

Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af hæmofili

Medicinrådet har godkendt lægemiddelrekommandationen den 7. februar 2018.

Medicinrådet har ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS, men alene godkendt, at lægemiddelrekommandationen er udarbejdet på baggrund af en behandlingsvejledning, som tidligere er godkendt af RADS.

Rekommandationer udarbejdet på baggrund af RADS-behandlingsvejledninger viser en prioritering baseret alene på lægemiddelpris og ikke totalomkostninger. Denne rekommandation indeholder ikke alle godkendte lægemidler til mulig standardbehandling af hæmofili. Medicinrådet har den 7. februar 2018 godkendt, at der udarbejdes en behandlingsvejledning for hæmofili.

"Fagudvalgets sammensætning" benævner det RADS-fagudvalg, som udarbejdede den behandlingsvejledning, der danner grundlag for lægemiddelrekommandationen. Fagudvalget har ikke været inddraget i Medicinrådets opdatering af lægemiddelrekommandationen.

Gældende fra	1. april 2018	Version: 1.2 Dok.nr: 15513 Offentliggjort: Februar 2018
---------------------	---------------	---

Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	August 2016	
1.1	April 2017	Opdateret med de to nye langtidsvirkende FIX-præparater Alprolix og Idelvion.
1.2	Januar 2018	Opdateret iht. nye tilbudspriser i Amgros udbud med kontraktstart 1.4.2018. Advate er nyt 1. valg til nye patienter (PUP). Kovaltry er nyt 1. valg ved behov for skift (PTP).

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter
Udarbejdet af	Fagudvalget for behandling af hæmofili under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningerne med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

Konklusion vedr. lægemidlerne

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

RADS' konklusioner vedrørende lægemidlerne er implementeret i lægemiddelrekommandationen efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter er placeret i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

Tidligere ubehandlede patienter (PUP) med hæmofili A

Anvend 1. valgs produktet til PUP

1. valg*	Advate
2. valg	Helixate NexGen
3. valg	Refacto AF
4. valg	Kogenate "Bayer"

* til minimum 25 % af populationen

Begrundelse

RADS anbefaler, at man kun anvender de lægemidler, som er godkendt til behandling af PUP, hvorfor kun fire af de otte lægemidler kommer i betragtning her. I praksis er PUP oftest små børn, hvor ca. halvdelen i forvejen har ældre søskende med hæmofili. RADS finder af hensyn til patientsikkerheden, at det er hensigtsmæssigt, at familiemedlemmer anvender samme produkt. Samtidigt vil en stor del indgå i studier. RADS vurderer på denne baggrund, at minimum 25 % af PUP kan anvende det produkt, som bliver 1. valg.

Tidligere behandlede patienter (PTP) med hæmofili A

Anvend 1. valgs produktet til PTP, som opfylder kriterierne for skift

1. valg *	Kovaltry
2. valg	Nuwiq
3. valg	NovoEight
4. valg	Advate
5. valg	Helixate NexGen
6. valg	Refacto AF
7. valg	Kogenate "Bayer"
8. valg	Elocta

* til minimum 90-95 % af populationen

Begrundelse

Der er ikke forhold, der taler imod at ligestille de nævnte standard rFVIII produkter til den generelle patientpopulation. Der kan være individuelle patientforhold (fx nedsat kraft eller bevægelighed i fingrene) som, afhængig af hvad der bliver 1. valg, har betydning for patientens mulighed for at anvende det rekommanderede produkt.

Elocta har længere halveringstid end de øvrige produkter. Der er endnu begrænset erfaring med Elocta - særlig hos ældre og patienter, som gennemgår kirurgi. Dertil kommer, at erfaringen med sikkerheden ved skift til Elocta er endnu mere begrænset end ved skift mellem standard rFVIII præparater.

PTP med hæmofili A og gennembrudsblødninger eller vanskelig veneadgang

- Overvej Elocta hos patienter, som oplever gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger på standard profylakse med rFVIII
- Overvej Elocta hos patienter med vanskelig veneadgang.

Overvej (Svag anbefaling for)	Elocta
---	--------

Begrundelse

Den længere halveringstid af Elocta medfører højere FVIII niveau før næste dosis end standard FVIII produkter ved samme dosis og interval. Hos patienter med gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger kan man overveje at skifte til Elocta, fordi man opnår et højere FVIII niveau uden at øge doseringshyppigheden.

