

Datum
2012-12-07**Vår beteckning**
2741/2011**FÖRETAG**Octapharma Nordic AB
112 75 Stockholm**SAKEN**

Uppföljning av beslut inom läkemedelsförmånerna.

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att Octapharma Nordic AB har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Wilate (dnr 1098/2007).

TLV bedömer att det i dagsläget inte finns någon anledning att ompröva Wilates subventionsstatus.

UTREDNING I ÄRENDET

Bakgrund till uppföljningen

Det finns för närvarande två preparat i läkemedelsförmånerna som innehåller von Willebrands faktor, Wilate och Haemate. Båda preparaten innehåller i tillägg till von Willebrands faktor även faktor VIII. Förhållandet mellan faktor VIII och von Willebrands faktor skiljer sig åt i de två produkterna, i Wilate är det 1:1 och i Haemate är det 1:2,5.

Vid subventionstillfället bedömde TLV att Wilates effekt var likvärdig med Haemates.

Sett till internationell enhet (IE) av faktor VIII kostar Wilate lika mycket som Haemate. TLV bedömde därför att Wilate var lika kostnadseffektivt som Haemate förutsatt att de båda preparaten doserades efter faktor VIII-innehåll och inte efter innehåll av von Willebrands faktor.

Vid beslutstillfället fanns i Tyskland en relativt liten studie över användningen av Wilate i klinisk praxis. 34 patienter ingick och uppföljningstiden var i medeltal två år. Doseringen av Wilate i studien stämde överens med de doser som rekommenderas för Haemate. Eftersom det trots detta rådde en viss osäkerhet om hur doseringen skulle komma att se ut i klinisk praxis utfärdades följande villkor:

Octapharma Nordic AB ska senast den 1 december 2009 till Läkemedelsförmånsnämnden komma in med information som visar användningen och doseringen av Wilate i klinisk praxis i Sverige.

Företagets rapport

Vid den tidpunkt då uppföljningen skulle lämnas in till TLV behandlades endast två patienter i Sverige med Wilate. Båda dessa patienter var hemofili A patienter som utvecklat inhibitorer mot faktor VIII och som därför behandlades med höga doser av Wilate i ett försök att häva inhibitorutvecklingen. Företaget ansökte därför om att få använda material från Tyskland, där patientunderlaget var större.

Företaget har lämnat in en publicerad artikel (Berntorp, 2005¹) och ytterligare bakgrundsmaterial som redogör för erfarenheter från behandling med Wilate hos ett antal personer med olika svårighetsgrad av von Willebrands sjukdom. Företaget har också lämnat in en indirekt jämförelse där användningen av Wilate jämförs med Haemates användning.

Patienterna som fått Wilate

¹ Berntorp, E, Windyga J and The European Wilate Study Group *Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease – efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate* Haemophilia (2008), 1-9 samt Haemophilia (2009), 15, 122-130

I artikeln sammanfattas resultat från fyra olika mindre prospektiva, öppna, icke-randomiserade, multicenter fas II och III studier. 44 patienter, varav åtta under 12 år, ingick i studierna. 24 patienter, drygt hälften, hade den svårare formen av sjukdomen, typ 3. Vissa patienter deltog i mer än en av de fyra studierna.

Behandling av blödningar med Wilate

Patienterna behandlades med i genomsnitt 29 internationella enheter (IE) faktor VIII per kilo kroppsvikt och dag och det krävdes i medeltal behandling i 1,93 dagar för att stoppa blödningen.

Profylaktisk behandling med Wilate

19 patienter, varav 12 typ 3, behandlades profylaktiskt med Wilate. Patienterna behandlades under minst tre månader och drygt hälften behandlades i över 9 månader. I genomsnitt gavs 27,4 IE/kg Wilate, två gånger i veckan (1,9), under 14,8 månader. Blödningsfrekvensen minskade signifikant för samtliga patienter utom tre under behandlingstiden. Patienterna drabbades i snitt av 4,5 blödningar per månad före behandlingsstart. Under behandlingen minskade antalet blödningar till 1,4 per månad i snitt.

Tre patienter, två barn och en vuxen, hade behandlats profylaktiskt med Haemate innan de gick över till profylaktisk behandling med Wilate. Efter byte till Wilate fick dessa tre patienter samma dos faktor VIII som tidigare och inte fler blödningar per månad.

En indirekt jämförelse av Wilate mot Haemate

Prospektiva data för Wilate jämförs mot äldre retrospektiva data för Haemate (Lillicrap et al²).

I samband med blödningar gavs i genomsnitt 55 IE/kg von Willebrands faktor (Haemate) per dag vilket motsvarar 22 IE/kg faktor VIII. Vid profylaktisk behandling gavs i genomsnitt 41,6 IE/kg von Willebrands faktor (Haemate) vilket motsvarar 17 IE/kg faktor VIII.

TLV:s utredning

Blödarsjuka är ett samlingsnamn för sjukdomar där förmågan att tillverka någon koagulationsfaktor är nedsatt. Vanligen är det faktor VIII, faktor IX eller von Willebrands faktor som i olika utsträckning saknas.

Von Willebrands sjukdom visar sig främst som blödningar från slemhinnor. Det finns cirka 1 000 patienter med von Willebrands sjukdom i Sverige men endast ett fåtal av dessa behöver behandling med von Willebrands faktor.

