

Refusjonsrapport

Von Willebrands faktor og human koagulasjonsfaktor VIII (Haemate) til behandling av von Willebrands sykdom og Hemofili A.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

02-11-2012

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 representerer 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 von Willebrands faktor og koagulasjonsfaktor VIII (Haemate) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

- Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med von Willebrand sykdom når behandling med desmopressin (DDAVP) ikke er tilstrekkelig eller er kontraindisert.
- Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel og ved ervervet faktor VIII-mangel).
- Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII.

Bakgrunn:

CSL Behring har sendt inn en søknad om forhåndsgodkjent refusjon for von Willebrands faktor (VWF) og koagulasjonsfaktor VIII (FVIII) (Haemate) for behandling og profylakse av blødning hos pasienter som har von Willebrand sykdom eller Hemofili A.

Firma har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse hvor komparator som brukes er VWF og FVIII i annet forhold/styrke (Wilate) som har forhåndsgodkjent refusjon.

Firma har sendt inn ekspertuttalelse for effekt og sikkerhetsdata for Haemate versus andre legemidler med VWF/FVIII og kilder for dokumentasjon for bruk av Haemate gjennom flere år.

Legemiddelverket har vurdert informasjon og innhentet ytterligere informasjon fra norsk ekspert på området.

Haemate og andre legemidler med samme innholdsstoffer utvinnes fra human plasma. De ulike legemidlene på markedet renses og bearbeides av de forskjellige produsentene slik at sluttproduktene blir noe ulike med hensyn på kvantitativt forhold mellom innholdstoffene. Bruken av legemidlene er godt kjent gjennom mange år. Haemate er fra før det mest omsatte alternativet ved von Willebrand sykdom, og har vært rekvirert via spesielt godkjenningsfritak og individuell refusjon.

Legemiddelverket mener dokumentasjonen på den langvarige bruken, opplysninger fra klinisk praksis i Norge og kostnadsminimeringsanalysen som firmaet har utført er tilstrekkelig for å vurdere kostnadseffektivitet av Haemate.

Resultat:

Legemiddelverket mener det er dokumentert at kostnadene for Haemate står i rimelig forhold til behandlingsmessig verdi og til kostnader for alternativ behandling.

Vedtak: Med hjemmel i legemiddelforskriftens § 14-21 er von Willebrands faktor og koagulasjonsfaktor VIII (Haemate) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk: Von Willebrands sykdom: Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med von Willebrands sykdom som skyldes kvantitativ og/eller kvalitativ mangel på VWF, når behandling med DDAVP (1-deamino-8-D-argininvasopressin/desmopressin) ikke har effekt eller er kontraindisert. Hovedindikasjonene er:-forebygging og behandling av blødningsepisoder og-forebygging og behandling av blødning ved mindre kirurgiske inngrep. Hemofili A: Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A (medfødt FVIII-mangel) og forebygging og behandling av blødning ved mindre kirurgiske inngrep.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
B83	Purpura/koagulasjonsdefekt	9	D66	Arvelig mangel på koagulasjonsfaktor VIII	9
			D68.0	Von Willebrands sykdom	9

Vilkår: 9: Behandlingen skal være instituert i sykehus, sykehuspoliklinikk eller av spesialist i vedkommende disiplin.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 INTRODUKSJON/BAKGRUNN	7
1.1 BESKRIVELSE AV VON WILLEBRANDS SYKDOM OG HEMOFILI A[1, 2]	7
1.2 EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER[1, 2]	8
2 BEHANDLING MED VON WILLEBRANDS FAKTOR OG KOAGULASJONSFAKTOR VIII (HAEMATE)[1]	8
3 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV VON WILLEBRANDS FAKTOR OG HUMAN KOAGULASJONSFAKTOR VIII (HAEMATE)	9
3.1 REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT	9
3.2 KOSTNADER	9
3.2.1 <i>Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer</i>	10
3.2.2 <i>Legemiddelets kostnadseffektivitet</i>	10
4 BUSJETTKONSEKVENSER	10
5 KONKLUSJON	11
REFERANSER	12

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: CSL Behring

Preparat: Haemate

Virkestoff: von Willebrands faktor (VWF) og koagulasjonsfaktor VIII (FVIII)

Indikasjon: Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med von Willebrands sykdom når behandling med desmopressin (DDAVP) ikke er tilstrekkelig eller er kontraindisert.

Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A (medfødt og ervervet FVIII-mangel)

ATC-nr: B02BD06

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 14-05-2012

Saksbehandling startet: 21-05-2012

Vedtak fattet: 02-11-2012

Saksbehandlingstid: 165 dager

1 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

1.1 Beskrivelse av von Willebrands sykdom og hemofili A[1, 2]

Normalt settes flere blodstansingsmekanismer i funksjon ved behov, for eksempel ved blødning/hull i en blodåre.

- Muskelceller i blodåreveggen trekker seg sammen slik at blodstrømmen til det blødende stedet reduseres.
- En mengde bitte små blodlegemer, som kalles blodplater, klebes til kantene av hullet i åren og til hverandre og danner en plugg som tetter hullet (plateplugg). Dette er som regel tilstrekkelig til å stanse blødning fra de tynneste og minste blodårene, det vil si blødning etter skrubbsår, klor, småkutt osv.
- Blør man fra en litt større blodåre, er ikke platepluggen sterk nok. Den må forsterkes av en blodlevring - et koagel. Blodlevringen består av et nettverk av fibrinrårer som legger seg over platepluggen og holder den på plass. En rekke faktorer er viktige i dannelsen av blodlevring.

For at en blodlevring skal dannes, må alle disse faktorene være til stede i blodet i normal mengde og med normal funksjon (aktivitet). En feil eller mangel på bare ett av disse stoffene kan føre til blødersykdom.

Von Willebrands sykdom er arvelig, medfødt og livslang sykdom som skyldes mangel på von Willebrands faktor (VWF) slik at blodplatene ikke kleber seg sammen. Von Willebrands faktor er også bæreremolekyl for VIII.

Von Willebrands sykdom deles inn i tre hovedtyper:

- Type I: Pasienten danner funksjonell VWF i redusert mengde (25-50 % redusert mengde). Denne typen forekommer hyppigst (om lag 700 kjente tilfeller i Norge)
- Type II: Pasienten danner defekt, ikke-funksjonell VWF. Svært sjelden, kun noen få tilfeller i Norge,
- Type III: Pasienten danner svært lite funksjonelt VWF (kun noen få prosent av normal mengde). Som følge av dette blir også mengde faktor VIII redusert. Pasienten får derfor blødninger både på grunn av redusert blodplatefunksjon og på grunn av redusert blodlevring. Om lag 18 pasienter er diagnostisert med denne typen i Norge.

Hemofili A er en arvelig, medfødt og livslang sykdom som skyldes mangel på faktor VIII slik at blodlevringsmekanismen forstyrres.

Blødersykdommene von Willebrands sykdom og Hemofili A anses som alvorlige sykdommer, og oppfyller etter Legemiddelverkets vurdering Legemiddelforskriftens § 14-13 faglige kriterier mht. alvorlighet. Det er behov for behandling over en langvarig periode. Legemiddelforskriftens § 14-13 faglige kriterier mht varighet anses som oppfylt.

1.2 Eksisterende behandlingsmuligheter[1, 2]

Pasienter med von Willebrands sykdom er hovedgruppen av de som er aktuelle for behandling med Haemate, og Legemiddelverket fokuserer derfor på behandling av denne sykdommen. De samme behandlingalternativene vil også være aktuelle ved Hemofili A

Desmopressin (Octostim)

Desmopressin frisetter VWF som ligger lagret i celler i blodåreveggen og i blodplatene. Fra leveren frisettes også faktor VIII. Desmopressin kan brukes til behandling av akutte blødninger og til profylakse før tanntrekking og små kirurgiske inngrep hos pasienter med von Willebrands sykdom type I. Octostim finnes både til intravenøs bruk og som nesespray. Nesesprøyen kan brukes til behandling hjemme og er innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

Traneksamsyre (Cyklokapron)

Traneksamsyre har en antifibrinolytisk effekt og hemmer dermed nedbryting av blodlevringer slik at plateplugg og blodlevring blir sterkere og varer lenger. Cyklokapron finnes som intravenøs og peroral behandling og brukes særlig ved slimhinneblødninger enten alene eller sammen med Octostim eller blodprodukter. Cyklokapron er innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

2 BEHANDLING MED VON WILLEBRANDS FAKTOR OG KOAGULASJONSFAKTOR VIII (HAEMATE)[1]

Hos pasienter med type II og type III von Willebrands sykdom samt ved alvorlige blødninger hos pasienter med type I må man behandle med høyrenset, dobbelt virusaktivert plasmaderivert produkt som inneholder von Willebrands faktor for å gjenopprette normal blodstansingsmekanisme. Pr i dag er det ikke noe rekombinant VWF alternativ. Imidlertid finnes rekombinante faktor VII-produkter til bruk ved Hemofili A, men disse inneholder ikke VWF.

