

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 17. januar 2024

ID2019_111: Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering av Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 15.12.2023¹ samt godkjent SPC for Fintepla.

Fintepla er et legemiddel til behandling av pasienter med DS. Det er ikke helt kjent hvordan fenfluramin virker, men det antas å virke ved å øke mengden av signalstoffet serotonin i hjernen. Dette kan bidra til å redusere antall krampeanfall.

DS er en sjelden, genetisk sykdom som kjennetegnes av alvorlig epilepsi og tilleggsvansker. Sykdommen starter vanligvis i løpet av barnets første leveår med langvarige krampeanfall utløst av feber. Pasienter med DS lever kortere og har en dårligere livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen i Norge. De fleste vil ha en utviklingshemming i voksen alder og et livslangt behov for omsorgstjenester.

I dag behandles de pasientene med DS som er aktuelle for behandling med fenfluramin, med cannabidiol (Epidyolex). Epidyolex er derfor komparator i metodevurderingen til DMP. Epidyolex ble innført til behandling av DS den 17.01.2022, med følgende start- og stoppkriterier:

1. *Cannabidiol (Epidyolex) innføres som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre.*
2. *Behandling med cannabidiol skal bare iverksettes av nevrolog/barnelege med erfaring i behandling av pasienter med Lennox-Gastaut syndrom og Dravet syndrom.*
3. *Behandlingen skal gjennomføres i tråd med følgende start/stoppkriterier:*
 - a. *Cannabidiol skal gis som tilleggsbehandling sammen med klobazam ved terapiresistent epilepsi til pasienter med Lennox-Gastaut syndrom eller Dravet syndrom fra 2 års alder*

¹ Rapporten ble oppdatert med vedlegg 3 (kostnadssammenligning) 08.01.2024.



som har forsøkt minst 2 adekvate epilepsilegemidler i terapeutisk dosering uten å oppnå anfallsfrihet.

- b. Før oppstart av behandling med cannabidiol skal anfallstype og anfallsfrekvens registreres i 4 uker. Pasienten skal ha 4 eller flere konvulsive anfall (toniske, kloniske, tonsisk-kloniske og atoniske) i løpet av denne 4 ukers perioden.*
- c. Før oppstart av behandling med cannabidiol skal følgende undersøkelse gjennomføres:*
 - i. Klinisk undersøkelse: Somatisk og nevrologisk*
 - ii. Vekt og høyde (barn i vekst)*
 - iii. Blodprøver: Hematologi, ASAT/ALAT, gamma-GT (hos voksne), albumin, bilirubin, kreatinin, natrium, kalium, kalsium*
 - iv. Serumnivåer av annen behandling*
 - v. Ved høy klobazam/desmetyl klobazam-konsentrasjon før start må dosereduksjon ved oppstart vurderes og må følges. Evt. ta CYP2C19-genotyping for test om poor/rapid metabolizer*
 - vi. EEG siste 6 måneder*
 - vii. EKG anbefales hos voksne (fra 18 år)*
 - viii. Screening av bivirkninger*
- 4. Anfallskalender skal føres i hele behandlingsperioden.*
- 5. Det skal gjennomføres en evaluering med hensyn på anfallsfrekvens og bivirkninger samt blodprøver som inkluderer serumnivåer av alle medikamenter og biokjemiske analyser av pasientene etter 1 måned, 3 måneder og 6 måneder. Eventuelt tettere oppfølging ved behov.*
- 6. Behandlingen skal avsluttes:*
 - a. dersom pasienten ikke har oppnådd minst 30 % reduksjon i konvulsive anfall etter 6 måneders behandling sammenlignet med anfallsfrekvensen i registrert periode før oppstart av behandlingen.*
 - b. ved betydelige tegn til leverpåvirkning (transaminasenivåer >3x og bilirubin >2x referanseverdier) og symptomer.*
- 7. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.*
- 8. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.02.2022, da prisen kan gjelde fra denne datoen.*

De medisinske fagekspertene som har gitt innspill til DMP i forbindelse med metodevurderingen har vurdert at tilsvarende start- og stoppkriterier som er innført for behandling med cannabidiol også vil være relevante for behandling med fenfluramin.

Fintepla har også godkjent indikasjon for Lennox-Gastaut syndrom (LGS), og metodevurdering pågår (ID2022_068).



