

## Refusjonsrapport – Pradaxa (dabigatran) som tromboseprofylakse hos pasienter som har gjennomgått elektiv total hofte- eller kneprotesekirurgi.

### OPPSUMMERING

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

**Medisinsk godkjent indikasjon:** Primærforebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.

Refusjon er søkt for hele indikasjonen.

#### **Bakgrunn:**

Ved større kirurgiske inngrep er det risiko for å utvikle dype venetromboser og lungeemboli postoperativt. Risikoen er generelt høy etter hoftekirurgi og etter innsetting av kneleddsproteser. Lavmolekylære hepariner (dalteparin eller enoksaparin) som subkutane injeksjoner benyttes i dag som standardbehandling for å forebygge tromboser ved kirurgi. Dabigatranetexilat (Pradaxa) er en direkte trombinhemmer og representant for en relativt ny legemiddelgruppe. Dabigatran har vist effekt på forebygging av venøse tromboembolier og har en blødningsrisiko tilsvarende som for lavmolekylære hepariner. Legemidlet gis peroralt som kapsler, noe som kan innebære en fordel både for pasienter og helsepersonell sammenliknet med dagens standardbehandling.

#### **Resultat:**

Refusjonssøker har utført en kostnadsminimeringsanalyse. Det tas utgangspunkt i at dabigatran har likeverdig effekt både mht. forebygging av VTE (venøs tromboembolisk sykdom) og bivirkninger som dagens standardbehandling dvs. subkutane injeksjoner med avmolekylære hepariner (enoksaparin og dalteparin). Tilnærmet lik effekt på forebygging av VTE er dokumentert i direkte sammenliknende RCT'er med enoksaparin (Klexane). Analysens tidsperspektiv tar utgangspunkt i anbefalte behandlingstider i gjeldende preparatomtaler for dabigatran, dvs. hhv. 10 dager etter kneprotesekirurgi og 28-35 dager etter hofteprotesekirurgi. Oppstart av tromboseprofylakse vil skje på sykehus og fortsetter etter at pasienten blir utskrevet. Nytteverdien av dabigatran sammenliknet med standardbehandling ligger i en forenklet administrasjon av legemiddel for pasient og helsevesen og den ressursbesparelsen som oppnås i forbindelse med bruk av tromboseprofylakse i kapselform i stedet for sprøyter under og etter sykehusoppholdet.

#### **Konklusjon:**

Etter en totalvurdering mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at dabigatran er et kostnadseffektivt alternativ til lavmolekylære hepariner som tromboseprofylakse for pasientene som får satt inn total kne- eller hofteprotese.

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse*

Legemiddelverket vurderer at kostnadsparameterne og ressursbesparelsene i fm. hjemmesykepleie og preoperativ tromboseprofylakse har avgjørende betydning for kostnadseffektiviteten for dabigatran. Størrelsen på ressursbesparelsene ved en overgang til oralt alternativ er nokså usikker, og besparelsene vil variere en god del avhengig av behandlingsforløpet for den enkelte pasient. Det er bl.a. usikkerhet ved behandling av hoftepasienter og om reduksjonen i hjemmesykepleiekostnader kan oppveie en høyere legemiddelkostnad for dabigatran i gruppen hoftepasienter som helhet. Hvis ressursbesparelsene er mindre enn det som er estimert vil ikke dabigatran være kostnadseffektiv behandling for pasientgruppen som helhet.

**Vedtak:**

Statens Legemiddelverk vedtar at dabigatran (Pradaxa) innvilges refusjon etter § 2 med følgende refusjonsberettiget bruk og vilkår:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Primærforebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.					
<u>Refusjonskoder:</u>					
<b>ICPC</b>			<b>ICD</b>		
<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>	<b>Vilkår</b>	<b>Kode</b>		<b>Vilkår</b>
-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	186, 136	-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	186, 136
<u>Vilkår:</u>					
186	Refusjon ytes kun til pasienter hvor bruk av lavmolekylære hepariner i sprøyter vurderes som uhensiktsmessig. Årsaken til bruk av tablett/kapsler skal dokumenteres i journal.				
136	Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.				

**INNHOLDSFORTEGNELSE**

<b>1</b>	<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>INTRODUKSJON/BAKGRUNN</b> .....	<b>4</b>
3.1	VENØS TROMBOEMBOLISK SYKDOM .....	4
3.2	RISIKO FOR VENØS TROMBOEMBOLISK SYKDOM (VTE) .....	4
3.3	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	5
<b>4</b>	<b>BEHANDLING MED DABIGATRAN</b> .....	<b>7</b>
4.1	DOSERING.....	7
4.2	KLINISK EFFEKTDOKUMENTASJON, BIVIRKNINGER [3,5] .....	7
<b>5</b>	<b>EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV DABIGATRAN (PRADAXA)</b> .....	<b>9</b>
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT .....	9
5.2	HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED ULIKE BEHANDLINGSALTERNATIVER.....	10
5.3	SPØRREUNDERSØKELSE .....	11
5.4	KOSTNADER .....	12
5.4.1	<i>Priser legemidler</i> .....	12
5.4.2	<i>Kostnader ved tromboseprofylakse – kneprotesekirurgi</i> .....	13
5.4.3	<i>Kostnader ved tromboseprofylakse - hofteprotesekirurgi</i> .....	15
5.5	ANDRE KOSTNADER.....	18
5.6	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING OG DISKUSJON AV ANALYSENE.....	18
5.6.1	<i>Egen helseøkonomisk vurdering</i> .....	21
5.7	EN TOTALVURDERING.....	25
5.8	BUDSJETTKONSEKVENSER .....	27
5.8.1	<i>Legemiddelverkets vurderinger av søkers antagelser</i> .....	29
<b>6</b>	<b>KONKLUSJON:</b> .....	<b>31</b>
<b>7</b>	<b>REFERANSER</b> .....	<b>33</b>

## SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Boehringer Ingelheim		
Preparat:	Pradaxa		
Virkestoff:	Dabigatran		
Indikasjon:	:	Primærforebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.	
ATC-nr:	B01AE07		
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	06.05.2009	
	Saksbehandling startet:	06.05.2009	
	Opphold i saksbehandlingen:	58 dager	
	Vedtatt fattet:	17.03.2010	
	Saksbehandlingstid:	250 dager	

## INTRODUKSJON/BAKGRUNN

### 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) og lungeemboli (PE). En dyp venetrombose (DVT) 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 (lår vener), 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.

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).

### **Risiko for venøs tromboembolisk sykdom (VTE)**

Randomiserte kliniske studier har vist at forekomst av dype venetromboser (diagnostisert ved venografi<sup>1</sup>) 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 hofteluddproteser, 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 lungescanning<sup>2</sup>) 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 [2]. Tilsvarende rapporterer ACCP (American College of Chest Physicians) en forekomst av lungeemboli hos pasienter som gjennomgår total kneprotesekirurgi i området 1,5 -10 % (totalt antall PE) hvorav fatale PE i området 0,1 til 1,7 % (Prevalenstall for PE er hentet fra prospektive studier som kan ha inkludert profylakse).

### **Eksisterende behandlingsmuligheter**

Venøse tromboembolier etter kirurgi kan forebygges ved rask mobilisering av pasienten 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 antagonister (warfarin)***

Warfarin kan gis oralt, men siden legemidlet virker ved å blokkere leverens syntese 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: Bruk krever nøye monitorering av antikoagulasjonseffekt og vurdering av potensielle interaksjoner, både med legemidler og næringsmidler som inneholder K-vitamin.

---

<sup>1</sup> Venografi (flebografi) - fremstilling av vener ved hjelp av kontrast intravenøst

<sup>2</sup> 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.

***Hepariner (ufraksjonerte)***

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

***Lavmolekylære hepariner***

Lavmolekylære hepariner (dalteparin, enoksaparin) hemmer blodets koagulasjon via hemming av aktiverte koagulasjonsfaktorer, først og fremst faktor Xa. Legemidlene gis som injeksjon (subkutan) 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.

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.

Lavmolekylære hepariner er i dag standardbehandling for pasienter som har behov for tromboseprofylakse ved kirurgi. Legemiddelverket har tidligere vurdert at det er sannsynlighetsovervekt for at de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt for dalteparin og enoksaparin på bruksområdet tromboseprofylakse ved kirurgi.

Dokumentasjonen underbygger at antall tromboser som kan unngås ved å gi profylakse til høyrisikopasienter (bl.a. pasienter som får satt inn totalprotese i hofte eller kne) gir en reduksjon i trombosekostnader som mer enn oppveier de økte legemiddelkostnadene ved å gi profylakse [7].

***Direkte trombinhemmere (Dabigatranetexilat) (nærmere omtalt avsnitt 4)***

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

***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 rapportert 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 rapportert å ha noe bedre effekt enn lavmolekylære hepariner (enoksaparin) gitt som tromboseprofylakse ved denne type kirurgi [4]. Rivaroksaban gis peroralt og foreligger som tablett.

I henhold til Reseptregisteret var det i 2009 lav omsetning i Norge av disse tre nyeste legemidlene utenfor sykehus.

### Retningslinjer for tromboseprofylakse ved kirurgi

I dag finnes det ingen nasjonale retningslinjer for området tromboseprofylakse ved kirurgi. Det er utarbeidet enkelte lokale retningslinjer på helseforetaksnivå. Data fra nasjonalt leddproteseregister viser at klinisk praksis mht. behandlingsvarighet av tromboseprofylakse ved samme type kirurgi varierer en god del. Behov for nasjonale retningslinjer ble diskutert på kirurgisk høstmøte i oktober 2009, og det ble her foreslått å etablere en arbeidsgruppe av kirurger og hematologer som skal utarbeide forslag til nasjonal retningslinje.

Ved innsetting av hoft- eller kneleddsproteser eller ved hoftebruddskirurgi anbefaler internasjonale retningslinjer (American College of Chest Physicians) tromboseprofylakse med lavmolekylære hepariner (høyriskodose), fondaparinuks (2,5 mg daglig) eller vitamin K antagonister (INR-intervall 2,0-3,0) i minimum 10 dager. Hovedandelen av symptomatiske, venøse tromboembolier ved ortopedisk kirurgi, oppstår etter at pasienten er skrevet ut fra sykehuset. For pasienter som har fått satt inn hofteleddsproteser anbefales forlenget profylakse dvs. totalt 28-35 dagers behandling [1]. For pasienter som får satt inn kneproteser foreslår retningslinjer forlenget profylakse utover 10 dager opptil 35 dager [1]. NICE guidelines anbefaler også forlenget profylakse (4 ukers behandling) ved innsetting av hofteleddsproteser hvis pasienten har én eller flere risikofaktorer i tillegg til kirurgi [2].

## **BEHANDLING MED DABIGATRAN**

### **Dosering**

#### Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) etter gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi:

Anbefalt dose Pradaxa er 220 mg en gang daglig, tatt som 2 kapsler á 110 mg. Oral behandling bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med én enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler én gang daglig i totalt 10 dager.

#### Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) etter gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi:

Anbefalt dose Pradaxa er 220 mg én gang daglig, tatt som 2 kapsler á 110 mg. Oral behandling bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med en enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler én gang daglig i totalt 28-35 dager.

#### Bytte fra behandling med Pradaxa til parenteralt antikoagulantium:

Det anbefales å vente 24 timer fra siste dose før bytte fra Pradaxa til et parenteralt antikoagulantium.

#### Bytte fra behandling med parenteralt antikoagulantium til Pradaxa:

Da ingen data foreligger, anbefales det å ikke starte behandling med Pradaxa før neste dose av et parenteralt antikoagulantium skulle ha vært gitt.

**Klinisk effektdokumentasjon, bivirkninger [3,5]**

Den europeiske godkjenningen er basert på en dosebestemmende og to hovedstudier (pivotale) med til sammen ca 10 000 pasienter. Disse studiene utgjør den sentrale effektdokumentasjonen for bruksområdet det er søkt refusjon for, og Legemiddelverket finner det ikke nødvendig å gjøre ytterligere systematiske litteratursøk mht. effektdata.

Dabigatran ble sammenlignet med standard behandling med enoksaparin (Klexane) i begge hovedstudiene. Studiene var randomiserte, kontrollerte, dobbelblinde og inkluderte pasienter som gjennomgikk større elektive, ortopediske inngrep (én studie av kneprotesekirurgi og én av hofteprotesekirurgi). Pasientene var randomisert til tre grupper; dabigatran 220 mg, dabigatran 150 mg og enoksaparin 40 mg, daglig. (Dabigatran 75 mg eller 110 mg gitt innen 1-4 timer etter inngrepet og deretter 150 mg eller 220 mg daglig, enoksaparin 40 mg, der første dose ble gitt dagen før inngrepet og deretter én gang daglig. I RE-MODEL studien (kneproteser) varte behandlingen 6-10 dager og i RE-NOVATE studien (hofteproteser) 28-35 dager. Totalt ble henholdsvis 2101 kne- og 3494 hoftepasienter inkludert. Studiene er utført i en pasientpopulasjon med gjennomsnittsalder > 65 år.

Primært endepunkt for effekt i begge studier var total forekomst av VTE og dødsfall (uavhengig av årsak) i løpet av behandlingsperioden dvs. samlet forekomst av VTE (inkludert lungeemboli (PE), proksimal og distal dyp venetrombose (DVT), både symptomatisk og asymptomatisk, påvist ved rutine venografi) og mortalitet av alle årsaker. Sekundært endepunkt var forekomst av større VTE (inkludert PE og proksimal DVT, både symptomatisk og asymptomatisk, påvist ved rutine venografi) og VTE-relatert mortalitet. Sekundært endepunkt anses å ha bedre klinisk relevans.

Begge studiene viste at den antitrombotiske effekten av Pradaxa 220 mg og 150 mg statistisk ikke var dårligere enn effekten av enoksaparin med hensyn til total VTE og mortalitet av alle årsaker. Total VTE og mortalitet av alle årsaker i behandlingsperioden for dabigatran 220 mg, dabigatran 150 mg og enoksaparin var i hoftegruppen henholdsvis 6,0 %, 8,6 % og 6,7 % og i knegruppen henholdsvis 36,4 %, 40,5 % og 37,7 %. Større VTE og VTE-relatert mortalitet i behandlingsperiode for dabigatran 220 mg, dabigatran 150 mg og enoksaparin var i hoftegruppen hhv. 3,1 %, 4,3 % og 3,9 % og i knegruppen hhv. 2,6 %, 3,8 % og 3,5 % [5a].

Det er også utført en fase III studie i USA (RE-MOBILIZE) hos pasienter som hadde gjennomgått total hofteprotesekirurgi med noe avvikende design (iht. behandlingspraksis i Nordamerika) fra hovedstudiene. Dosering av enoksaparin var 30 mg x 2, første dose gitt 12-25 timer postoperativt og dabigatran 150 mg eller 220 mg daglig oppstart 6-12 timer postoperativt. Studien viste at dabigatran 150 mg eller 220 mg i dette regimet var underlegne sammenliknet med enoksaparin. Designet i studien var imidlertid iht. til behandlingspraksis i Nordamerika og i godkjennelsesprosessen i EU ble den ansett som undersøkende og ikke bekreftende.

Andelen pasienter med komorbiditet og andre risikofaktorer for VTE i studiene er relativt lav. Det finnes foreløpig ikke data fra bruk av dabigatran hos pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi og dette bruksområdet er derfor ikke inkludert i godkjent indikasjon.



### *Bivirkninger*

Som for andre antikoagulantia kan det under behandling med dabigatran oppstå blødninger. Totalt er ca. 10 000 pasienter behandlet med minst én dose av legemidlet i 4 RCT'er på bruksområdet VTE profylakse. De vanligst rapporterte bivirkningene er blødninger som forekommer hos ca. 14 % av pasientene. Forekomsten av større blødninger (inkludert blødninger fra operasjonssår) var mindre enn 2 %. I VTE profylaksestudiene var som forventet operasjonssåret den vanligste lokalisasjonen for alvorlige blødninger. Det ble observert en klar doserespons mht. blødning for dabigatran. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom blødningshendelsene mellom dabigatran 150 mg, 220 mg eller enoksaparin 40 mg. Andre vanlige bivirkninger er kvalme, oppkast, søvnforstyrrelser og væsning fra operasjonssår. Det ble ikke funnet noen statistisk signifikante forskjeller i disse bivirkningene mellom dabigatran og enoksaparin.

## **EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV DABIGATRAN (PRADAXA)**

### **Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat**

Refusjonssøker har valgt å utføre en kostnadsminimeringsanalyse. Det tas utgangspunkt i at dabigatran har likeverdig effekt både mht. forebygging av VTE og bivirkninger som dagens standardbehandling med lavmolekylære hepariner. De kliniske effektdataene er basert på sammenliknende studier med enoksaparin (Klexane) og søker benytter derfor enoksaparin som hovedkomparator i analysen. Analysen inkluderer dalteparin (Fragmin) som et sekundært sammenlikningsalternativt. Søker har også utført sammenlikninger med det perorale behandlingsalternativet rivaroksaban (Xarelto).

Analysens tidsperspektiv tar utgangspunkt i anbefalte behandlingstider i preparatomtalene for enoksaparin, dalteparin, dabigatran og rivaroksaban både mht. tidspunkt for oppstart av behandling og behandlingsslengde etter kirurgi. Det er ulikheter både mht. oppstart av behandling og hvor lenge pasienten skal behandles etter operasjonen. Søker har derfor valgt å ta dabigatrans anbefalte behandlingsslengde som base case og utover dette vurdere konsekvensene av ulik behandlingsslengde og oppstartstidspunkt.

### *Anbefalt behandlingsslengde ved kneproteser basert på godkjent preparatomtale.*

<b>Legemiddel</b>	<b>Oppstart av behandling</b>	<b>Behandlingsslengde</b>
Dabigatran (Pradaxa)	1-4 timer postoperativt	10 dager
Enoksaparin (Klexane)	12 timer preoperativt	7-10 dager eller til mobilisering
Dalteparin (Fragmin)	Kvelden før eller 1-2 timer preoperativt	5-7 døgn eller til mobilisering
Rivaroksaban (Xarelto)	6-10 timer postoperativt	2 uker (= 14 dager)

*Anbefalt behandlingstid ved hofteproteser basert på godkjent preparatomtale.*

<b>Legemiddel</b>	<b>Oppstart av behandling</b>	<b>Behandlingslengde</b>
Dabigatran (Pradaxa)	1-4 timer postoperativt	28-35 dager
Enoksaparin (Klexane)	12 timer preoperativt	7-10 dager eller til mobilisering + 3 uker
Dalteparin (Fragmin)	Kvelden før eller 1-2 timer preoperativt	5 uker (= 35 dager)
Rivaroksaban (Xarelto)	6-10 timer postoperativt	5 uker (= 35 dager)

### **Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingsalternativer**

#### ***Klinisk effekt***

Effekt av dabigatran på forebygging av VTE (dype ventromboser og lungeemboli) i fm. innsetting av totale hofte- og kneproteser antas av søker som likeverdig med enoksaparin. Tilnærmet lik effekt på forebygging av VTE er dokumentert i direkte sammenliknende RCT'er med enoksaparin (se avsnitt 4.2). Da enoksaparin (Klexane) og dalteparin (Fragmin) ansees som likeverdige behandlingsalternativer [7], antas det videre at effekten mht. forebygging av VTE og blødningsrisiko hos pasienter som har gjennomgått elektiv total hofte- eller kneprotesekirurgi, er sammenliknbar for dabigatran, enoksaparin og dalteparin.

#### ***Bivirkninger inkludert blødningsfrekvens***

Dokumentasjon fra kliniske studier tyder ikke på at det er statistisk signifikante forskjeller i blødningshendelser mellom dabigatran 150 mg eller 220 mg daglig sammenliknet med enoksaparin 40 mg daglig [3].

#### ***Oral sammenliknet med subkutan administrering av tromboseprofylakse***

- Det påpekes at tromboseprofylakse i form av tabletter vil være en fordel for pasientene mht. compliance (etterlevelse av behandling). Et oralt alternativ er enklere for pasientene, og man unngår evt. ubehag ved sprøytstikk og bivirkninger på innstikkstedet.
- Refusjonssøker har utført en spørreundersøkelse for å kartlegge bruk og etterlevelse av behandling med lavmolekylære hepariner hos norske pasienter som gjennomgår total hofte- eller kneprotesekirurgi. De fleste pasientene hadde ingen store innvendinger til bruk av sprøyter, men det ble bl.a. funnet at 13 % opplever selvinjeksjon som belastende (avsnitt 5.3)
- Refusjonssøker påpeker at ubehag/smerte og tekniske utfordringer ved bruk av sprøyter kan være en medvirkende årsak til at behandlingen avbrytes av pasienten eller at tromboseprofylakse seponeres ved utskrivelse fra sykehuset. For tidlig seponering av tromboseprofylakse gir økt risiko for tromboemboliske hendelser.
- Det påpekes også at sprøyter utgjør en sikkerhetsrisiko for helsepersonell.

