

CampusPharma AB
Karl Gustavsgatan 1A
411 25 Gøteborg

Deres ref.:	Dato:	Vår ref.:	Saksbehandler:
	11.03.2019	18/12924-10	Ingrid Albert

REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 27-08-2018 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for midodrin (Hypotron) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er midodrin (Hypotron) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av alvorlig nevrogen betinget ortostatisk hypotensjon når korrigerbare faktorer er utelukket og andre behandlingsformer ikke er egnet						
<u>Refusjonskoder:</u>						
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	ICD
K88	Postural hypotensjon		242	I95.1	Ortostatisk hypotensjon	242
<u>Vilkår:</u>						
242	Behandlingen skal være instituert av spesialist i neurologi eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet					

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 506553, 469899, 032257, 417898.

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/ indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf. legemiddelforskriften § 14-9. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Statens legemiddelverk

Postboks 240 Skøyen, 0213 Oslo
Besøksadresse: Grensesvingen 26, 0663 Oslo
post@legemiddelverket.no
legemiddelverket.no

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Tlf.: 22 89 77 00
Kto.: 7694 05 00903
Org.nr. 974 761 122



Vedtaket trer i kraft 01-04-2019. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premisene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering med utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av CampusPharma.

Bakgrunn

Hypotron (midodrin) er et legemiddel til behandling av voksne med alvorlig ortostatisk hypotensjon grunnet autonom dysfunksjon når korrigerbare faktorer er utelukket og andre behandlingsformer ikke er egnet. Hypotron er et generisk alternativ til preparatet Gutron, som ikke har markedsføringstillatelse i Norge, men som i flere år har blitt forskrevet til en liten gruppe pasienter på registreringsfritak.

Ortostatisk hypotensjon (OH) er et klinisk funn som kjennetegnes av en reduksjon i systolisk blodtrykk på minst 20 mmHg, eller i diastolisk blodtrykk på minst 10 mmHg, innen tre minutter etter at pasienten har reist seg opp fra liggende eller sittende til stående stilling (1). OH opptrer hyppig i den eldre befolkningen, og kan skyldes blant annet alvorlig anemi, redusert intravaskulært volum eller behandling med blodtrykkssenkende midler. I slike tilfeller oppnås ofte behandlingssuksess ved å adressere de underliggende problemene. For et fåtall av pasientene skyldes tilstanden redusert funksjon i det autonome nervesystemet, for eksempel ved Parkinsons, demens med lewylegemer, multisystematrofi (MSA) og autonome nevropatier. Tilstanden kalles da nevrogen ortostatisk hypotensjon (2).

Opprettholdelse av blodtrykk ved posisjonsendring fra liggende eller sittende til stående stilling er en kompleks operasjon som krever at det kardiovaskulære systemet og nervesystemet jobber effektivt og korrekt sammen. Ved autonom svikt, fører redusert frigjøring av noradrenalin fra sympatiske postganglionære nevroner til mangelfull vasokonstriksjon i oppreist stilling og forbigående hypoperfusjon av sentralnervesystemet (2). Dette gir opphav til symptomer som opplevelse av svakhet, kvalme, hodepine, nakkesmerter, svimmelhet, sløret syn, slapphet, skjelving, hjertebank, svekket kognisjon og eventuelt kortvarig tap av bevissthet (synkope). Tilstanden er forbundet med økt falltendens, samt forhøyet risiko for hjerteinfarkt og TIA (1, 3).

Midodrin øker arterielt blodtrykk via direkte og selektiv stimulering av α_1 -adrenerge reseptorer. Dette induserer vasokonstriksjon i venesystemet, og økt motstand i perifere arterier fører til økt arterielt blodtrykk. Midodrin gis som tabletter, og doseringen ved nevrogen OH varierer utfra respons. Vanlig startdose er 2,5 mg tre ganger daglig, som kan titreres opp ved behov. Maksimal anbefalt døgndose er 10 mg tre ganger daglig (4).

Mens ortostatisk hypotensjon opptrer hyppig blant den eldre befolkningen, er nevrogen betinget OH langt sjeldnere. Forekomsten av nevrogen ortostatisk hypotensjon i den norske befolkningen er ikke kjent, men anslås av kliniker Legemiddelverket har konferert med å ha en prevalens på inntil 5-10 per 100 000 innbyggere.



Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om ressursbruken vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Alvorlighet av nevrogen ortostatisk hypotensjon har ikke blitt beregnet, men på generell basis anses legemidler som regulerer blodtrykk å virke på kroniske tilstander som omfattes av alvorlighetskriteriet. Legemiddelverket anerkjenner at nevrogen OH kan medføre betydelig ubehag for affekterte pasienter samt øke risiko for fall og alvorlige hendelser, og vurderer at tilstanden sannsynligvis oppfyller kriteriet om alvorlighet.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes ingen nasjonale retningslinjer for behandling av nevrogen OH, men behandlingalternativer ved ortostatisk hypotensjon er beskrevet i Norsk Legemiddelhåndbok (3). Medikamentell behandling er vanligvis kun aktuelt etter å ha korrigert for eventuelt underliggende faktorer som hypotensiv behandling, anemi eller vitaminmangel, og ved manglende effekt av tiltak som fysisk aktivitet, kompresjonsstrømper, samt økt vann- og saltinntak. Legemiddelhåndboka trekker frem mineralkortikoidet fludrokortison (Florinef) eller midodrin som alternativer ved behov for medikamentell behandling av ortostatisk hypotensjon, og angir at slik behandling er en spesialistoppgave. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med oppgir at fludrokortison ofte forsøkes først. Legemidlet har ikke godkjent indikasjon eller refusjonsberettiget bruk ved ortostatisk hypotensjon, og brukes off-label. Da Hypotron (midodrin) ble innvilget markedsføringstillatelse (MT) i desember 2017, fantes det derfor ingen preparater på det norske markedet med indikasjon ortostatisk hypotensjon. Effortil (etilefrin) er en adrenerg reseptoragonist med denne indikasjonen som inntil i 2004 var i salg i Norge. Den ble da trukket fra markedet etter produsentens ønske, og har siden blitt forskrevet til en liten gruppe pasienter på registreringsfritak, i likhet med Gutron (midodrin). Northera (droksidopa) kan også være et alternativ på registreringsfritak, men forskrives til svært få pasienter grunnet høye legemiddelkostnader. Disse legemidlene kan brukes som tillegg til, eller i stedet for, fludrokortison.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Relativ effekt og sikkerhet av originalpreparatet Gutron kontra placebo, hos pasienter med nevrogen betinget OH, er dokumentert gjennom to randomiserte, kontrollerte, blindede studier, som rapporterer om økt ortostatisk blodtrykk og reduserte OH-relaterte symptomer etter behandling med midodrin (5-6). Utstedelse av markedsføringstillatelse for Hypotron baserer seg på bioekvivalensstudier mot Gutron, og det antas at effekt og sikkerhet er tilsvarende originalpreparatet. Ettersom ingen av legemidlene som i dag forskrives til pasienter med nevrogen OH har blitt metodevurdert for indikasjonen, vurderer Legemiddelverket at relativ effekt mot placebo er tilstrekkelig effektdokumentasjon i denne metodevurderingen.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderer at pasientgruppens tilgang på behandling i dag, som baserer seg på off-label bruk og bruk av legemidler uten MT i Norge, er sub-optimal. Det er ønskelig med et markedsført alternativ for behandling av pasienter med nevrogen OH, og det er lite sannsynlig at det vil komme nye legemidler på markedet med denne indikasjonen med det første. En full kostnadseffektanalyse er vanskelig å gjennomføre grunnet manglende tilgang på litteratur og kliniske studier som kan informere en slik analyse tilstrekkelig, men ettersom Hypotron er et generisk legemiddel, kan man anta lik effekt og sikkerhet som originalpreparatet Gutron, som i dag er i bruk i klinisk praksis. Per i dag ligger kostnaden for behandling med disse preparatene på samme nivå. Da uregistrerte preparater ikke prisreguleres av Legemiddelverket, er det imidlertid usikkert hva prisen for Gutron vil være i fremtiden, og den vil potensielt kunne øke. Med bakgrunn i

dette, vurderer Legemiddelverket at behandling av nevrogen OH med Hypotron (midodrin) sannsynligvis er kostnadseffektiv.

Budsjettkonsekvenser

Det kan i dag søkes om individuell stønad for legemidler til behandling av nevrogen betinget OH. Legemiddelverket legger til grunn at Hypotron i hovedsak vil bli brukt i sistelinjebehandling hos pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med annen behandling, deriblant ikke-medikamentelle tiltak. For disse pasientene er det sannsynligvis midodrin eller etilefrin som i størst grad forskrives, eventuelt kan droksidopa være aktuelt for et fåtall av pasientene. Enhetspriser og døgnekostnader er estimert i Tabell 1. Doseringen er svært individuell, og estimerte døgnekostnader strekker seg derfor over et relativt stort intervall. Prisen for Hypotron er på høyde med originalpreparatet Gutron, mens behandling med Effortil er forbundet med lavere kostnader. Northera er det mest kostbare behandlingsalternativet.