Det finns tre huvudsakliga typer av sjukdomen, typ 1, 2 och 3. De patienter som har den svåra formen av von Willebrands sjukdom (typ 3) löper risk att få ledblödningar, kroniska ledsador och handikapp. De behandlas därför förebyggande med faktorkoncentrat.

² Lillicrap et al. *Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, Haemate-P/Humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease*. *Thromb Haemost* (2002); 87: 224 – 30.

2741/2011

Patienter med typ 2-varianten av sjukdomen blöder generellt sett mer sällan än de med typ 3-varianten, men när de väl blöder så sker en relativt stor andel av blödningarna i mag-tarmtrakten. Dessa blödningar är generellt sett svårare att stoppa än blödningar i till exempel leder. Högre doser läkemedel krävs och också en längre behandlingstid.

Sammantaget innebär detta att patientgruppen är heterogen vad gäller blödningsbenägenhet, lokalisering av blödningar och behov av behandling.

År 2010 behandlades totalt 77 personer med något av de två preparaten Wilate och Haemate.³

SBU:s rapport Behandling av blödarsjuka

SBU publicerade år 2011, det vill säga efter att företaget lämnat in sitt material, rapporten ”Behandling vid blödarsjuka”⁴. I rapporten framkommer följande gällande behandling vid von Willebrands sjukdom (från SBU:s sammanfattning⁵):

- De studier som redovisas i rapporten är observationsstudier utan kontroller. Strikt evidensbaserade riktlinjer saknas och indikationer, doser och doseringsintervall behöver utvärderas bättre.
- De koncentrat som finns skiljer sig åt avseende innehåll och är ur klinisk effektsynpunkt inte studerade mot varandra. Dessutom skiljer sig formen av von Willebrands faktor åt i produkterna. Det är svårt att uttala sig om betydelsen av detta.
- Det saknas vetenskapliga studier som visar om det finns skillnader mellan olika koncentrat avseende behandlingseffekt.
- Det saknas vetenskapliga studier som visar om det finns skillnader i dosering av olika koncentrat som innehåller von Willebrands faktor och faktor VIII för att uppnå jämförbar effekt på blödning.
- Speciellt för terapiområdet är att sjukdomarna är sällsynta och att de kliniska resultaten inte kan bedömas fullt ut förrän efter mycket lång tid, ibland årtionden.

I SBU-rapporten ingår en relativt stor retrospektiv studie där profylaktisk behandling med bland annat Haemate redovisas (Berntorp, 2005⁶). Doserna av faktor VIII som redovisas där för Haemate är jämförbara med dem som använts för Wilate. Mediandosen av Haemate sett till faktor VIII-innehåll är i den studien 24 internationella enheter (IE) per kilo och infusionstillfälle och frekvensen av infusionerna anges till en till tre gånger i veckan. Andel blödningsgenombrott före och under pågående behandling anges inte.

TLV:s omprövning av Faktor VIII-läkemedel

TLV aviserade i april i år då omprövningen av faktor VIII-läkemedel avslutades att man hade för avsikt att följa totalkostnadsutvecklingen för faktorpreparaten. Man erinrade om verkets möjligheter att initiera ytterligare en omprövning beroende på hur användningen och kostnadsbilden utvecklades över tid.

³ Socialstyrelsens läkemedelsstatistik

⁴ SBU, *Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand disease A systematic review* (Gul rapport, år 2011)

⁵ Ur SBU:s slutsatser och sammanfattning, *Behandling av blödarsjuka med koagulationsfaktorer*, år 2011

⁶ Berntorp E and Petrini P *Long-term prophylaxis in von Willebrand disease*. Blood Coagul Fibrinolysis 2005; 16 Suppl 1:S23-6.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

TLV gör följande bedömning:

Vid subventionsbeslutet för Wilate fanns en osäkerhet i hur preparatet skulle komma att användas och doseras i klinisk praxis och i förhållande till Haemate.

Företaget har visat hur Wilate används och doseras i klinisk praxis.

Vad gäller dosering i förhållande till Haemate kvarstår fortfarande betydande osäkerheter. Därmed kvarstår en osäkerhet i analysen av Wilates kostnadseffektivitet i jämförelse med Haemate.

Få patienter behandlas med von Willebrands faktor. Patientgruppen är heterogen vad gäller blödningsbenägenhet, lokalisering av blödningar och behov av behandling. De kliniska resultaten av behandlingen kan inte bedömas fullt ut förrän efter lång tid. Det är därför naturligt att osäkerheten är större än för andra terapiområden med fler behandlade patienter. TLV finner mot bakgrund av de svårigheter som föreligger att genomföra studier av god kvalitet inom området att företaget i möjligaste mån har uppfyllt det uppföljningsvillkor som ställdes för Wilate i beslut den 7 november 2007, dnr 1098/2007.

Det framstår i dagsläget inte motiverat med en omprövning av subventionen för Wilate baserat på denna uppföljning.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelsenhetschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Ellen Vinge och landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit den medicinska utredaren Anja Wikström. I handläggningen har även deltagit uppföljningskoordinatorm Love Linnér och hälsoekonomen Karl Arnberg.

Catarina Andersson Forsman

Anja Wikström