Pasienter med von Willebrands sykdom type II og III vil på grunn av mangel på VWF også ha mangel på faktor VIII, siden en av funksjonene til VWF er å stabilisere faktor VIII i sirkulasjonen. Wilate og Haemate, som er de aktuelle legemidlene, inneholder både funksjonell von Willebrands faktor og faktor VIII. Legemidlene har ulikt innhold av de to komponentene. Wilate er allerede innvilget forhåndsgodkjent refusjon, mens Haemate har vært forskrevet via godkjeningsfritak og individuell refusjon. Tall fra Farmastat og Reseptregisteret viser at Haemate brukes mest.

Legemiddel	Innhold faktor VIII/von Willebrands faktor
Haemate	500IE/1200IE
Haemate	1000IE/2400IE
Wilate	450IE/400IE
Wilate	900IE/800IE

Legemidlene er i pulverform og må løses i medfølgende væske før de gis intravenøst.

Dosering:

Dose og doseringsintervall bør tilpasses den kliniske effekten i hvert enkelt tilfelle.

For å oppnå hemostase anbefales vanligvis 40-80 IE/kg von Willebrands faktor og 20-40 IE/kg faktor VIII.

En initial dose på 80 IE/kg von Willebrands faktor kan være nødvendig, særlig hos pasienter med von Willebrands sykdom type 3. Disse pasientene kan ha behov for høyere doser enn pasienter med andre typer von Willebrands sykdom for å opprettholde adekvate plasmanivåer.[3]

Profylakse[4]:

Ved langvarig profylakse mot blødninger hos pasienter med von Willebrands sykdom, bør det gis doser på 20-40 IE/kg kroppsvekt to eller tre ganger per uke. I noen tilfeller, som hos pasienter med gastrointestinale blødninger, kan det være behov for høyere doser.

Bivirkninger

De rapporterte bivirkningene forekommer svært sjeldent. Bivirkningene som nevnes i preparatomtalen er sykdommer i blod og lymfatiske organer (hypervolemi, hemolyse, utvikling av antistoffer mot VWF og faktor VIII), trombose og tromboemboliske hendelser (blant annet grunnet særlig høye plasmakonsentrasjoner av faktor VIII over lengre tid) og overfølsomhet (allergiske reaksjoner).

Etter Legemiddelverkets vurdering tilfredsstiller von Willebrands faktor og faktor VIII (Haemate) legemiddelforskriftens § 14-13 faglige kriterier mht klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon.

3 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV VON WILLEBRANDS FAKTOR OG HUMAN KOAGULASJONSFAKTOR VIII (HAEMATE)

3.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Søker har levert en kostnadsminimeringsanalyse hvor pris pr enhet von Willebrands faktor og faktor VIII i de to aktuelle legemidlene er sammenlignet. Andre kostnader ved behandlingen antas å være like, slik at det kun er legemiddelprisen som er med i sammenligningen.

3.2 Kostnader

Søker har innhentet priser (AUP) pr enhet for legemidlene.

Handelsnavn	Styrke VIII/VWF (IE)	Pris pr pakning AUP	Pris pr IE VWF	Pris pr IE VIII
Wilate	900/800	5 762,90	7,20	6,40
Wilate	450/400	2 924,74	7,31	6,50
Haemate	500/1200	4 074,70	3,40	8,15
Haemate	1000/2400	8 114,30	3,38	8,11

Kilde: Legemiddelsøk 18. september 2012

3.2.1 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsoalternativer

Sammenligning av prisene viser at kostnadene ved bruk av Haemate er betydelig lavere enn tilsvarende for Wilate per enhet von Willebrands faktor. Prisen per IE faktor VIII er noe høyere ved bruk av Haemate enn for Wilate.