Tabell 1: Estimerte døgnekostnader ved sistelinjebehandling av nevrogen betinget ortostatisk hypotensjon

Handelsnavn	Virkestoff	MT	Enhetspris AUP, per tablett (NOK)	Døgnekostnad ved OH (NOK)
Hypotron	Midodrin	Ja	2,5 mg: 7,9 [¤] 5 mg: 10,7 [¤]	23,9 – 64,3
Gutron	Midodrin	Nei	2,5 mg: 7,9 – 8,3* 5 mg: 10,4 – 13,5*	23,9 – 81,0
Effortil	Etilefrin	Nei	3,8 – 5,6*	5,7 – 33,6
Northera	Droksidopa	Nei	726 – 768*	2 178 – 14 004

¤ Med utgangspunkt i største tilgjengelig pakningsstørrelse (100 tabletter)

** Preparater uten MT har ikke fastsatt AUP. Priser er hentet fra HELFOs oppgjør med apotekene, og varierer noe.*

Legemiddelverket antar at Hypotron fullstendig vil fortrenge det uregistrerte originalpreparatet Gutron, og på sikt også erstatte Effortil ved nevrogen OH, da evidens for effekt er sterkere. Northera brukes i svært liten grad grunnet den høye prisen, og ble gitt på individuell refusjon til ≤ 2 pasienter i 2018. Det er uvisst om noen av disse pasientene vil være aktuelle for behandling med Hypotron. De siste 10 årene har det totale antallet årlige brukere av Effortil og Gutron vært rimelig konstant rundt om lag 130 pasienter, hvor Gutron utgjør en stadig økende andel av totalen. Økt tilgjengelighet som følge av positivt vedtak om refusjon for Hypotron vil kunne øke pasienttallet noe i fremtiden, og Legemiddelverket estimerer at antall pasienter aktuelle for behandling vil være om lag 275 i det femte budsjettåret. Legemiddelverket baserer sine antakelser på firmaets estimat for fremtidig salg, innspill fra klinikere, samt historiske data fra Reseptregisteret.

Uttrekk fra HELFO viser at Effortil og Gutron forskrevet på individuell stønad var forbundet med en total kostnad (AUP) på 565 016 kr i 2018. Dersom utgifter for individuell refusjon av Northera tas med var de totale kostnadene 1 579 234 kr. Basert på Legemiddelverkets antakelser om fremtidige markedsandeler dersom forhåndsgodkjent refusjon innvilges, har det blitt estimert at å behandle 275 pasienter med nevrogen betinget OH med Hypotron (midodrin) vil ha en total kostnad på 3 222 038 kroner i det femte budsjettåret. Beregningene er usikre og forenklete. Dersom Hypotron erstatter all forskrivning av Gutron, Effortil og Northera er budsjettkonsekvensene om lag 1,6 millioner i år fem. Legemiddelverket finner det derfor sannsynlig at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for Hypotron ikke vil føre til store merkostnader for staten, samtidig som det vil bedre pasientenes tilgang på behandling.



Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

Legemiddelverket mener at ressursbruken sannsynligvis står i et rimelig forhold til nytten for behandling av pasienter med nevrogen ortostatisk hypotensjon, hensyntatt tilstandens alvorlighet og usikkerhet i analysen.

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett ved å innføre Hypotron er under Legemiddelverkets fullmaktsgrense. Da andelen pasienter med nevrogen ortostatisk hypotensjon kun utgjør en liten del av alle pasienter med OH, vil det være viktig å korrekt skille pasientene der tilstanden skyldes autonom svikt fra pasienter der tilstanden har et annet opphav. For å hindre refusjonsutglidning, settes der derfor som vilkår for forhåndsgodkjent refusjon at behandlingen skal innledes av spesialist i nevrologi eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 27-08-2018

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 03-09-2018

Opphold i saksbehandlingstiden: 10 dager

Ferdig behandlet: 11-03-2019

Total saksbehandlingstid: 179 dager

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: www.legemiddelverket.no.

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.



Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Hallstein Husbyn
enhetsleder

Christina Sivertsen
lagleder

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet
Hesledirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelsefusjon
Helseøkonomiforvaltningen
Helseklage

Kildehenvisning

1. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Ortostatisk hypotensjon 2015 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hjertekar/symptomer-og-tegn/ortostatisk-hypotensjon/>]
2. Palma JA, Kaufmann H. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Neurogenic Orthostatic Hypotension. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(3):298-308.
3. Norsk Legemiddelhandbok. Synkope og ortostatisk hypotensjon 2016 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/søker/+%2Bortostatisk+%2Bhypotensjon/13227>]
4. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Hypotron [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/17-11846.pdf>]
5. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA*. 1997;277(13):1046-51.
6. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med*. 1993;95(1):38-48.



Mottaker:

CampusPharma AB, Karl Gustavsgatan 1A, 411 25 Göteborg