**Legemiddelverkets kommentarer - valg av analyse og komparator:**

*De kliniske studiene som danner grunnlag for effekt og sikkerhetsdata ansees å ha inkludert relevante pasienter, relevant sammenlikningsalternativ (enoksaparin) i relevante doser (avsnitt 4.2). Utredningen som er gjort i forbindelse med den europeiske godkjenningen konkluderer med at dabigatran har tilsvarende effekt og blødningsprofil som lavmolekylære hepariner (enoksaparin)[3]. Enoksaparin (Klexane) er det mest brukte behandlingsalternativet innenfor dette området på verdensbasis, mens dalteparin (Fragmin) ser ut til å være det mest brukte behandlingsalternativet i Norge iht. data fra Nasjonalt leddproteseregister[6]. Effekt og bivirkningsprofil er sammenliknbar for dalteparin og enoksaparin (5.2). Da dalteparin i dag både er det mest benyttede og det rimeligste alternativet, er dette også en aktuell komparator.*

*Behandlingslengden i studiene etter innsetting av kneproteser er muligens noe kort (10 dager) tatt i betraktning at standardbehandling med lavmolekylære hepariner etter denne type kirurgi oppgis til 14 dager i ulike retningslinjer. Det kliniske studieprogrammet har inkludert få pasienter med komorbiditet og andre risikofaktorer for VTE, og foreløpig er det begrenset erfaring med dabigatran i store pasientpopulasjoner sammenliknet med de langt bedre dokumenterte lavmolekylære heparinene. Ved overdosering av lavmolekylære hepariner kan antikoagulasjonseffekten delvis nøytraliseres med protamin. Foreløpig finnes det ikke noe tilsvarende antidot som kan nøytralisere effekten ved evt. overdosering av dabigatran.*

*Legemiddelverket vurderer at en forenklet tilnærming i form av en kostnadsminimeringsanalyse er rimelig når komparator i analysen er lavmolekylært heparin (her enoksaparin).*

**Sammenlikning med rivaroksaban**

*Legemiddelverket har samtidig behandlet refusjonssøknaden for rivaroksaban. Dette alternativet er også et mulig fremtidig behandlingsvalg, og det er derfor rimelig at rivaroksaban blir tatt med i kostnadssammenligningen. Da både effektendepunktene og endepunkter for blødninger er definert ulikt i kliniske studier med dabigatran og rivaroksaban er det vanskelig å gjøre en indirekte sammenlikning av dabigatran og rivaroksaban selv om begge benytter enoksaparin som komparator. Legemiddelverket har ikke lagt vekt på å vurdere eventuelle forskjeller i effekt/blødningsforhold mellom dabigatran og rivaroksaban og hvordan slike ulikheter evt. kan påvirke en sammenlikning av kostnadseffektiviteten for de to legemidlene.*

**Oral sammenliknet med subkutan administrering**

*Det foreligger ikke dokumentasjon i refusjonssøknaden på at compliance faktisk øker ved behandling med kapsler sammenliknet med sprøyter. Man kan ikke se bort i fra at legemidler i injeksjonsform oppfattes som "viktig" å ta hos en del pasienter. Med unntak av å estimere andel av pasienter som opplever ubehag ved bruk av sprøyter, har ikke søker forsøkt å tallfeste den helsegevinsten (dvs. økt compliance og mindre ubehag) pasientene evt. oppnår ved å ta kapsler i stedet for subkutane injeksjoner.*

**Spørreundersøkelse**

Søker har gjennomført en skriftlig spørreundersøkelse blant pasienter som har vært gjennom kne-

og hofteprotesekirurgi og blant personell ved ortopediske avdelinger. Formålet var å kartlegge hvor god behandlingsetterlevelsen er, hvem som setter sprøytene, hvordan pasientene opplever informasjonen om nødvendighet av sprøytene og injeksjonsteknikk, og i hvor stor grad pasientene finner sprøytene plagsomme. Spørreundersøkelsen hadde en svarprosent på rundt 58 %. Kvinneandelen var 65 % og gjennomsnittsalderen var 69 år. Hofteproteseandelen var 63 % og andelen operasjoner som gjelder kneprotese var 35 % (2 % er ikke angitt). Fordeling av kjønn, alder og operasjonstype var sammenliknbart med data fra Nasjonalt register for leddproteser [6].

Når pasienten er på sykehus, får 91 % hjelp av personellet til å sette sprøyter. De resterende setter sprøyter mer eller mindre selv. Etter sykehusoppholdet får 40 % hjelp på rehabiliteringsinstitusjonen, 41 % satte sprøytene selv, 5 % fikk hjemmesykepleie og 7 % fikk hjelp av én i familien. De aller fleste pasientene har ingen store innvendinger til sprøytebruk og informasjonen rundt. Når det gjelder hvor generelt belastende det var å sette sprøyter, svarer de aller fleste at det ikke er belastende, det er imidlertid rundt 13 %<sup>3</sup> som mener at det er ganske belastende.

Personalet ved avdelingen mener at det trolig vil være en fordel med peroral behandling én gang daglig både på sykehus og ute. Personalet mener også at denne fordelene kan være litt større utenfor sykehus, og at fordelene med oral behandling er noe større for pasienten enn for avdelingen.

### **Kostnader**

Kostnadene som vurderes i denne analysen er direkte kostnader, dette er ressursene som brukes som en følge av behandling og sykdom. Legemiddelkostnadene finansieres av Folketrygden, pasienten selv og sykehusene, og en oversikt over hva de ulike behandlingsalternativene koster per døgn er vist under.

Oppstart av tromboseprofylakse vil skje på sykehus (eventuelt hos fastlege før sykehusinnleggelsen) og fortsetter etter at pasienten blir utskrevet. De fleste pasientene, dvs. 70 % iht. kartlegging av refusjonssøkerne for dagibatran og rivaroksaban, vil ha et opphold på en rehabiliteringsinstitusjon før de reiser hjem. Kostnadene knyttet til legemiddelbruk vil derfor finansieres av både sykehus, kommunehelsetjenesten, Folketrygden og pasienten selv. Søker har inkludert kostnader ved tromboseprofylakse der kostnadene kun vil finnes enten i behandling med sprøyter eller kapsler.

Andre direkte kostnader som er inkludert i tillegg til legemiddelkostnadene, er kostnad ved hjemmesykepleie og ett ekstra liggedøgn på sykehus/pasienthotell. U håndgripelige kostnader som vil være kostnader ved personlige belastninger som ikke kan måles i penger vil trolig også være tilstede ved at pasienten kan føle ubehag ved å måtte sette sprøyter. Slike kostnader er imidlertid ikke tatt med i analysen.

---

<sup>3</sup> . Pasientene ble stilt spørsmålet "Hvor generelt belastende synes du det var å sette sprøytene?". Spørsmålet ble besvart gjennom avmerking på en visuell analog skala. Skalaen var nøyaktig 10 cm lang. Verdi 0 = "Ikke belastende". Verdi 10,0 = "Svært belastende". Gjennomsnitt var 1,2, men 88 pasienter (13 %) hadde merket av for verdier >5,0.

*Priser legemidler*

Legemiddelkostnader for relevante pakninger av dabigatran, enoksaparin, dalteparin og rivaroksaban er angitt i tabellen under. Det er kun angitt anbefalte standarddoser for større ortopediske inngrep iht. doser dokumentert i kliniske effektstudier. Dabigatran doseres to kapsler én gang daglig. De øvrige doseres én tablett (rivaroksaban) eller én sprøyte én gang daglig. Dabigatrans minstepakning utgjør dermed 5 dagers forbruk. Minstepakningene til enoksaparin, dalteparin og rivaroksaban utgjør alle 10 dagers forbruk.

*Legemiddelkostnader (kroner) per døgn*

<b>Pakning</b>	<b>Maksimal AUP</b>	<b>Maksimal AUP/u mva</b>	<b>Pris pr døgn (maks AUP/u mva)</b>
Dabigatran (Pradaxa) <sup>4</sup> 110 mg x 10 (5 dr)	317,30	253,8	50,8
Dabigatran (Pradaxa) 110 mg x 30 (15 d)	881,80	705,4	47,0
Dabigatran (Pradaxa) 110 mg x 60 (30 d)	1728,50	1382,8	46,1
Enoksaparin (Klexane) 40 mg x 10	413,8	331,0	33,1
Enoksaparin (Klexane) 40 mg x 50	1929	1543,2	30,9
Dalteaprin (Fragmin) 5000 IE x 10	395,2	316,2	31,6
Dalteparin (Fragmin) 5000 IE x 25	935,4	748,3	29,9
Rivaroksaban (Xarelto) 10 mg x 10 (10 d)	584,60	467,7	46,8
Rivaroksaban (Xarelto) 10 mg x 30 (30 d)	1683,70	1347,0	44,9
Rivaroksaban (Xarelto) 10 mg x 100 (100 d)	5530,60	4425,5	44,3

*Priser pr 1. januar 2010. Kilde: Legemiddelverkets prisdatabase.*

*Kostnader ved tromboseprofylakse – kneprotese kirurgi***Legemiddelkostnader**

Refusjonssøker benytter behandlingsvarighet på 10 dager iht. preparatomtalen som et base-case. I den inneliggende perioden antas det at sykehusene kjøper den største pakningen. Pris pr døgn

<sup>4</sup> Pradaxa doseres to kapsler én gang daglig, oppstartsdagen har halv dosering. Dabigatran 75 mg kapsler har lik pris som 110 mg kapsler

beregnet ut i fra listepriis med maksimal AUP legges til grunn. Det beregnes en pakningspris for hel pakning etter utskrivning. Søkers begrunnelse er at det ikke kan forventes at apotek vil gjøre anbrudd på (bryte) hele pakninger ved forskrivning av et mindre antall enheter enn pakningens innhold. Tabellen nedenfor angir faktiske legemiddelutgifter dersom det antas 5 dagers behandlingstid i sykehus og 5 dagers behandlingstid etter utskrivning:

*Legemiddelutgifter (kroner) dersom det antas 5 dagers behandlingstid i sykehus og 5 dagers behandlingstid etter utskrivning (=10 dager)*

<b>Legemiddel</b>	<b>Utgift i sykehus (Pris pr døgn, største pakning)</b>	<b>Utgift etter utskrivning (hel minstepakning)</b>	<b>Sum legemiddelutgifter</b>
Dabigatran (Pradaxa)	(10 mg x 60) *207,4	(110 mg x 10) 253,8	461,2
Enoksaparin (Klexane)	(40 mg x 50) 154,3	(40 mg x 10) 331,0	485,4
Dalteparin (Fragmin)	(5000 IE x 25) 149,7	(5000 IE x 10) 316,2	465,8
Rivaroksaban (Xarelto)	(10 mg x 100) 221,2	(10 mg x 10) 467,7	688,9

\*halv dose første dag, ref SPC

Hvis behandlingstiden utenfor sykehus er kortere enn 5 dager vil utgiftene etter utskrivelse være de samme, siden det forutsettes at kun hele pakninger benyttes. Ved et alternativ med 6-10 dagers behandling utenfor sykehus vil imidlertid legemiddelutgiften for dabigatran øke til 669 kroner mens prisene for enoksaparin, dalteparin og rivaroksaban vil bli hhv. 455, 436, og 645 kroner (ett døgn mindre behandling i sykehus, og minstepakning for de tre andre alternativene til dabigatran dekker inntil 10 dagers behandling etter utskrivelse).