Hos patienter hvor veneadgang udgør et problem, kan man overveje skift til Elocta for at opnå et længere doseringsinterval og dermed færre ugentlige infusioner.

PUP med hæmofili B

Anvend kun følgende rekombinante FIX-produkt som 1. valg til PUP.

1. valg*	BeneFix
-----------------	---------

* til minimum 90 % af populationen

Begrundelse

RADS anbefaler, at man kun anvender det lægemiddel, som er godkendt til behandling af PUP, hvorfor kun BeneFix er anbefalet.

PTP med hæmofili B

Anvend 1. valgs produktet til PTP, som opfylder kriterierne for skift.

1. valg*	Alprolix
2. valg	Idelvion
3. valg	Rixubis
4. valg	BeneFix

* til minimum 75 % af populationen

Begrundelse

De rekombinante FIX Alprolix og Idelvion har betydelig længere halveringstid og lavere årlig blødningsrate end standard rekombinant FIX og foretrækkes derfor.

Ved behov for særlig høj dalværdi foretrækkes Idelvion fremfor Alprolix. Derudover kan der være individuelle patientforhold, som, afhængigt af hvad der bliver 1. valg, har betydning for patientens mulighed for at anvende det rekommanderede produkt.

Von Willebrand Sygdom

- Anvend Haemate som 1. valg til nye patienter
- Skift til Wilnativ eller Willfact ved høj FVIII.

1. valg*	Haemate (komb. VWF+rFVIII)
2. valg	Wilnativ (komb. VWF+rFVIII)
3. valg	Willfact (ren VWF)

* til minimum 75 % af populationen

Der er ikke forhold, der taler imod at ligestille Haemate og Wilnativ til den generelle patientpopulation. Indholdet af faktor VIII er forskelligt. Hvis patienten får forhøjet faktor VIII niveau ved behandling med Haemate, skifter man til Wilnativ. Hvis patienten får forhøjet faktor VIII niveau ved behandling med Wilnativ, skifter man til Willfact.

Behandling af blødning hos patienter med hæmofili og inhibitor

- Anvend rekombinant FVIIa (NovoSeven) som 1. valg
- Overvej APCC (Feiba) ved dårlig hæmostatisk effekt af rFVIIa, eller hvor længere doseringsinterval er påkrævet.

1. valg*	NovoSeven
2. valg	Feiba

* til minimum 75 % af populationen

Begrundelse

RADS anbefaler rekombinant FVIIa fremfor APCC, som er plasmaderiveret. APCC indeholder små mængder FVIII, der kan give anamnestic respons og stimulere inhibitor. Rekombinant FVIIa skal pga. en kort halveringstid (4-6 timer) doseres hyppigt (med 2-3 timers interval). APCC kan pga. den længere halveringstid doseres med 8-12 timers interval.

Kriterier for igangsætning af behandling

Hæmofili diagnosticeres og behandles i henhold til internationale guidelines. Ved svær hæmofili igangsættes forebyggende behandling på tidspunktet for eller før første ledblødning. Ved moderat hæmofili overvejes forebyggende behandling afhængig af tendensen til spontan eller traumatisk blødning.

Monitorering af effekten

De eksisterende hæmofilidatabaser ved de to hæmofilicentre er baseret på retrospektiv indtastning af data indrapporteret på papirskema eller i Excel-ark, og indrapportering er besværlig og tilsvarende mangelfuld. Der bør etableres en IT-løsning, der understøtter tidstro registrering af faktorforbrug og blødningsepisoder ved hjemmebehandling.

Led-status bør vurderes ved fysioterapeut hvert halve år hos patienter med svær hæmofili. Inhibitor bør monitoreres hver 6.-12. måned efter de første 100 behandlingsdage, dog hver 3. måned det første år efter skift af faktorprodukt. Data bør opgøres på nationalt niveau hver 6. måned.