Pristilbud

UCB Pharma har 11.01.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
419591	Fintepla mikstur, 2,2 mg/ml, flaske 120 ml, 1 stk.	23 290,00 NOK	
42540	Fintepla mikstur, 2,2 mg/ml, flaske 360 ml, 1 stk.	69 749,90 NOK	

Legemiddelkostnadene for behandling med fenfluramin er avhengig av vekt og eventuell tilleggsbehandling med stiripentol. I metodevurderingen differensierer DMP mellom kroppsvekt for pasienter under og over 18 år, der det antas en gjennomsnittsvikt på henholdsvis 33 kg og 80 kg. Dette gir følgende legemiddelkostnader for vedlikeholdsbehandling med Fintepla, med dosering i henhold til SPC²:

Pasientgruppe	Maks AUP inkl. mva.		RHF-AUP inkl. mva.	
	Årskostnad	Månedskostnad	Årskostnad	Månedskostnad
Under 18 år u/stiripentol	743 824 NOK	61 985 NOK		
Under 18 år m/stiripentol	425 043 NOK	35 420 NOK		
Over 18 år u/stiripentol	837 205 NOK	69 767 NOK		
Over 18 år m/stiripentol	547 403 NOK	45 617 NOK		

Eventuell tilleggsbehandling med stiripentol medfører en årskostnad på 101 551 NOK for pasienter under 18 år og 246 184 for pasienter over 18 år med maks AUP inkl mva³.

Kostnadseffektivitet

I metodevurderingen skriver DMP følgende om den helseøkonomiske analysen: «*Legemiddelverket vurderer at det er knyttet stor usikkerhet til flere sentrale parametere og antagelser i UCB sin innsendte helseøkonomiske analyse, og at modellen er unødig komplisert og lite transparent. Legemiddelverket presenterer derfor ikke en egen hovedanalyse i denne metodevurderingen, men ulike scenarioanalyser der vi har endret noen av antagelsene til UCB som vi mener er urimelige. Modellen med input og antagelser er derfor ikke fullstendig validert og vil ikke automatisk kunne godtas i andre metodevurderinger.*»

Den helseøkonomiske analysen angir et intervall på kostnad per QALY som vist under.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	5-55 millioner NOK/QALY
Avtalepris mottatt 11.01.2024 uten mva.	

DMP skriver også at kostnad per QALY blir vesentlig høyere dersom man legger til grunn samme dosering med cannabidiol i den helseøkonomiske analysen, som det som ble lagt til grunn i de indirekte sammenligningene som belyser relativ effekt.

I DMP sitt grunnsenario er det beregnet en helsegevinst for behandling med fenfluramin

² Dosering under 18 år: uten stiripentol 0,7 mg/kg/døgn, med stiripentol 0,4 mg/kg/døgn. Dosering over 18 år: uten stiripentol 26 mg, med stiripentol 17 mg. For enkelhetsskyld er beregningene de to første ukene utelatt.

³ Det foreligger avtalepriser på noen pakninger med stiripentol



sammenlignet med cannabidiol på 0,04 QALY (tilsvarende om lag 15 «gode dager») i et livstidsperspektiv.

UCB har beregnet alvorlighetsgraden for den aktuelle pasientpopulasjonen til et absolutt prognosetap på ca. 43 QALY. Beregningene er ikke validert av DMP.

I metodevurderingen skriver DMP: «Legemiddelverket vurderer at den kliniske dokumentasjonen og helseøkonomiske modellen som UCB har levert er av lav kvalitet. Resultatene fra Legemiddelverkets scenarioanalyser viser en svært beskjeden og usikker mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol. Prioriteringskriteriene kan være oppfylt dersom legemiddelkostnaden for fenfluramin er på omtrent samme nivå som for cannabidiol.»

På bakgrunn av dette har DMP, i tillegg til å vurdere og presentere resultater fra en kostnad-per-QALY analyse, også utarbeidet en kostnadssammenligning som sammenligner legemiddelkostnader for Fintepla og Epidyolex ved behandling av Dravets syndrom⁴. I kostnadssammenligningen er det lagt til grunn de samme forutsetningene som i kostnad-per-QALY analysen. Resultatene er vist under, med antagelser om aldersfordeling tilsvarende som i DMP sitt grunnscenario og som i en supplerende scenarioanalyse.

Legemiddelkostnad per år i grunnscenario (97 % av pasientene under 18 år):

Legemiddel	Årskostnad maks AUP eks mva	Årskostnad RHF AUP eks mva
Fintepla	435 044 NOK	
Epidyolex 10 mg/kg/døgn	151 061 NOK	
Epidyolex 12 mg/kg/døgn	180 598 NOK	
Epidyolex 15 mg/kg/døgn	224 905 NOK	

Legemiddelkostnad per år scenarioanalyse (55 % av pasientene under 18 år):

Legemiddel	Årskostnad maks AUP eks mva	Årskostnad RHF AUP eks mva
Fintepla	520 493 NOK	
Epidyolex 10 mg/kg/døgn	242 235 NOK	
Epidyolex 12 mg/kg/døgn	289 951 NOK	
Epidyolex 15 mg/kg/døgn	361 526 NOK	

Om kostnadssammenligningen skriver DMP at doseringsanbefalinger for både fenfluramin og cannabidiol er basert på pasientens kroppsvekt, og at de beregnede legemiddelkostnadene og kostnadssammenligningen derfor er svært avhengig av antagelser om pasientvekt og fordelingen av pasientpopulasjonen per aldersgruppe. Videre skriver DMP at disse forholdene kan variere over tid i den norske populasjonen, og at dette bidrar til usikkerhet i kostnadssammenligningen.

