

Evaluatie van de commentaren en van het antwoord van de aanvrager op de door de CTG gestelde vragen in het D60 rapport

Opmerkingen door de aanvrager

Algemeen gaat de aanvrager akkoord met het dag 60-rapport. Over on-label gebruik van Octostim bij cirrose, Plavix-gebruikers, openhartchirurgie e.d. heeft de aanvrager zich geïnformeerd en blijken IV toepassingen (bloedplaatjes, vers bevroren plasma e.a.) de voorkeur te genieten boven nasale Octostim.

Vragen van de CTG aan de aanvrager:

1° Kan de fabrikant toelichting geven over het perioperatief gebruik van desmopressine in geval van co-medicatie SSRI, waarover een pilootstudie recent gepubliceerd werd in het Nederlands Farmaceutisch Weekblad ?

De fabrikant verduidelijkt dat deze Nederlandse pilootstudie betrekking had op IV desmopressine IV versus placebo IV.

EVALUATIE: OK. Het verschil in peroperatief bloedverlies tussen beide groepen bedroeg gemiddeld 253 ml ($p=0,05$) zonder verschil in aantal transfusies (nihil versus nihil $p=1,00$)

2° Hoe kan de fabrikant een garantie geven dat terugbetaling via hoofdstuk I de doelpopulatie van patiënten niet overschrijdt?

De fabrikant focuseert op specialisten in het domein van de stollingsstoornissen.

EVALUATIE: zie motivatie voorlopig voorstel.

4.1 Therapeutische waarde

Desmopressine of 1-deamino-8-D-arginine-vasopressine is een analogon van humaan vasopressine of antidiuretisch hormoon. Octostim is een hooggeconcentreerde nasale desmopressine presentatie als nasale sprayflacon. We noteren dat Minirin flacons (desmopressine in lagere dosage) heden vergoed is voor dezelfde populatie, waarvoor Octostim geregistreerd is. Het gaat namelijk om patiënten met lichte tot milde vorm van hemofilie A, inbegrepen draagsters van het hemofilie A-gen (allen endogene factor VIII spiegels van minstens 5 van het normale), von Willebrand (vW)-ziekte type 1 en een heterogene groep van patiënten met verlengde bloedingstijd.

De Octostim nasale spray is bedoeld voor thuisbehandeling, teneinde kleine bloedingen te behandelen of te voorkomen (epistaxis, menorrhagie..) en als profylacticum bij mineure ingrepen en traumata.

Werkzaamheid: Het effect van Octostim op bloedingscontrole/-profylaxe is aangetoond op talrijke reeksen patiënten maar één enkele (Zweedse) studie vergeleek Octostim neusspray gebruik thuis bij hemofilie A en vW-patiënten met een periode zonder Octostim thuis. De toediening van factor VIII/vWF concentraten halveerde met Octostim gebruik. Verschillende latere studies hebben de gunstige observaties van Octostim in de registratiestudies bij cirrose en andere stoornissen van bloedplaatjes, niet bevestigd.

Nevenwerkingen: Aangezien het gebruik beperkt is tot max. 2 à 3 dagen zijn de "klassieke" nevenwerkingen van hyponatriëmie beperkt tot een kleine minderheid van patiënten.

Toepasbaarheid: Aandacht is vereist bij toediening bij patiënte met risico op deshydratatie en medicamenteuze interacties, in het bijzonder bejaarden. Een testdosis met IV/nasale desmopressine is wenselijk om vast te stellen of de patiënt biologisch beantwoordt: d.w.z. een voldoende stijging van factor VIII/vWF vertoont.

Gebruikscomfort: In vergelijking met toediening van concentraten factor VIII/vWF en ziekenhuistoediening van IV Minirin is huisgebruik van Octostim gemakkelijk.

4.2 Prijs van de specialiteit en voorgestelde vergoedingsbasis

De vergoedingsbasis is de publieksprijs van FOD Economische Zaken.

De cat. B is verantwoord voor twee redenen:

1° Het gaat om een thuisbehandeling zo nodig, zonder vast patroon van toediening. De doelgroep van lichte/milde hemofilie A-patiënten (> 5%) en von Willebrand type 1-patiënten behoeven geen systematische toediening van stollingsconcentraten. Bij onvoldoende beterschap van de bloeding door Octostim-gebruik blijven de concentraten van stollingsfactor VIII en/of von Willebrandfactor voor 100 % vergoed (cat A-3 voor stollingsfactor VIII van plasma-origine en von Willebrandfactor van plasma-origine; cat A-50 voor stollingsfactor VIII van biotechnologische origine).

2° Bij langere toediening dan voorzien in de bijsluiter (2 à 3 dagen) treedt er tachyfylixis en hyponatriëmie op; een eigen bijdrage van de patiënt kan een responsabilisering betekenen van zijn/haar behandeling.

4.3 Belang van de specialiteit in de medische praktijk

Octostim neusspray wordt in Internationale Richtlijnen aanbevolen als eerste keuze behandeling thuis voor patiënten met lichte tot milde vorm van hemofilie A, inbegrepen dragers van het hemofilie A-gen (endogene factor VIII spiegels minstens 5 % van het normale) en von Willebrand-ziekte type 1, tesamen met antifibrinolytica.