#### **Andre kostnader ved tromboseprofylakse - kneprotesekirurgi**

I et basisscenario med behandlingsvarighet på 10 dager hvorav 5 dager i sykehus har refusjonssøker satt opp følgende forutsetninger:

- En kostnad for et ekstra liggedøgn (preoperativt) antas for alle pasienter som får lavmolekylære hepariner. Det beregnes en "hotellkostnad" på 2000 kroner per pasient. Refusjonssøker begrunner antagelsen med at preparatomtalene for enoksaparin og dalteparin anbefaler oppstart med lavmolekylære hepariner dagen før operasjonen. Første dose dabigatran gis postoperativt og refusjonssøker antar at dette medfører at behov for preoperativt liggedøgn bortfaller. Det ekstra liggedøgnet i fm. bruk av lavmolekylære hepariner, utgjør den største kostnaden i analysen.
- Det antas at 5 % av pasientene vil ha behov for hjelp av hjemmesykepleie for å sette sprøyter med lavmolekylære hepariner. Estimater er hentet fra spørreundersøkelsen (5.3).
- Det estimeres en kostnad for hvert besøk fra hjemmesykepleie på 500 kroner. Det antas at varigheten av hvert besøk er en time og at pasienten har behov for hjelp i alle 5 dager etter

utskrivelse dvs. en total kostnad på 2500 kroner for en pasient som har behov for hjelp fra hjemmesykepleien.

*Forenklet oppsett av kostnader (kroner) ved total kneprotesekirurgi for dabigatran og enoksaparin ved et 10 dagers behandlingalternativ*

<b>Kostnader</b>	<b>Dabigatran (Pradaxa)</b>	<b>Enoksaparin (Klexane)</b>
Legemiddelutgift	461	485
Ekstra liggedøgn	0	2000
Hjemmesykepleie (5 % av kr. 2500,-)	0	125
Sum	461	2610

Antatte kostnader ved bruk av lavmolekylære hepariner som ikke er inkludert i analysen er omtalt i avsnitt 5.5.

#### **Sensitivitetsanalyse - kostnadsparemetere kneprotesekirurgi**

Refusjonssøker har variert estimatene for en del av kostnadsparemetere i enkel sensitivitetsanalyse:

<b>Kostnadsparemetere</b>	<b>Dabigatran (Pradaxa)</b>	<b>Enoksaparin (Klexane)</b>
Basisscenario	461	2610
Anbudspris enoksaparin = 0 kroner	461	2456
Legemiddelutgift enoksaparin= dalteparin	461	2591
6-10 dagers behandlingstid etter utskrivning	669	2580
Ekstra liggedøgn på 10 % av sykehusene	461	810
Ingen hjemmesykepleie	461	2485
100% større kostnader hjemmesykepleie	461	2735
Ingen hjemmesykepleie eller ekstra liggedøgn	461	485

Dabigatran fremstår som det behandlingalternativet som gir lavest kostnader totalt sett når man ser på variasjonen som søker har utført ovenfor. I et alternativ med 6-10 dagers behandlingstid etter utskrivelse vil legemiddelkostnad for dabigatran øke til 669 (2 x 10 x 110 mg tabl., samt en dag kortere behandling i sykehus). Hvis dette alternativet kombineres med ingen hjemmesykepleie og ingen ekstra liggedøgn, er kostnadene ved bruk av dabigatran 28 % høyere enn kostnadene ved bruk av enoksaparin. Refusjonssøker anser et slikt scenario som lite sannsynlig.

Refusjonssøker konkluderer med at dabigatran er et kostnadseffektivt alternativ til enoksaparin som tromboseprofylakse hos pasienter som får satt inn total kneprotese. Søker vurderer at konklusjonen er robust mot endringer i kostnadsparemetere som er satt opp og variert i enkelte sensitivitetsanalyser.

*Kostnader ved tromboseprofylakse - hofteprotesekirurgi***Legemiddelkostnader**

Beregning av legemiddelkostnader ved elektiv total hofteprotesekirurgi følger de samme prinsipper som for knekirurgi, men med en lengre behandlingstid etter utskrivning. Det antas at liggetid i sykehus er noe lenger enn for knekirurgi dvs. 7 dager. Det er beregnet faktiske legemiddelutgifter dersom det antas 7 dagers behandlingstid i sykehus og 28 dagers behandlingstid etter utskrivning. Ettersom anbefalt behandlingstid i preparatomtalen til dabigatran er 28 – 35 dager er det satt opp alternativer med både 28 og 21 dagers behandlingstid etter utskrivning.

*Legemiddelkostnader (kroner) basert på 7 dagers behandlingstid i sykehus og 28 dagers behandlingstid etter utskrivning (= 35 dager).*

<b>Legemiddel</b>	<b>Utgift i sykehus (Pris pr døgn, største pakn.)</b>	<b>Utgift etter utskrivning (hele minstepakninger)</b>	<b>Sum legemiddelutgifter</b>
Dabigatran (Pradaxa)	* 299,6	(110 mg x 60) 1382,8	1682
Enoksaparin (Klexane)	216,0	(40 mg x 10 x 3 ) 993,1	1209
Dalteparin (Fragmin)	209,5	(5000 IE x 10 x 3) 948,5	1158
Rivaroksaban (Xarelto)	309,7	(10 mg x 30) 1347,0	1657

\*halv dose første dag iht. preparatomtale

*Legemiddelkostnader (kroner) basert på 7 dagers behandlingstid i sykehus og 21 dagers behandlingstid etter utskrivning (= 28 dager).*

<b>Legemiddel</b>	<b>Utgift i sykehus (Pris pr døgn, største pakn.)</b>	<b>Utgift etter utskrivning (hele minstepakninger)</b>	<b>Sum legemiddelutgifter</b>
Dabigatran (Pradaxa)	* 299,6	(110 mg x 30, + 10 pakn. x 2) 1213,1	1513
Enoksaparin (Klexane)	216,0	(40 mg x 10 x 3 ) 993,1	1209
Dalteparin (Fragmin)	209,5	(5000 IE x 25) 748,3	958
Rivaroxaban (Xarelto)	309,7	(10 mg x 30) 1347,0	1657

\*halv dose første dag iht. preparatomtale



Dabigatran koster mellom 28 -31 % mer enn lavmolekylære hepariner ved behandlingssvarighet på totalt 35 dager. Sammenliknet med lavmolekylære hepariner koster dabigatran 20-37 % mer ved totalt 28 dagers behandling.

#### ***Andre kostnader ved tromboseprofylakse - hofteprotese kirurgi***

I et basisscenario med behandlingssvarighet på 35 dager hvorav 7 dager i sykehus har refusjonssøker satt opp følgende forutsetninger:

- Det antas en kostnad for et ekstra liggedøgn (preoperativt) på 2000 kroner for alle pasienter som får lavmolekylære hepariner tilsvarende som ved innsetting av kneproteser.
- Det antas at 5 % av pasientene vil ha behov for hjelp av hjemmesykepleie for å sette sprøyter med lavmolekylære hepariner tilsvarende som for innsetting av kneproteser.
- Kostnad for besøk fra hjemmesykepleie dvs. 500 kroner per besøk tilsvarende som ved innsetting av kneproteser. Det antas at varigheten av hvert besøk er en time og at pasienten har behov for hjelp i alle dager etter utskrivelse. Ved 28 dagers behandling etter utskrivelse tilsvarer dette en kostnad på 14 000 kroner for en pasient som har behov for hjelp fra hjemmesykepleien for å sette sprøyter med lavmolekylære hepariner.

*Kostnader (kroner) ved elektiv total hofteprotese kirurgi for dabigatran og enoksaparin ved et 35 dagers behandlingssalternativ.*

<b><i>Kostnader</i></b>	<b><i>Dabigatran (Pradaxa)</i></b>	<b><i>Enoksaparin (Klexane)</i></b>
Legemiddelutgift	1682	1209
Ekstra liggedøgn	0	2000
Hjemmesykepleie (5 % av kr. 14 000)	0	700
Sum	1682	3909

Kostnader ved bruk av lavmolekylære hepariner som ikke er inkludert i analysen er tilsvarende som for pasienter som får satt inn kneproteser (avsnitt 5.5).

#### ***Sensitivitetsanalyse - kostnadsparametre total hofteprotese kirurgi***

Refusjonssøker har variert estimatene for en del av kostnadsparametrene i en enkel sensitivitetsanalyse:

<b><i>Kostnadsparameter</i></b>	<b><i>Dabigatran (Pradaxa)</i></b>	<b><i>Enoksaparin (Klexane)</i></b>
Basisscenario elektiv hoftekirurgi	kr. 1682,-	kr. 3909,-
Anbudspris enoksaparin = 0 kroner	kr. 1682,-	kr. 3693,-
Legemiddelutgift enoksaparin= dalteparin	kr. 1682,-	kr. 3858,-
21 dagers behandlingstid etter utskrivning	kr. 1513,-	kr. 3909,-
Ekstra liggedøgn på 10 % av sykehusene	kr. 1682,-	kr. 2109,-
Ingen hjemmesykepleie	kr. 1682,-	kr. 3209,-
100 % større kostnader hjemmesykepleie	kr. 1682,-	kr. 4609,-

Ingen hjemmesykepleie eller ekstra liggedøgn	kr. 1682,-	kr. 1209,-
--	------------	------------

I et 35-dagersscenario gir dabigatran 28 % høyere kostnad enn enoksaparin dersom ekstra liggedøgn og hjemmesykepleie trekkes helt i fra. Søker anser et slikt scenario som mindre sannsynlig enn øvrige scenarier. Sammenlignet med kne er kostnader til hjemmesykepleie det som øker sterkest med økende behandlingstid.

Refusjonssøker konkluderer med at dabigatran er et kostnadseffektivt alternativ til enoksaparin som tromboseprofylakse hos pasienter som får satt inn total hofteprotese. Søker vurderer at konklusjonen er robust mot endringer i kostnadsparameterne som er satt opp og variert i enkle sensitivitetsanalyser.

### **Andre kostnader**

Kostnader ved bruk av lavmolekylære hepariner som ikke er inkludert i analysen:

- Ekstra tid for helsepersonell for å sette sprøyter i den inneliggende perioden i sykehus og på rehabiliteringsinstitusjon.
- Håndtering av sprøyteavfall.
- Monitorering av blodplater pga. av risiko for heparinindusert trombocytopeni.
  - Sjeldne tilfeller av antistoffmediert trombocytopeni kan oppstå ved bruk av lavmolekylære hepariner. I gjeldende preparatomtale anbefales det derfor at antall trombocytter måles før og jevnlig under behandlingen.
- Legemiddelkostnad for dosen som evt. gis preoperativt for lavmolekylære hepariner.

