 000 |
| Fratrekk for forventede utgifter under § 5-22 | | | | | 2 300 000 |
| Merkostnad Folketrygden i år 2013 | | | | | 3 398 600 |

Tabell 9

*)Gjeldende enhetspris (AUP) per sprøyte for dalteparin styrke 25000IE anti-Xa/ml 0,2 ml x 10.

Døgnkostnaden for legemidlene er omtrent lik og derfor vil merkostnad for Folketrygden være tilnærmet uavhengig av hvilket lavmolekylære heparin som benyttes. Det er her rimelig å anta en markedsdeling på ca 50/50, og da vil total merkostnad i år 2013 utgjøre ca 1,7 millioner kroner per år per legemiddel. Dette innebærer at antatt samlet merkostnad for legemidler dekket av Folketrygden kommer under 5 millioner 5 år etter innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon.

Beregningene ovenfor er beheftet med betydelig usikkerhet. Legemiddelverket har innhentet data fra Reseptregisteret og gjort forespørslers hos enkelte klinikere bl.a. ortopeder og hematologer. I gruppen av *hoftekirurgipasienter* er det usikkerhet rundt antatt behandlingsvarighet og i gruppen "*annen kirurgi*" er det usikkerhet både i antall pasienter og behandlingsvarighet. Estimaterne på forventede utgifter under bidragsordningen (§5-22) og § 2 og § 3 hvis det ikke gis forhåndsgodkjent refusjon, er også svært usikre.

Innføring av en spesifikk refusjonskode "Tromboseprofylakse ved kirurgi" vil gjøre det mulig å få sikrere tall på forbruksmønster og utgiftene for Folketrygden på blå resept for lavmolekylære hepariner på dette bruksområdet fremover.

6 KONKLUSJON

Søkerne har utført forenklete legemiddeløkonomiske analyser. For begge legemidlene finnes det imidlertid omfattende effektdokumentasjon som underbygger at antall tromboser som kan unngås ved å gi forlenget profylakse til høyrisikopasienter gir en reduksjon i trombosekostnader som mer enn oppveier de økte legemiddelkostnadene ved forlenget profylakse. Etter en totalvurdering anser Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt for dalteparin og enoksaparin på indikasjonen tromboseprofylakse ved kirurgi.

Statens Legemiddelverk 05-05-2009

Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef

Hilde Røshol
seniorrådgiver

7 REFERANSER

- [1] William H. Geerts, Graham F. Pineo, John A. Heit, David Bergqvist, Michael R. Lassen, Clifford W. Colwell, and Joel G. Ray. Prevention of Venous Thromboembolism. Chest September 2004;126, 338S-400S.
- [2] Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. NICE clinical guideline 46, Issue date: April 2007.
- [3] European Public Assessment Report (EPAR) for Pradaxa. Revision 2, 2009.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/pradaxa/pradaxa.htm>
- [4] European Public Assessment Report (EPAR) for Xarelto, 2008.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xarelto/xarelto.htm>
- [5] Nurmohamed, MT, Rosendaal, FR, Buller, HR, et al Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. Lancet 1992; 340,152-156.
- [6] Koch, A, Ziegler, S, Breitschwerdt, H, et al Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. Thromb Res 2001;102,295-309.
- [7] Freedman, KB, Brookenthal, KR, Fitzgerald, RH, et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 2000;82,929-938
- [8] Handoll HHG, Farrar MJ, McBirnie J, Tytherleigh-Strong GM, Milne AA, Gillespie WJ. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4.
- [9] Russell D. Hull, Graham F. Pineo, Paul D. Stein, Andrew F. Mah, Susan M. MacIsaac, Ola E. Dahl, Matthew Butcher, Rollin F. Brant, William A. Ghali, David Bergqvist, and Gary E. Raskob. Extended Out-of-Hospital Low-Molecular-Weight Heparin Prophylaxis against Deep Venous Thrombosis in Patients after Elective Hip Arthroplasty: A Systematic Review Ann Intern Med, Nov 2001; 135: 858 - 869.
- [10] Nasjonalt register for leddproteser, Nasjonalt Hoftebruddsregister. Rapport 2008.
www.haukeland.no/nrl/Rapporter/Rapport2008.pdf
- [11] O. E. Dahl, A. M. Pleil. Investment in prolonged thromboprophylaxis with dalteparin improves clinical outcomes after hip replacement. Journal of Thrombosis and Haemostasis May 2003, 1; 896-906.

[12] Spahn G. Compliance with self-administration of heparin injections in outpatients. European Journal of Trauma 2002; 28:104-109.