Kriterier for skift af behandling

RADS anbefaler skift af behandling i følgende tilfælde

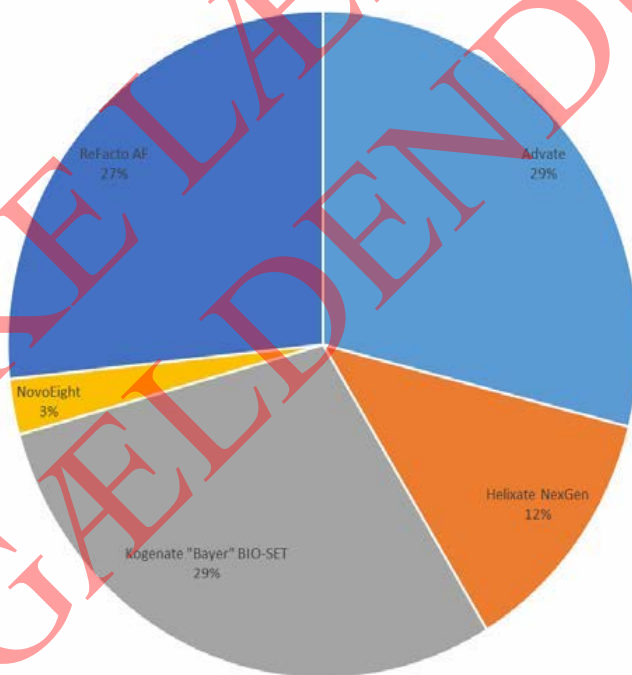
- Skift behandling på lægefaglig indikation
- Skift PTP til det rekommanderede produkt når det hidtil anvendte produkt udgår.

Hæmofili A

Baggrund

De danske patienter har hidtil kun skiftet produkt, når produktet udgik, eller i forbindelse med kliniske studier. De nyeste rekombinante FVIII produkter på det danske marked, Nuwiq og NovoEight, har derfor kun en ganske lille markedsandel.

Markedsandel for de enkelte lægemidler (DDD) 2015



Sikkerhed

Der er begrænset evidens for sikkerheden ved skift af faktorprodukt hos især børn og yngre patienter, ældre patienter, patienter med få behandlingsdage og patienter med nuværende eller tidligere inhibitor. Hos disse grupper er risikoen for inhibitor samtidigt størst. Ved udvikling af inhibitor stiger medicinudgiften til behandling af blødning, profylakse og immuntolerance behandling og en 10-dobling er ikke usædvanlig ved højt titret inhibitor. Et enkelt ekstra tilfælde af inhibitor ved skift til et billigere produkt kan medføre, at de samlede medicinomkostninger for populationen stiger. Risikoen for sygefravær, invaliditet og erhvervsudygtighed hos patienten stiger og kan medføre yderligere omkostninger.

Praktiske forhold

Skift af faktorprodukt hos hæmofilipatienter i hjemmebehandling kan kun ske efter forudgående grundig information og oplæring, og det vil kræve mindst tre ekstra ambulante besøg med test infusion af det nye produkt og monitorering af inhibitor før og efter skift. Der er begrænset ambulant kapacitet og kun få læger, der besidder den nødvendige ekspertise. Med den nuværende kapacitet vil det tage 6-12 måneder at se alle patienter i ambulatoriet.

Skift af faktorprodukt stiller store krav til patient og familie, og ressourcetsvage patienter (og familier) bør undgå skift af faktorprodukt. I forvejen er udeblivelser fra ambulant kontrol et problem, og hos patienter med ustabil fremmøde vil det være vanskeligt at gennemføre skift på forsvarlig vis. Motiverede patienter vil være bedst egnede til skift.

Skift af faktorpræparat medfører derudover afledte omkostninger for patienten i form af fravær fra skole og arbejde samt transportudgifter.

Forsyningssikkerhed

Ud over de sikkerhedsmæssige og praktiske forhold for patient og behandler omkring skift er man også nødt til at sikre, at der er mere end et FVIII produkt på det danske marked. Forsyningssikkerhed er afgørende og faktorproduktion er følsom. Der har tidligere været tilfælde af produktionssvigt af rekombinant FVIII, hvorfor forbruget bør fordeles på flere produkter/producenter. I Storbritannien byder firmaerne på fastansatte markedsandele i en e-auktion. Konsekvensanalyse af forskellige fordelingsscenarioer udføres af statistikere under forhandlingerne. Vinderne af markedsandelene er sikret en vis omsætning, og modellen har medført betydelig reduktion af prisen pr. enhed.

Konklusion

Da sikkerheden ved skift er uafklaret anbefaler RADS, at patienter generelt kun skifter faktorprodukt på lægefaglig indikation, eller når produktet udgår fra markedet.

Hos motiverede patienter, hvor risikoen for udvikling af inhibitor vurderes som lav, kan man overveje at tilbyde patienten at skifte til det rekommanderede faktorprodukt.