### **Legemiddelverkets vurdering og diskusjon av analysene**

#### **Reduksjon i preoperative liggedøgn**

Legemiddelverket støtter ikke refusjonssøkers antagelse om at alle pasienter som behandles med lavmolekylære hepariner vil ha en ekstrakostnad for preoperativt liggedøgn/sykehusopptilhold, eller at kostnaden for preoperativt liggedøgn helt bortfaller ved peroral behandling med dabigatran. Preparatomtalene for det mest brukte lavmolekylære heparinet (dalteparin) åpner for at tromboseprofylakse kan gis samme dag som operasjonen dvs. 1-2 timer før, og en vesentlig andel av pasientene starter sannsynligvis behandling med lavmolekylære hepariner samme dag som operasjonen. Data fra Nasjonalt leddproteseregister tyder på at omlag 50 % av pasientene som får tromboseprofylakse ved innsetting av hofte- og kneproteser starter behandling *etter* operasjonen, selv om denne praksisen ikke er i iht. til gjeldende preparatomtaler for lavmolekylære hepariner. Refusjonssøker for rivaroksbab har utført en spørreundersøkelse for å kartlegge om det er mulig å legge inn pasienten samme dag som operasjonen hvis pasientene starter behandling med tromboseprofylakse på operasjonsdagen [9]. Undersøkelsen viste at hovedandelen av sykehusene som la inn pasientene dagen før operasjonen gjorde dette av andre grunner enn preoperativ start

av tromboseprofylakse<sup>5</sup>

I en av sensitivitetsberegningene reduseres andelen pasienter med preoperative liggedøgn grunnet oppstart av tromboseprofylakse til 10 %. Refusjonssøker for rivaroksaban anslår på bakgrunn av sin kartlegging at 11 % av pasientene som behandles med lavmolekylære hepariner vil få et ekstra preoperativt liggedøgn grunnet administrasjon av tromboseprofylakse. Etter Legemiddelverkets vurdering vil det kun være for en liten andel av pasientene at sykehuset kan spare et preoperativt liggedøgn på sykehus ved overgang til peroral tromboseprofylakse. Legemiddelverket antar også at der det faktisk er en kostnad, så vil disse pasientene legges inn på hotell fremfor å oppta en sykehusseng. Legemiddelverket anser at det for en del pasienter som får tromboseprofylakse, uansett vil være en ekstrakostnad knyttet til administrering av sprøyter dagen før operasjonen, enten ved ortopedisk poliklinikk, evt. hos fastlegen eller ved bruk av sykehus hotell. Derfor vurderes det som rimelig å beregne en ekstrakostnad for ca. 10 % av pasientene knyttet til kostnader ved å sette sprøyter dagen før operasjonen.

#### *Kostnad ved preoperativt tromboseprofylakse*

Haukeland Hotell oppgir at prisen for enkeltrom inkludert frokost var 625 kroner inkludert merverdiavgift (575 kroner u/mva på 8 %<sup>6</sup>). Legemiddelverket mener det er rimelig å akseptere en kostnad ved administrasjon av tromboseprofylakse dagen før operasjonen dersom sykehus hotellkostnad, takst hos fastlegen eller ved poliklinikk legges til grunn.

#### **Legemiddelpriser i sykehus**

Refusjonssøker har benyttet maksimal AUP ved beregning av legemiddelpriser i sykehus. Gjeldende anbudspriser er til dels betydelig lavere. Rabattene som er gitt i 2010-anbudet for største pakning av dabigatran og rivaroksaban hhv. 22 % og 57 % av maksimal AIP, mens tilsvarende rabatt for største pakning av enoksaparin og dalteparin er ca. 80 % av maksimal AIP (Kilde: LIS). Ved bruk av anbudspriser er det en vesentlig større prisforskjell i sykehus mellom lavmolekylære hepariner og nyere antikoagulantia (dabigatran og rivaroksaban) enn hva maksimal AUP viser. Legemiddelverket har bedt søker om å klargjøre hvilken pris det vil være aktuelt å ta hensyn til i sykehus i løpet de nærmeste årene. Refusjonssøker oppgir at det ikke er mulig å gi et svar på dette ettersom konkurransesituasjonen i markedet i årene fremover vil være avgjørende, og at dette bestemmes for kun ett år om gangen. Anbudspriser vil være av størst betydning for knekirurgi siden behandlingstiden i sykehus utgjør en mindre andel av totale

---

<sup>5</sup> 14 av 21 sykehus i undersøkelsen startet tromboseprofylakse på operasjonsdagen. Ved 10 av disse 14 sykehusene ble pasienten lagt inn kvelden før operasjonen og innleggelsen dagen før var derfor av andre årsaker enn oppstart av tromboseprofylakse.

<sup>6</sup> § 5-5. Romutleie i hotellvirksomhet mv. (1) Det skal beregnes merverdiavgift med redusert sats ved omsetning og uttak av tjenester som gjelder utleie av

- a) rom i hotellvirksomhet og lignende virksomhet

Legemiddelverket har derfor valgt å bruke den reduserte satsen (8 %) i dette tilfellet. En nøyere vurdering av totalkostnaden for hotelloppholdet er ikke gjort og den totale merverdiavgiftssatsen kan i praksis bli større.

legemiddelutgifter ved innsetting av hofteproteser enn ved innsetting av kneproteser.

### Liggetid i sykehus

Ved en total behandlingstid på 10 dager etter innsetting av kneproteser vil et scenario med 6 dagers behandling utenfor sykehus medføre vesentlig høyere legemiddelkostnad per døgn ved behandling med dabigatran sammenliknet med lavmolekylære hepariner (5.4.2).

Legemiddelverket har bedt søker om dokumentasjon på gj. snittlig liggetid ved innsetting av kneproteser. Søker har vært i kontakt med to av de største ortopediske sykehusavdelingene som oppgir en gj.snittlig liggetid på 6 døgn ved innsetting av kneproteser. Refusjonssøker for rivaroksaban oppgir en gj.snittlig liggetid på 8,2 dager etter innsetting av kneproteser basert på justerte data hentet fra Norsk pasientregister [10].

### Redusert bruk av hjemmesykepleie

Det vil være et redusert behov for hjemmesykepleie for de pasientene som får dabigatran og som alternativt må ha hjelp til å sette sprøyter med tromboseprofylakse. Refusjonssøker har utført en spørreundersøkelse som viser at 5,2 % av pasientene hadde hjelp av hjemmesykepleie for å sette sprøyter. Tilsvarende estimerer refusjonssøker for rivaroksaban på bakgrunn av kartlegging ved 11 norske sykehus, at ca. 9 % av pasientene har behov for hjemmesykepleie. Begge søkerne antar at behovet for hjemmesykepleie bortfaller ved bruk av orale antikoagulantia.

Ut i fra kartleggingene som er utført, er det rimelig å anta at ca. 5-10 % av pasientene som i dag behandles med lavmolekylære hepariner får hjelp av hjemmesykepleie. Årsak til bruk av hjemmesykepleie er sannsynligvis ikke bare knyttet til administrasjon av sprøyter, og kartleggingen belyser ikke om pasientene fikk besøk av hjemmesykepleie i hele eller deler av perioden hjemme. Kartlegginger utført av refusjonssøker for både dabigatran og rivaroksaban viser at ca. 70 % av pasientene har et opphold på rehabilitering i gj.snittlig 14 dager etter utskrivelse fra sykehus. På spørsmål fra Legemiddelverket oppgir refusjonssøker at 33 av totalt 34 pasientene som hadde angitt hjelp fra hjemmesykepleie for å sette sprøyter også oppgir at de hadde hatt opphold på rehabiliteringsinstitusjon (5.2). Dette innebærer at totalt antall hjemmesykepleiebesøk blir færre enn det refusjonssøker anslår siden utgiftene til hjemmesykepleie ikke påløper under rehabiliteringsopphold. Under avsnitt 5.6.1 er det inkludert estimater for hjemmesykepleie som tar hensyn til opphold ved rehabiliteringsinstitusjon. Det er uansett knyttet nokså stor usikkerhet til hvor stor andel hjemmesykepleiebesøk som vil kunne "spares" ved overgang til oral tromboseprofylakse.

### *Kostnad hjemmesykepleie*

Ifølge et hefte laget av NHO Service<sup>7</sup> om helse- og omsorgstjenester ligger prisen per effektive time ved hjemmesykepleie på 669 kroner<sup>8</sup>. Legemiddelverket har valgt å bruke dette estimatet, med forbehold om at dette er en kostnad ved bruk av privat hjemmesykepleie.

<sup>7</sup> NHO Service organiserer privat helse- og omsorgsbedrifter.

<sup>8</sup> "Forutsetning for beregning er at hver ansatt i snitt står for 12 besøk hver dag, at hvert besøk i snitt tar 0,35 time, at reisetiden til hvert besøk er 0,1 time og at antall årsverk er 21,53. Basert på dette blir effektiviteten per time 56 %. Det vil si at for hver arbeidstime går 56 % til effektiv bruketid."

Et mer usikkert moment er tidsbruken per besøk. Skal man bare sette en sprøyte vil man ikke bruke en hel time per besøk. Søker har valgt å bruke 500 kroner og denne utgjør rundt 45 minutter dersom man tar utgangspunkt i totalkostnaden på 669<sup>9</sup>. Legemiddelverket mener at dette kan være et greit estimat å bruke dersom man tar hensyn til reisetid pluss litt tid til samtale med pasienten.

### **Total behandlingsvarighet**

Det er usikkert i hvor stor grad klinikere vil følge anbefalingene for behandlingsvarighet i gjeldende preparatomtaler for de to ortopediske indikasjonene, og dermed hvordan spredning av behandlingsvarighet vil bli for disse bruksområdene.

### *Kneproteser*

Spørreundersøkelsen utført av refusjonssøker og data fra Nasjonalt leddproteseregister viser at behandlingens lengde med lavmolekylære hepariner etter elektiv kneprotesekirurgi varierer fra noen få dager (1-7) til mer enn 35 dager i klinisk praksis. En behandlingsvarighet innenfor intervallet 8-14 dager er mest vanlig iht. statistikk fra 2005-2008 [6]. Antagelsen om en total behandlingsvarighet på 10 dager med dabigatran virker derfor rimelig ut i fra preparatomtalen og forbruksstatistikk for lavmolekylære hepariner. Spørreundersøkelsen og tall fra leddproteseregisteret viser imidlertid også at en del av kneprotesepasientene gis tromboseprofylakse med lavmolekylære hepariner i mer enn 10 dager. Internasjonale retningslinjer [1,2] foreslår behandling med bl.a. lavmolekylære hepariner i > 10 dager og opptil 28-35 dager etter innsetting av total kneprotese. Det er rimelig å forvente at en del av pasientene som får satt inn kneproteser vil få behandling med dabigatran > 10 dager totalt, og at legemiddelkostnadene for disse kan bli nærmere det som er anslått ved innsetting av hofteleddsproteser (5.4.3).