(Attention pour les francophones: la notice d'Octostim mentionne pour les hémophiles A un degré léger ou modéré; dans les recommandations internationales en anglais par contre, on parle de 'light' ou 'mild' 5-25% / 'moderate' 1-5% et 'severe' < 1% comme en néerlandais)

Bij von Willebrandziekte type 2 zijn de klinische data over Octostim gebruik schaars en type 2B is zelfs gecontra-indiceerd; bij type 3 zijn ons geen data beschikbaar met Octostim neusspray. Testdosis: bij von Willebrand-patiënten is het wenselijk, vooraleer de patiënt thuis een behandeling met Octostim neusspray volgt, hij/zij getest wordt op parameters zoals verbeterde bloedingstijd en stijging van vWF Ristocetine activiteit na een IV, SC of nasale toediening van Octostim. Dan pas kan een thuisbehandeling/thuisprofylaxe met Octostim neusspray overwogen worden.

Eén puff Octostim bevat 150 µg desmopressine=100 µl. Een sprayflacon bevat 2,5 ml oplossing goed voor 25 doses van 100 µl. De gebruikelijke dosis is 2x2 puffs/dag gedurende 2 à 3 dagen voor volwassenen en 2x1 puff/dag 2-3 dagen bij het kind. Voor een volwassene kunnen twee bloedingsepisodes/bloedingsprofylaxen bestreken worden met 1 flacon. Een flacon kan tot 2 jaar thuis bewaard worden op kamertemperatuur.

Voor Belgische patiënten is er heden een therapeutische en sociale noodzaak, vergeleken met Nederland waar ze zich vandaag kunnen bevoorraden. De toegestane hoeveelheid is maximaal 1 flacon per jaar, behalve in uitzonderlijke individuele situaties 2 flacons per jaar.

4.4 Budgettaire weerslag

De fabrikant gaat uit van het gebruik van 1 flacon per patiënt per jaar, waarbij de patiënt Octostim neusspray thuis doorgaans zal gebruiken voor menoragieën, epistaxis of bij tandextractie. De besparingen versus Minirin injecties doch zeker versus concentraten van factor VIII resp. vWF vallen op à rato van 200.000 tot 400.000 euro. De ganse vraag blijft of Octostim neusspray de duurdere alternatieven zal *vervangen* of, integendeel, aan de alternatieven zal *toegevoegd* worden. In het laatste geval is de vermelde besparing niet terzake. Het probleem van vervanging van concentraten factor VIII/vWF wordt eigenlijk in één enkele studie aangepakt, namelijk de patiëntenvergelijking in het Zweedse Lund voor en tijdens gebruik van Octostim (studie Lethagen uit 1993). Hieruit bleek dat het aantal patiënten dat toch concentraten factor VIII/vWF gebruikte halveerde, ondanks Octostim puffs thuis. Het gebruik van concentraten factor VIII/vWF valt dus niet op nul.

Toegepast op de Belgische situatie: 150 eligibele hemofilie A patiënten en 300 eligibele vWF patiënten per jaar volgens Belgische experts in stollingsstoornissen. Zo gaan ze ervan uit dat 150 hemofilie A patiënten en 300 von Willebrand-patiënten jaarlijks concentraten toegediend krijgen in het indicatiegebied van Octostim. Op basis van de ene Zweedse vergelijking betekent dit voor België dat door thuisgebruik van Octostim neusspray concentraten uitgespaard kunnen worden bij de helft: 75 patiënten met milde hemofilie A en 150 vWF ziekte type I patiënten. Dit komt overeen met een farmaceutische besparing geschat op $75 \times 1.631,50 \text{ euro} + 150 \times 537,19 \text{ euro} = 122.362,50 + 80.578,50 = 202.941 \text{ euro}$, afgerond 200.000 EURO op jaarbasis.

Bijgevolg, met de veronderstelde besparing op stollingsconcentraten kan het RIZIV 629 flacons Octostim betalen op jaarbasis: 629 flacons x de RIZIV-interventie à 322,46 euro RIZIV-kost voor één flacon bij een normaal verzekerde. Zolang ≤ 629 flacons jaarlijks door het RIZIV vergoed worden, is de budgettaire implicatie van inschrijving STATUS-QUO of BESPAREND te aanzien, onafhankelijk of de patiënt de neusspray gebruikt of ongebruikt bij hem thuis laat staan.

Wat met de naar schatting 100.000 von Willebrandpatiënten in dit land ? In het geval Octostim neusspray zal gebruikt worden door von Willebrand-patiënten die heden géén concentraten toegediend krijgen bvb omdat de gingivale bloeding te weinig is of omdat de epistaxis onder controle komt met tamponnade, kan gebruik van Octostim neusspray een (onbecijferde) meerkost geven. Een vergoedingsaanvraag beperken tot de centra die ervaren zijn met behandeling van hemofilie/von Willebrandziekte is een mogelijke financiële voorzorg. Een tweede financiële voorzorg is de vergoeding van Octostim neusspray beperken tot die patiënten die reeds concentraten stollingsfactor VIII/vWF in het verleden toegediend kregen.

Antifibrinolytica. Het co-gebruik van Exacyl is geen meerkost, aangezien Exacyl heden al gebruikt en vergoed wordt door von Willebrand-patiënten die bvb menoragie of gingivale bloeding hebben.

4.5 Verhouding tussen de kosten voor de verzekering en de therapeutische waarde

Octostim neusspray als *vervanging* van duurdere stollingsconcentraten is besparend voor het RIZIV.

Octostim neusspray als *toevoeging* aan duurdere stollingsconcentraten is een meerkost voor het RIZIV. Octostim neusspray als *nieuwe* behandeling bij patiënten die nooit stollingsfactoren zouden krijgen voor hun mineure bloeding, is eveneens een meerkost voor het RIZIV.