Hvis Kogenate "Bayer" og Helixate NexGen, som planlagt, udgår af markedet, vil ca. 1/3 af alle hæmofili A patienter skulle skifte produkt det kommende år. RADS anbefaler, at denne patientgruppe skifter til det rekommanderede produkt (under forudsætning af at produktet fortsat er på markedet).

Hæmofili B

Skift behandling på lægefaglig indikation

Der er ingen international erfaring med skift af rekombinant FIX på andet end lægelig indikation. Risikoen for inhibitor er mindre ved hæmofili B, men Rixubis, Alprolix og Idelvion er kun afprøvet hos en selekteret population. Overvejelserne om afledte omkostninger er i øvrigt de samme som for hæmofili A.

Von Willebrand sygdom

Skift behandling på lægefaglig indikation

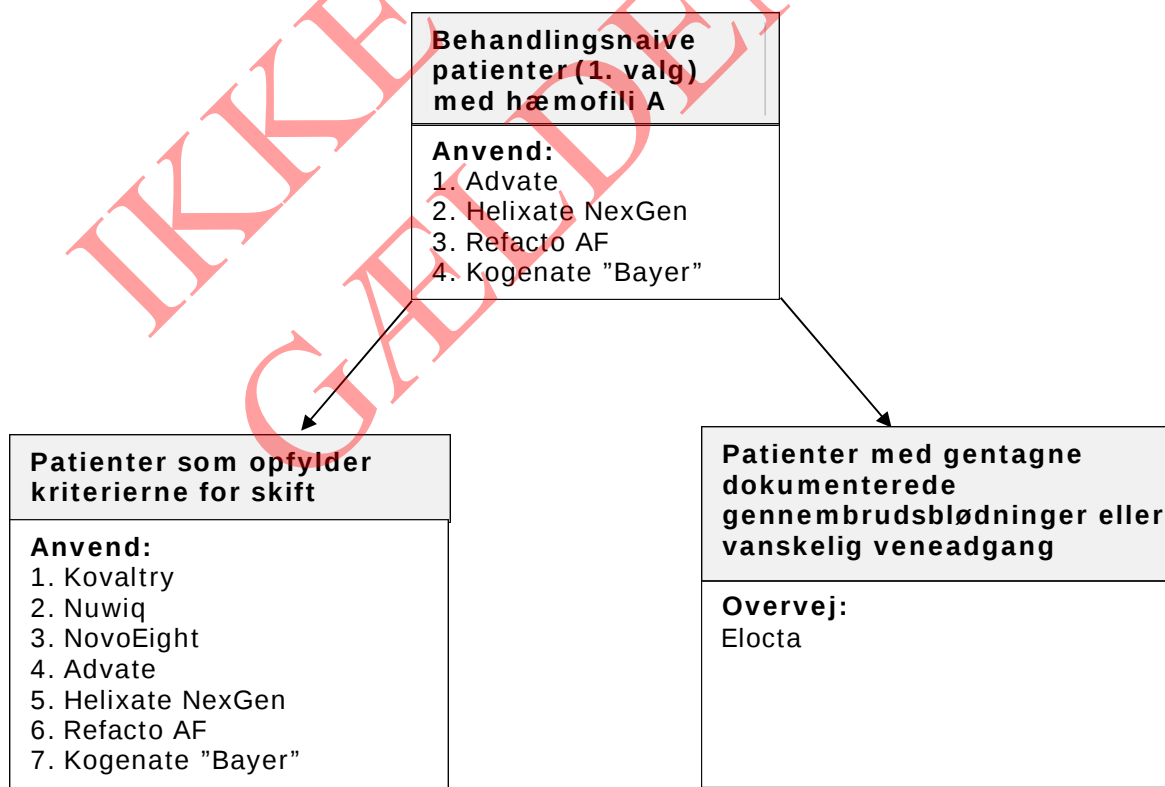
De fleste von Willebrand patienter behandles kun ved behov og har få doser som hjemmelager. Udgifterne til testdosis og udskiftning af hjemmelager vil derfor øge medicinudgiften. Ved profylakse og behandling i forbindelse med operationer vil FVIII-niveau afgøre behandlingsvalg.