### *Hofteproteser*

Ut fra data fra Nasjonalt leddproteseregister, kan det se ut til at alternativet med totalt 28 dagers behandling med tromboseprofylakse er mindre aktuelt enn et alternativ med totalt 29-35 dager. Valg av 21 dagers behandlingsvarighet etter utskrivelse (totalt 28 dagers behandling) gir dessuten et svært ugunstig utfall mht. pris for enoksaparin (Klexane), siden det da beregnes en kostnad for 3 x 10 pakninger, der 9 sprøyter ikke blir benyttet. Et alternativ med totalt 28 dagers behandling er det som faller best ut for dabigatran mht. kostnadseffektivitet sammenliknet med lavmolekylære hepariner, men det er vanskelig å forutsi fremtidig behandlingsvarighet i klinisk praksis

### *Egen helseøkonomisk vurdering*

Utfallet av analysen avhenger av flere kostnadsparametere hvorav følgende vurderes å ha avgjørende betydning for kostnadseffektiviteten for dabigatran:

---

<sup>9</sup> 669/60 = 11,15 per minutt. 500/11,15=45 minutter

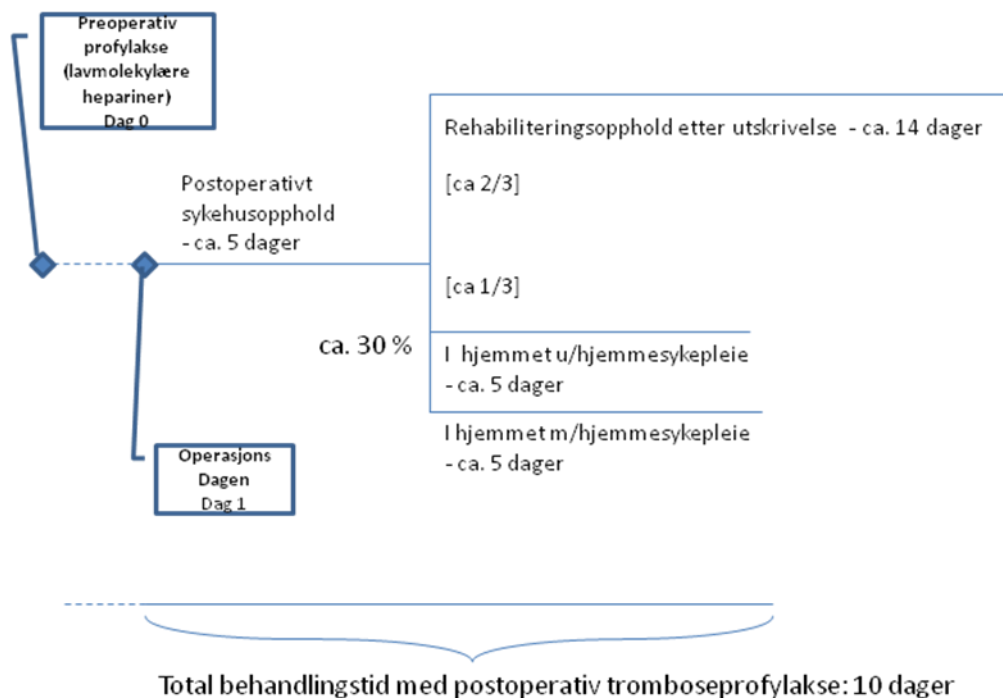
- Dabigatran gir redusert behov for preoperativt liggedøgn på sykehus sammenliknet med lavmolekylære hepariner da første dose gis postoperativt.
- Dabigatran gir redusert behov for hjemmesykepleie hos de pasientene som alternativt må ha hjelp til å sette sprøyter med lavmolekylære hepariner.
- Dabitran gir høyere legemiddelkostnad enn lavmolekylære hepariner bortsett fra i de tilfellene hvor det behandles i 5 dager etter utskrivelsen dvs. etter kneprotese kirurgi (5 dagers pakning med dabigatran koster noe mindre enn minstepakning (10 dager) med lavmolekylært heparin). Størrelsen på prisforskjellen per behandlingsdøgn avhenger av total behandlingsvarighet og hvilke pakningsstørrelser som benyttes.

Legemiddelverket har utført en enkel sammenlikning av kostnader ved behandlingalternativene lavmolekylære hepariner, dabigatran og rivaroksaban hos hhv. kne- og hoftepasienter med noe justerte estimater for kostnader og ressursbruk knyttet til preoperativ tromboseprofylakse og hjemmesykepleie. Det også inkludert beregning med anbudspriser (2010) og alternativ liggetid i sykehus.

### **Kneprotese kirurgi**

I en enkel analyse har vi satt opp følgende behandlingsforløp og forutsetninger:

- Totalt 10 dagers behandling hvorav 5 i sykehus og 5 dager utenfor sykehus.
- Rehabiliteringsopphold for 70 % av pasientene med gj.snittlig varighet på 14 dager.
- Hjemmesykepleie for totalt 5 % av pasientene.
- Ekstra kostnad ved å gi tromboseprofylakse dagen før operasjonen.
  - Det er rimelig å anta at det vil påløpe en ekstra kostnad for å sette sprøyter dagen før operasjonen for ca. 10 % av pasientene som får lavmolekylære hepariner.



*Sammenlikning av totale kostnader (kroner) gitt forutsetningene ovenfor.*

*\*For legemiddelkostnader er det også tatt hensyn til anbudspriser fra 2010 i sykehus*

<b>Kostnader</b>	<b>Enoksaparin (Klexane)</b>	<b>Dalteparin (Fragmin)</b>	<b>Dabigatran (Pradaxa)</b>	<b>Rivaroxaban (Xarelto)</b>
Legemiddelutgift 5 dager i sykehus (anbudspriser AIP)	154 *(33)	150 *(26)	207 *(153)	221 *(90)
Legemiddelutgift i 5 dager etter utskrivelse	331	316	254	468
Tromboseprofylakse dagen før operasjonen <sup>10</sup>	58	58	0	0
Hjemmesykepleie <sup>11</sup>	125	125	0	0
<b>Sum</b>	<b>668 *(547)</b>	<b>649 *(525)</b>	<b>461 *(458)</b>	<b>689 *(558)</b>

*Kilde anbudspriser: LIS (avsnitt 5.6)*

Hvis man benytter maksimal AUP og inkluderer de antatt viktigste kostnadene knyttet til

<sup>10</sup> 10 % av total kostnad på 588

<sup>11</sup> (500\* 5)\*0,05= 125

legemiddelbruk blir det billigste heparinet 29 % dyrere enn dabigatran. Hvis man kun ser på rene legemiddelkostnader og inkluderer anbudspriser fra 2010 kommer dabigatran en del dyrere ut enn sprøyter med lavmolekylære hepariner, (maksimalt 65 kroner for en behandling, dvs. 16 %). Det er vanskelig å ta høyde for anbudspriser siden disse trolig vil kunne endre seg hvert år. De vil også være avhengig av konkurransesituasjonen og markedet ellers. Det vil derfor være en utfordring å finne et estimat som man kan basere en innvilgelse av refusjon på.

*Alternativ med 4 dager i sykehus og 6 dager behandling ute*

<b>Kostnader</b>	<b>Enoksaparin (Klexane)</b>	<b>Dalteparin (Fragmin)</b>	<b>Dabigatran (Pradaxa)</b>	<b>Rivaroxaban (Xarelto)</b>
Legemiddelutgift 4 dager i sykehus *( anbudspriser AIP i parentes)	124 *(21)	120 *(26)	161 *(119)	177 *(72)
Legemiddelutgift i 6 dager etter utskrivelse	331	316	508	468
Tromboseprofylakse dagen før operasjonen	58	58	0	0
Hjemmesykepleie <sup>12</sup>	150	150	0	0
<b>Sum</b>	<b>663 *(560)</b>	<b>644 *(550)</b>	<b>669 *(627)</b>	<b>645 *(540)</b>

Ved å se på tilfellet der det er færre liggedøgn i sykehuset og flere ute, kommer dabigatran ut som det dyreste alternativet. Dette er fordi dabigatran kun er å få i en 5-dagers pakning og en 15-dagers pakning. Ved behov for behandling i 6 dager etter utskrivelse må det beregnes kostnad for to 5-dagers pakninger.

**Hofteprotesekirurgi**

I en enkel analyse har vi satt opp følgende behandlingsforløp og forutsetninger:

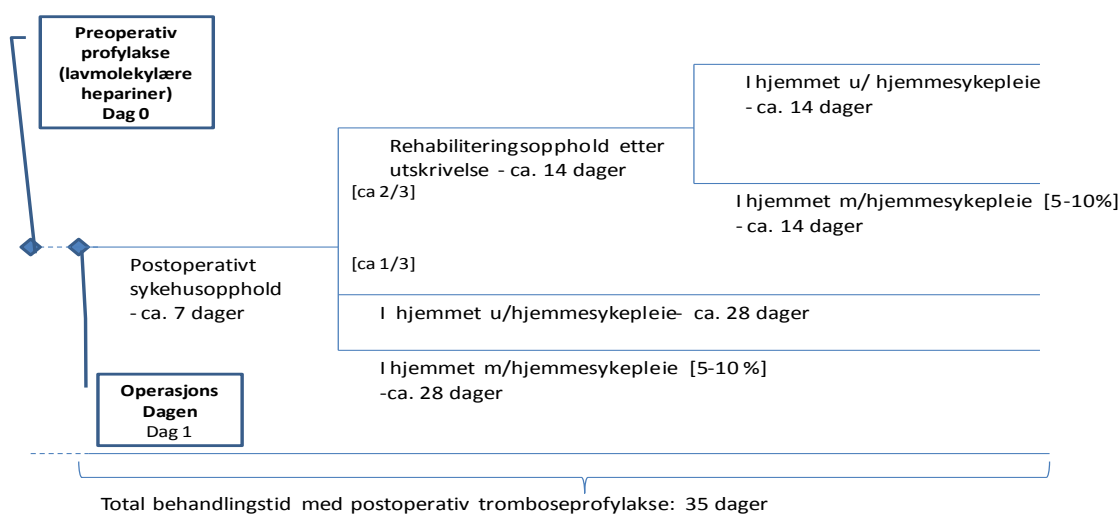
- 35 dagers behandling hvorav 7 i sykehus og 28 dager utenfor sykehus.
- Rehabiliteringsopphold for 70 % av pasientene, varighet 14 dager.
- Hjemmesykepleie for totalt 5 % av pasientene
  - Det antas at 14 dager bortfaller hos de 70 % som er på rehabilitering og da vil gj. snittlig kostnad for hjemmesykepleie reduseres fra NOK 700 i søkers anslag til NOK 455<sup>13</sup>
- Kostnad ved tromboseprofylakse som gis dagen før operasjonen.
  - Det er rimelig å anta at det vil påløpe en ekstra kostnad for å sette sprøyter dagen før

<sup>12</sup>  $(500 * 6) * 0,05 = 150$

<sup>13</sup>  $((14 * 500) * 0,05) * 0,7 = 245$  14 dager hjemmesykepleie etter rehabilitering, hvert hjemmesykepleiebesøk koster 500 kroner. 5 % trenger hjemmehjelp og 70 % av totalt antall pasienter er i denne gruppen.  $(28 * 500) * 0,05 * 0,3 = 210$ . 28 dagers behandlingstid for de pasientene som reiser rett hjem etter sykehusoppholdet. Hvert hjemmesykepleiebesøk koster 500 kroner. 5 % trenger hjemmehjelp og 30 % av totalt antall pasienter er i denne gruppe.



operasjonen for ca. 10 % av pasientene som får lavmolekylære hepariner.