3.2.2 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Legemiddelverket er enig i at en enkel kostnadssammenligning er relevant for å belyse kostnadseffektiviteten til Haemate. Tabellen over viser de aktuelle, oppdaterte prisene på legemidlene. Kostnadene er oppgitt med mva, Legemiddelverket mener det kan aksepteres i den enkle prissammenligningen.

Fordi bruken av disse legemidlene hovedsakelig er aktuelt for pasienter med von Willebrands sykdom, legger Legemiddelverket størst vekt på prissammenligningen av von Willebrands faktor.

Resultatene viser at kostnadene pr enhet von Willebrands faktor for Haemate er under halvparten av de tilsvarende kostnadene for Wilate.

Ved å sammenligne prisen på faktor VIII, ser vi at prisen pr enhet faktor VIII er om lag 10 % høyere for Haemate enn for Wilate.

Etter en helhetsvurdering av kostnadene mener Legemiddelverket at Haemate er kostnadseffektiv behandling sammenlignet med kostnadene ved alternativ behandling og tilfredsstillende legemiddelforskriftens § 14-13 faglige kriterier mht kostnadseffektivitet.

4 BUSJETTKONSEKVENSER

I analysen av effekter på folketrygdens legemiddelbudsjett estimeres forventet salg av Haemate fem år frem i tid dersom det innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Utgifter til fremskrevet individuell refusjon av Haemate skal trekkes fra. Salg som skyldes evt fortrengeing av Wilate kan også trekkes fra i budsjettanalysen. Det som da gjenstår vil være den reelle budsjettkonsekvensen av å innvilge generell refusjon for Haemate.

Omsetningstall fra Farmastat viser at Haemate i 2011 stod for 97,7 % av omsetningen i ATC-gruppe B02BD06 (von Willebrands faktor og koagulasjonsfaktor VIII i kombinasjon). Haemate har vært forskrevet på godkjenningsfritak, og pasientene har fått innvilget individuell refusjon. Prisopplysninger Legemiddelverket har hentet inn fra apotek viser at Haemate (uregistrert) er refundert til en høyere pris enn nåværende godkjent pris på Haemate. Dette kan tyde på at bruk av godkjent, prisregulert legemiddel kan gi en nedgang i legemiddelkostnadene.

Senter for sjeldne diagnoser ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet, bekrefter at majoriteten av pasientene allerede bruker Haemate, og at disse pasientene får refusjon via

individuell søknad. Videre mener de at dét at Haemate eventuelt får innvilget forhåndsgodkjent refusjon ikke vil medføre nye brukere eller økt forbruk¹.

Legemiddelverket anser det som sannsynlig at von Willebrands faktor og human koagulasjonsfaktor (Haemate) først og fremst vil erstatte bruk av det Haemate på godkjeningsfritak/individuell refusjon. Legemiddelverket mener at den antatte virkningen på folketrygdens legemiddelbudsjett fem år frem i tid ikke vil overstige bagatellgrensen på 5 millioner kroner.

5 KONKLUSJON

Søker har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse der von Willebrands faktor og human koagulasjonsfaktor VIII i kombinasjon (Haemate) sammenlignes med samme virkestoffer i Wilate.

Effekten og bivirkningene pr enhet av de to humane faktorene er lik for de to legemidlene. Andre kostnader anses også som like for de to legemidlene. Legemiddelverket aksepterer derfor søkers valg av kostnadsminimeringsanalyse og resultatene fra denne.

Legemiddelverket mener det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med von Willebrands faktor og human koagulasjonsfaktor VIII i kombinasjon (Haemate) oppfyller kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon.

Dokumentet er godkjent elektronisk

Statens legemiddelverk, 02-11-2012

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Anne Marthe Ringerud
Saksbehandler

¹ Telefonsamtale med Siri Grønhaug, rådgiver von Willebrands sykdom ved Senter for sjeldne diagnoser, Oslo universitetssykehus 10. oktober 2012

REFERANSER

1. Senter for sjeldne diagnoser Oslo Universitetssykehus HF. *Diagnosefolder: von Willebrand sykdom*. Available from:
http://www.sjeldnediagnoser.no/docs/PDF/Diagnosefoldere/von%20Willebrands%20sykdom_11_ny%20mal.pdf.
2. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2010.
3. Preparatomtale Haemate. Available from:
http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=420c6c7b-4c6a-4410-a84e-3de0b0d16e61.
4. Preparatomtale Wilate. Available from:
http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=4b03c467-5943-4428-a04c-edebada41c7.