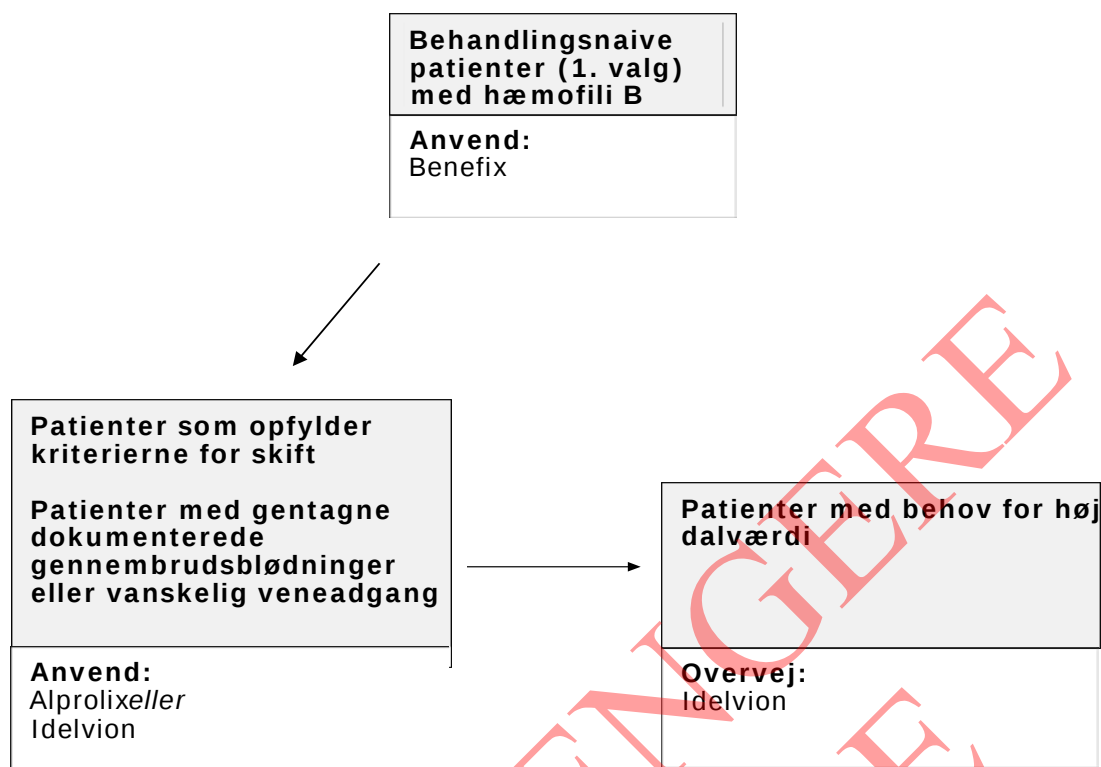
Kriterier for seponering af behandling

Hæmofili A og B og von Willebrand sygdom er medfødte, og behandlingen er som udgangspunkt livslang. Genterapi til hæmofili B er under afprøvning i fase I-II studier. Vellykket genterapi vil potentielt medføre, at forebyggende behandling med faktorpræparat kan seponeres.

Algoritme

Nedenfor ses en grafisk illustration for RADS anbefalinger for rFVIII-produkter jf. anbefalingerne. For de øvrige produktgrupper henvises til skemaerne.





Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	Formand Eva Funding, Afdelingslæge (Dansk Hæmatologisk Selskab og Region Hovedstaden) Lone Hvitfeldt Poulsen, Overlæge (Region Midtjylland) Birgitte Klug Albertsen, Overlæge, ph.d. (Region Midtjylland) Mads Nybo, Overlæge, ph.d. (Region Syddanmark) Keld M. Homburg, Ledende overlæge, ph.d. (Region Sjælland) Anne-Mette Hvas, Professor, overlæge, ph.d. (Dansk Selskab for Klinisk Biokemi) Marianne Hutchings Hoffmann, Overlæge, ph.d. (Dansk Pædiatrisk Selskab) Christian Fenger-Eriksen, Afdelingslæge, ph.d. (Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin) Jørn Dalsgaard Nielsen, Overlæge (Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase) Charlotte Olesen, Farmaceut (Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse) Marie Louise Schougaard Christiansen, 1. reservelæge, ph.d. (Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi) Herudover har følgende har bidraget med input til den praktiske lægemiddelhåndtering: Maj Friberg Birkedal, hæmofilisygeplejerske (Region Hovedstaden) Helle Sylvest, hæmofilisygeplejerske (Region Midtjylland)
----------------------------	---