Sammenlikning av totale kostnader (kroner) gitt forutsetningene ovenfor:

<b>Kostnader</b>	<b>Enoksaparin (Klexane)</b>	<b>Dalteparin (Fragmin)</b>	<b>Dabigatran (Pradaxa)</b>	<b>Rivaroxaban (Xarelto)</b>
Legemiddelutgift 7 dager i sykehus *(anbudspriser AIP )	216 *(45)	210 *(36)	300 *(221)	310 *(127)
Legemiddelutgift i 28 dager etter utskrivelse	(3 x 10 pkn) 993	(3 x 10 pkn) 948	1383	1347
Tromboseprofylakse dagen før operasjonen	58	58	0	0
Hjemmesykepleie	455	455	0	0
<b>Sum</b>	<b>1722 *(1551)</b>	<b>1672 *(1498)</b>	<b>1683 *(1604)</b>	<b>1657 *(1474)</b>

Med disse forutsetningene vil kostnadene ved bruk av dabigatran holde seg litt under kostnaden ved bruk av enoksaparin når kostnader knyttet til administrasjon av tromboseprofylakse dagen før

operasjonen og hjemmesykepleie er inkludert. I rene legemiddelkostnader vil dabigatran koste ca. 31 % mer enn dalteparin når det ikke tas hensyn til anbudspriser.

### **En totalvurdering**

Den helseøkonomiske analysen baserer seg på at dabigatran har tilsvarende effekt og bivirkningsprofil som dagens standard behandling med lavmolekylære hepariner. Nytteverdien av dabigatran sammenliknet med standardbehandling ligger i en forenklet administrasjon av legemiddel for pasient og helsevesen og den ressursbesparelsen som oppnås i forbindelse med bruk av tromboseprofylakse i kapselform under og etter sykehusoppholdet.

Refusjonssøker konkluderer med at dabigatran er et kostnadseffektivt alternativ til enoksaparin som tromboseprofylakse hos pasienter som får satt inn total kne- eller hofteprotese. Søker vurderer at konklusjonen er robust mot endringer i en del kostnadsparametre som er satt opp og variert i forenklede sensitivitetsanalyser.

Legemiddelverket vurderer at kostnadsparametrene og ressursbesparelsene ifm. hjemmesykepleie og preoperativ tromboseprofylakse har avgjørende betydning for kostnadseffektiviteten for dabigatran. Søker har forsøkt å kartlegge dagens ressursbruk ved bruk av lavmolekylære hepariner knyttet til hjemmesykepleie og preoperativ tromboseprofylakse. Størrelsen på ressursbesparelsene ved en overgang til oralt alternativ er imidlertid nokså usikre. Legemiddelverket har i forenklede analyser inkludert estimater for ressursbruk og kostnader som er vesentlig lavere enn de refusjonssøker har inkludert i sitt basisscenario og også noe mer konservative enn det søker har benyttet i sine sensitivitetsanalyser. Resultatene viser at det med justerte estimater er sannsynlighetsovervekt for at dabigatran er et kostnadseffektivt alternativ til lavmolekylære hepariner brukt som tromboseprofylakse etter innsetting av hofte- og kneproteser. Ressursbesparelsen ved en overgang til oralt alternativ for tromboseprofylakse varierer imidlertid en god del avhengig av behandlingsforløpet for den enkelte pasient. Det er bl.a. usikkerhet ved behandling av hoftepasienter og om reduksjonen i hjemmesykepleiekostnader kan oppveie en høyere legemiddelkostnad for dabigatran i gruppen hoftepasienter som helhet. Hvis ressursbesparelsene er mindre enn det som er estimert vil ikke dabigatran være kostnadseffektiv behandling for pasientgruppen som helhet.

Det oppgis en del andre forhold ved bruk av lavmolekylære hepariner som kan bidra til økte kostnader ved dette behandlingsalternativet (avsnitt 5.5). Refusjonssøker har i arbeidsmøte og i svarbrev ifm. Legemiddelverkets spørsmål om utfyllende opplysninger, også påpekt at bruk av oral tromboseprofylakse vil kunne gi redusert behov for opphold ved rehabiliteringsinstitusjon. Forholdene bidrar muligens til at den legemiddeløkonomiske analysen er konservativ. Da søker ikke har gjort noe forsøk på å tallfeste disse ressursbesparelsene/kostnadene er det imidlertid vanskelig å legge betydelig vekt på dem i en samlet vurdering.

### *Anbudspriser*

Reelle priser i sykehus i 2010 gjør at legemiddelutgifter i sykehus i dag er vesentlig høyere for dabigatran sammenliknet med lavmolekylære hepariner enn det som fremkommer ved bruk av

maksimal AUP. Dette medfører at bruk av dabigatran i sykehus med 2010 anbudspriser er mindre kostnadseffektivt sammenliknet med lavmolekylære hepariner og også rivaroksaban enn slik det fremkommer ved bruk av listepriis/maksimal AUP.

I en helseøkonomisk analyse hvor ulike legemidlers kostnadseffektivitet vurderes i et samfunnsperspektiv, vil det være relevant å sammenlikne de reelle samlede legemiddelkostnadene (både i og utenfor sykehus) ved et gitt behandlingsforløp. Dette er aktuelt for nye orale antikoagulantia, siden en forholdsvis stor andel av behandlingsperioden forgår i sykehus.

Anbudsordningen bidrar til at sykehusene har sterke incentiver til å velge billigste alternativ. Kostnadseffektiviteten til legemidlet i et samfunnsperspektiv vil selvfølgelig avhenge både av pris i sykehusene og på blå resept. Legemiddelverket har derfor inkludert rabatterte priser i sykehus i beregningene, men kommet frem til at det blir for usikkert å legge betydelig vekt på disse i avgjørelsen. Bare fra 2009 til 2010 har rabattene endret seg, spesielt i tilfellet med kapsler, der rabattsatsen for dabigatran har gått ned fra 25 % til 21,6 %, og økt fra 40 % til 57,2 % for rivaroksaban. Rabattene for sprøyter har trolig holdt seg mer stabilt. Innvilgelse av refusjon for dabigatran og rivaroksaban vil trolig konkurransen bli skjerpet og vi vil kunne se endrede rabatter de nærmeste årene. Det er derfor utfordrende å ta anbudspriser med i avgjørelsen siden disse endrer seg årlig.

#### *Reelt behandlingsscenario og behandlingsvarighet*

Det er usikkert i hvor stor grad klinikere vil følge anbefalingene for behandlingsvarighet for de to indikasjonene i gjeldende preparatomtaler, og dermed hvordan fordeling av behandlingsvarighet vil bli i klinisk praksis. Det er også mulig at en del pasienter først vil behandles med lavmolekylære hepariner i sykehus (bl.a pga. anbudsprisene) og bytte til behandling med et oralt alternativ etter utskrivelse. Preparatomtalene fraråder ikke et slikt bytte. Den kliniske effektdokumentasjonen, som er grunnlag for markedsføringstillatelsen, dekker imidlertid ikke et behandlingsregime med overgang fra lavmolekylære hepariner til dabigatran eller vice versa, og foreløpig finnes det lite data på effekt og sikkerhet ved et slikt scenario. I refusjonssøknaden er det heller ikke gjort noen vurdering av kostnadseffektiviteten av et slikt scenario sammenliknet med f. eks kun oral behandling eller dagens standardbehandling med lavmolekylære hepariner.

Det kliniske studieprogrammet har inkludert få pasienter med komorbiditet og andre risikofaktorer for VTE, og foreløpig er det begrenset erfaring med dabigatran i store pasientpopulasjoner sammenliknet med de langt bedre dokumenterte lavmolekylære heparinene. Begrenset klinisk erfaring med dabigatran er også vektlagt i vurderingen.

Ut i fra en totalvurdering mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at dabigatran er et kostnadseffektivt alternativ til lavmolekylære hepariner brukt som tromboseprofylakse ved innsetting av total kne- eller hofteprotese. Dabigatran vurderes å være mest kostnadseffektivt for pasienter som alternativt må ha hjelp av hjemmesykepleie for å sette

sprøyter, og for pasienter der det alternativt utløses ekstra kostnader i fm. at første dose med lavmolekylære hepariner settes dagen før operasjonen.

### Budsjettkonsekvenser

Søker har forsøkt å estimere de samlede merutgiftene på Folketrygdens budsjett som en innvilgelse av refusjon for dabigatran vil kunne medføre om fem år. Søker antar at dabigatran mest sannsynlig vil være et behandlingsalternativ til lavmolekylære hepariner som i dag er standardterapi. Følgende punkter blir tatt med i budsjettberegningene:

#### Antall operasjoner per år

Søker har benyttet tall fra Nasjonalt register for leddproteser for å finne hvor mange operasjoner som utføres innenfor hofte og kne hvert år i Norge.

#### Antall kneoperasjoner per år

År	Primær og reoperasjoner	Prosentvis økning/reduksjon
2003	3285	
2004	3219	-2 %
2005	3505	8,9 %
2006	3368	-3,9 %
2007	3855	14,5 %
		Estimert (2003-2007) 4,4 % (avrundet til 4 %)
Estimert 2008	4009	4 %
Estimert 2009	4170	4 %
Estimert 2010	4337	4 %
Estimert 2011	4511	4 %
Estimert 2012	4692	4 %
Estimert 2013	4880	4 %
Estimert 2014	5075	4 %

Kilde: Nasjonalt register for leddproteser, årsrapport 2008 [6]

#### Antall hofteoperasjoner per år

År	Primær og reoperasjoner	Prosentvis økning/reduksjon
2003	8030	
2004	7156	-10,9 %
2005	7652	6,9 %
2006	7325	-4,3 %
2007	7686	4,9
		Estimert (2003-2007) -0,85 %

		(avrundet til 0,5 %)
Estimert 2008	7724	0,5 %
Estimert 2009	7763	0,5 %
Estimert 2010	7802	0,5 %
Estimert 2011	7841	0,5 %
Estimert 2012	7880	0,5 %
Estimert 2013	7919	0,5 %
Estimert 2014	7959	0,5 %

Kilde: Nasjonalt register for leddproteser, årsrapport 2008 [6].

I tabellene ovenfor ser vi at antall operasjoner har, mer eller mindre, økt i løpet av den oppgitte perioden. Søker har estimert en gjennomsnittlig økning på bakgrunn av disse tallene, denne økningen blir videre brukt for alle de fem årene i budsjettet, der 2009 er oppstartsåret.

#### Antall behandlingsdager etter utskrivning

Som tidligere nevnt er det store variasjoner innenfor antall behandlingsdager i praksis. Søker har valgt å ta utgangspunkt i anbefalt behandlingstid som oppført i preparatomtalen. Pakningene for fem dager (10-pakning) og tjuefem dagers (to 10-pakninger og en 30-pakning) forbruk blir derfor brukt i budsjettet for henholdsvis kne- og hoftekirurgi.