⁴ Vedlegg 3 i metodevurderingen.



Budsjettkonsekvenser

I budsjettberegningene har DMP lagt til grunn et pasientestimat på 40 pasienter årlig, hvorav 20 er yngre (<18 år) og 20 er voksne (≥18 år). Det antas i analysen at alle 40 pasientene endrer behandling fra cannabidiol til fenfluramin dersom Fintepla innføres. I tillegg antas det at 47% av de som behandles med fenfluramin behandles i kombinasjon med stiripentol. Dette gir følgende budsjettkonsekvenser:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 6,7 millioner NOK
Avtalepris mottatt 11.02.2024 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom behandling med fenfluramin får en positiv beslutning i Beslutningsforum 12. februar 2024, kan legemidlet tas i bruk fra 15. mars 2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av fenfluramin (Fintepla) i andre land

Sverige: ingen tilgjengelig informasjon

Danmark: innført mars 2022 med start- og stoppkriterier.

«Medisinrådet anbefaler fenfluramin som tillægsbehandling til pasienter med Dravet syndrom, der får standardbehandling med clobazam og/eller valproat, og som enten behandles eller tidligere har vært i behandling med stiripentol. Behandlingen med fenfluramin skal igangsættes, mens patienten er i alderen 2 til 18 år.»

«Medisinrådets opstarts- og stoppkriterier for fenfluramin til behandling af Dravet syndrom: Fenfluramin kan tilbydes til pasienter i alderen 2-18 år, som oplever mindst 4 månedlige konvulsive anfald.

Ved opstart af behandling:

- Forud for opstart af behandling bør anfaldsfrekvensen monitoreres i mindst 3 måneder. Anfaldsopgørelsen skal inkludere konvulsive anfald med observerbare motoriske komponenter defineret som følgende anfaldstyper: hemikloniske, toniske, kloniske, toniskatoniske, generaliserede toniskloniske anfald og fokale anfald med tydelige motoriske tegn.
- Risikoen for bivirkninger såsom vægttab og hjerteklapanomalier skal overvejes, særligt ved samtidig behandling med andre antiepileptiske lægemidler, der har lignende bivirkninger.
- For pasienter i behandling med andre lægemidler skal potentielle interaksjoner med fenfluramin medtages i vurderingen af sikkerhed.

Monitorering og seponering af behandling:

- Efter opstart af behandling skal anfaldsfrekvensen monitoreres i 3-6 måneder. Hvis patienten efter denne monitoringsperiode ikke har opnået betydende klinisk respons, defineret som min. 30 % reduktion i frekvensen af konvulsive anfald, bør behandlingen seponeres.
- Effekten og bivirkninger ved behandlingen skal monitoreres tæt, og som minimum foretages



opfølging én gang årligt. Derudover skal patienter løbende have foretaget ekkokardiogram som angivet i produktresuméet for fenfluramin.»

Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/f/fenfluramin-fintepla-epilepsi>

Skottland (SMC): innført september 2023 med begrensninger.

«fenfluramine (Fintepla®) is accepted for restricted use within NHSScotland. SMC restriction: as add-on therapy for treating seizures associated with Dravet syndrome where seizures have not been controlled in people aged 2 years and older after trying two or more anti-seizure medicines.»

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/fenfluramine-fintepla-full-smc2569/>

England (NICE/NHS): innført juli 2022 med begrensninger.

«Fenfluramine is recommended as an add-on to other antiseizure medicines for treating seizures associated with Dravet syndrome in people aged 2 years and older, only if:

- seizures have not been controlled after trying 2 or more antiseizure medicines
- the frequency of convulsive seizures is checked every 6 months, and fenfluramine is stopped if it has not fallen by at least 30% compared with the 6 months before starting treatment
- the company provides fenfluramine according to the commercial arrangement.»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta808>

Oppsummering

I metodevurderingen fra DMP står det: «Legemiddelverket vurderer at den kliniske dokumentasjonen og helseøkonomiske modellen som UCB har levert er av lav kvalitet. Resultatene fra Legemiddelverkets scenarioanalyser viser en svært beskjeden og usikker mereeffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol. Prioriteringskriteriene kan være oppfylt dersom legemiddelkostnaden for fenfluramin er på omtrent samme nivå som for cannabidiol.»

Når man legger til grunn rabatterte priser for relevante legemidler, viser kostnadssammenligningen at de årlige legemiddelkostnadene for behandling med Fintepla er [REDACTED] enn de årlige legemiddelkostnadene for behandling med Epidyolex.

Den helseøkonomiske analysen viser også at kostnad-per-QALY for behandling med Fintepla, sammenlignet med behandling med Epidyolex, er [REDACTED] det som anses å være kostnadseffektiv behandling.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	24.11.2023	Endelig metodevurderingsrapport mottatt 09.01.2024.
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	24.11.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	11.01.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	17.01.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	55 dager hvorav 49 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemidelfirma, og hvorav 47 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager.	