#### Prisforskjeller

Søker antar at hele pakninger forskrives til pasient, dette fordi apotekene ikke vil gjøre anbrudd på pakninger (bryte hele pakninger). Referansealternativt til dabigatran er her det billigste lavmolekylære heparinet, dalteparin (Fragmin). Søker ønsker å få frem at i realiteten vil merutgiften ved bruk av dabigatran være lavere fordi mange pasienter vil bruke det noe dyrere alternativet enoksaparin (Klexane). Prisene som benyttes er apotekenes utsalgspris inkludert merverdiavgift (5.4.1) Søker tar også med en årlig reduksjon i prisforskjeller på 2 % grunnet en antagelse om at prisforskjellene mellom dabigatran og dalteparin vil bli redusert ved årlige revurderinger.

#### Pasientens egenandel

Egenandeler for 2009 er maksimalt 520 kroner per resept eller maksimalt 1780 kroner per år (Frikortgrense, egenandelstak 1). I Tall og Fakta 2009 (fig 2.13) fra LMI angis gjennomsnittlig egenandel for en norsk pasient til å være 10,7 %. Søker argumenterer for at mange pasienter som blir kneoperert kan måtte betale hele legemiddelregningen selv. Grunnen til dette er at behandlingstiden og den medfølgende kostnaden ikke vil bli særlig stor og vil derfor havne under grensene per resept og per år. Søker antar at en del av pasientene trolig vil ha frikort og vil da ta med en egenandel på 20 % i tilfellet med knekirurgi. For hoftepasienter benyttes en vanlig prosentandel på 10 %, grunnet lengre behandlingstid og en høyere kostnad ved behandling.

### Andel pasienter som vil få peroral behandling

Søker finner det utfordrende å estimere fremtidige markedsandeler for dabigatran. Preparatet har vært på markedet siden juli 2008, men forbruket er foreløpig begrenset. Søker vil få frem at et peroralt alternativ kan være velkomment inn i markedet og setter markedsandelen for preparatet høyt. I år 1 (2009) ventes en markedsandel på 25 % og 70 % i år 5 (2013).

### *Legemiddelverkets vurderinger av søkers antagelser*

- Legemiddelverket mener at søkers antagelser omkring antall operasjoner per år er realistiske. Et bedre estimat med dagens informasjon vil være for krevende å finne.
- Å følge offentlig godkjent preparatomtale når det gjelder antall behandlingsdager, selv om det i praksis observeres store variasjoner i behandlingstid, er i dette tilfellet greit å gjøre. Legemiddelverket mener også at søkers valg av antall behandlingsdager ut fra preparatomtale i de to behandlingstilfellene er greie valg som base case.
- Å bruke dalteparin (Fragmin) som referansealternativ blir det mest naturlige i denne sammenheng. Dette er fordi det er det mest brukte og det billigste behandlingsalternativet for denne pasientgruppen i Norge. En antagelse om en årlig prisreduksjon på 2 % er ikke helt problemfritt. Søker mener at dabigatran vil få sin pris redusert med 2 % mer enn dalteparin. I Norge revurderes legemiddelprisene til de mest omsatte legemidlene årlig. Revurderingene baserer seg på internasjonale priser og fastsettes etter den såkalte ni-landsregelen ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)). Dette innebærer at prisen er avhengig av hva som skjer i det internasjonale markedet, og det er dermed vanskelig å forutsi eksakt prisnivå. Vanligvis benytter man en gj.snittlig egenandel på 10 %. Det vil sannsynligvis være noen som vil måtte finansiere hele legemiddelbruken selv pga kort behandlingstid ved kneoperasjon. Pasientgruppen har imidlertid en forholdsvis høy alder og mange vil sannsynligvis ha frikort. Legemiddelverket vil derfor benytte den strengeste antagelsen, med 10 % egenandel, for begge operasjonstyper.
- Legemiddelverket forstår at å anslå markedsandeler for en helt ny legemiddelform, i et marked der det allerede er en etablert bruk, er en utfordrende oppgave. Søker har stor tro på kapselformen og anslår en markedsandel på 70 % i år fem. Legemiddelverket ønsker å se på markedsandeler hhv. for oralt alternativ (rivaroksaban og dabigatran) samlet og sprøyter (enoksaparin og dalteparin) samlet. En markedsandel på 70 % for kapsler/tabletter er et estimat som trolig er for optimistisk, og vil ikke være forenlig med den bruken Legemiddelverket ønsker, siden kapsler/tabletter gis refusjon i de tilfellene det er u hensiktsmessig å bruke sprøyter. Markedsandelen for kapsler/tabletter som brukes i budsjettet er derfor satt til 50 %. Legemiddelverket tror imidlertid at også denne markedsandelen er et høyt estimat siden vilkåret vil begrense bruken i retning av pasienter som ikke kan bruke sprøyter. I analysen ble det oppgitt en prosentandel på 5 -10 % som trenger hjemmesykepleie. Grunnet andre forhold som for eksempel sprøyteskrek og mulighet til å unngå ekstra preoperativ hotellokostnad/sykehusinnleggelse, vil andelen pasienter som trenger en annen form enn sprøyter kunne være en del, men ikke betydelig høyere enn 10-15 %.

## Merutgifter for Folketrygden ved elektiv total kneprotesekirurgi

	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
Antall kneoperasjoner	4337	4511	4692	4880	5075
Antall døgn behandling etter utskrivning	5	5	5	5	5
Prisforskjell 5 døgn Pradaxa/Xarelto vs Fragmin	55,8	55,8	55,8	55,8	55,8
Prisforskjell fratrukket 10 % egenandel	50,2	50,2	50,2	50,2	50,2
Markedsandel kapsel/tabletter vs LMWH	5 %	10 %	20 %	40 %	50 %
Årlig merutgift for Folketrygden	10 886	22 645	47 108	97 990	127 383

## Merutgifter for Folketrygden ved elektiv total hoftepotesekirurgi

	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
Antall hoftoperasjoner	7802	7841	7880	7919	7959
Antall døgn behandling etter utskrivning	25	25	25	25	25
Prisforskjell 25 døgn Pradaxa/Xarelto vs Fragmin	665	665	665	665	665
Prisforskjell fratrukket 10 % egenandel	599	599	599	599	599
Markedsandel kapsler/tabletter vs LMWH	5 %	10 %	20 %	40 %	50 %
Årlig merutgift for Folketrygden	233 670	469 676	944 024	1 897 392	2 383 721

Legemiddelverket har valgt å bruke en gjennomsnittlig pris for kapslene/tablettene. Dette er fordi disse to preparatene får innvilget forhåndsgodkjent refusjon innenfor samme område på samme tidspunkt. Det er usikker hvor stor markedsandel hver av de to preparatene vil få.

I tilfellet med kneprotesekirurgi kommer dabigatran/rivaroksaban ut med en merkostnad i 2014 på 127 383. Innenfor hofteprotesekirurgi kommer dabigatran/rivaroksaban ut med en merkostnad på 2 383 721. Dersom alle andre antagelser holder som antatt kan antall hofteoperasjoner øke til 16 694 før bagatellgrensen på 5 millioner nås. Tar vi eksempelet som er base case i den legemiddeløkonomiske analysen med 7 dager på sykehus og 28 dager utenfor blir merutgiften i år 5 lavere; 1 864 395. Legemiddelverket tror derfor at en innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon av dabigatran/rivaroksaban fra og med år 2010 ikke vil føre til merutgifter utover 5 millioner i år 2014.

## **KONKLUSJON:**

Etter en totalvurdering mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at dabigatran er et kostnadseffektivt alternativ til lavmolekylære hepariner som tromboseprofylakse for pasientene som får satt inn total kne- eller hofteprotese. Legemiddelverket vurderer at kostnadsparameterne og ressursbesparelsene i fm. hjemmesykepleie og preoperativ tromboseprofylakse har avgjørende betydning for kostnadseffektiviteten for dabigatran. Størrelsen på ressursbesparelsene ved en overgang til oralt alternativ er nokså usikker og besparelsene vil variere en god del avhengig av behandlingsforløpet for den enkelte pasient. Det er bl.a. usikkerhet ved behandling av hoftepasienter og om reduksjonen i hjemmesykepleiekostnader kan oppveie en høyere legemiddelkostnad for dabigatran i gruppen hoftepasienter som helhet. Hvis ressursbesparelsene er mindre enn det som er estimert vil ikke dabigatran være kostnadseffektiv behandling for pasientgruppen som helhet.

Dabigatran ser ut til å være mest kostnadseffektivt for:

- pasienter som alternativt må ha hjelp av hjemmesykepleie for å sette sprøyter
- pasienter der det alternativt utløses ekstra kostnader i fm. at første dose med lavmolekylære hepariner settes dagen før operasjonen
- pasienter som alternativt vil velge å avbryte/avstå fra behandling med sprøyter (pga. av sprøyteskrek eller andre praktiske problemer med sprøyter)



**Vedtak:**

Statens Legemiddelverk vedtar at dabigatran (Pradaxa) innvilges refusjon etter § 2 med følgende refusjonsberettiget bruk og vilkår:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Primærforebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.					
<u>Refusjonskoder:</u>					
		<b>ICPC</b>		<b>ICD</b>	
<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>	<b>Vilkår</b>	<b>Kode</b>	<b>Vilkår</b>	<b>Vilkår</b>
-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	186, 136	-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	186, 136
<u>Vilkår:</u>					
186	Refusjon ytes kun til pasienter hvor bruk av lavmolekylære hepariner i sprøyter vurderes som uhensiktsmessig. Årsaken til bruk av tabletter/kapsler skal dokumenteres i journal.				
136	Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.				

Kristin Helene Svanqvist  
seksjonssjef

Kristin Tjønn  
forsker

Hilde Røshol  
seniorrådgiver

## 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. Prevention of Venous Thromboembolism. Chest 2008; 133, 381S-453S.
- [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>
- [5a] Norsk legemiddelanmeldelse for Pradaxa.  
[http://www.legemiddelverket.no/upload/legemiddelanmeldelse\\_pradaxa\\_april2009.pdf](http://www.legemiddelverket.no/upload/legemiddelanmeldelse_pradaxa_april2009.pdf)
- [5b] Preparatomtale for Pradaxa.
- [6] Nasjonalt register for leddproteser, Nasjonalt Hoftebruddsregister. Rapport 2008.  
[www.haukeland.no/nrl/Rapporter/Rapport2008.pdf](http://www.haukeland.no/nrl/Rapporter/Rapport2008.pdf)
- [7] Refusjonsrapport - Fragmin (dalteparin) og Klexane (enoksaparin) som tromboseprofylakse ved kirurgi.  
[http://www.legemiddelverket.no/upload/refusjonsrapport\\_fragmin\\_og\\_dalteparin\\_mai09.pdf](http://www.legemiddelverket.no/upload/refusjonsrapport_fragmin_og_dalteparin_mai09.pdf)
- [8] Undersøkelse av pasientetterlevelse, pasientopplevelse og ressursbruk knyttet til tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin etter innsetting av kne- eller hofteproteser. Boehringer Ingelheim. Ikke publisert.
- [9] Time of Admisson in relation to start of antithrombotic treatment in orthopedic suregry in Norway (TAS Study Norway). Bayer. Ikke publisert.
- [10] Refusjonsrapport Xarelto (rivaroksaban).