

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: 06. mars 2024

ID2019_111: Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år – Prisnotat 3

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering av Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 15.12.2023¹, godkjent SPC samt tidligere prisnotat fra Sykehusinnkjøp datert 17.01.2024 og 29.02.2024.

Det vises også til en ny vurdering fra DMP av 5. mars 2024, vedrørende bruk av andre antiepileptika som tilleggsbehandling til fenfluramin (Fintepla) og cannabidiol (Epidyolex). DMP har vurdert at det per i dag ikke er tilstrekkelige data fra norsk klinisk praksis på om bruken av samtidige antiepileptika vil være forskjellig mellom fenfluramin og cannabidiol. DMP foreslår derfor at det i kostnadssammenligningen mellom fenfluramin og cannabidiol ikke tas hensyn til kostnader for tilleggsbehandling med andre antiepileptika. På bakgrunn av denne vurderingen er kostnadssammenligningene av fenfluramin mot cannabidiol oppdatert i forhold til tidligere kostnadssammenligninger ved at kostnadene for tilleggsbehandling med stiripentol og klobazam er utelatt i analysene.

Det vises også til følgende beslutning i Beslutningsforum:

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (12.02.2024)

1. *Fenfluramin (Fintepla) innføres ikke til behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom (DS) som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.*
2. *Det er ønskelig å ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men leverandøren har valgt en pris som er altfor høy i forhold til dokumentert klinisk nytte.*
3. *Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.*

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



I dag behandles pasienter 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 terapieresistent epilepsi til pasienter med Lennox-Gastaut syndrom eller Dravet syndrom fra 2 års alder 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>2xreferanseverdier) 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).

Basert på et nytt pristilbud fra UCB og en ny vurdering av tilleggsbehandling med andre antiepileptika har Sykehusinnkjøp skrevet et oppdatert prisnotat. Øvrige vurderinger som er beskrevet i tidligere prisnotat er fortsatt gjeldende.

Pristilbud

UCB Pharma har 22.02.2024 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	
042540	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 gjennomsnittsvekt 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 tilsvarer en årskostnad på 101 551 NOK for pasienter under 18 år og 246 184 for pasienter over 18 år med maks AUP inkl mva³.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2019_111):

Prisnotat	Datert	Pasientgruppe	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
1	17.01.2024	Under 18 år u/stiripentol		
		Under 18 år m/stiripentol		
		Over 18 år u/stiripentol		
		Over 18 år m/stiripentol		
2, 3 (dette)	29.02.2024, 06.03.2024	Under 18 år u/stiripentol		
		Under 18 år m/stiripentol		
		Over 18 år u/stiripentol		
		Over 18 år m/stiripentol		

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 [REDACTED]



Pris per pakning i pristilbudet fra 17.01.2024 var følgende:

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	
042540	Fintepla mikstur, 2,2 mg/ml, flaske 360 ml, 1 stk.	69 749,90 NOK	

Kostnadseffektivitet

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 22.02.2024 uten mva.	

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 forhold til tidligere prisnotat, er kostnadssammenligningen oppdatert på bakgrunn av ny vurdering fra DMP vedrørende samtidig bruk av andre antiepileptika. I den oppdaterte analysen er legemiddelkostnader ved behandling med stiripentol og klobazam utelatt. I den oppdaterte analysen er også årskostnadene for Fintepla oppdatert med pristilbudet av 22.02.2024. Øvrige forutsetninger i kostnadssammenligningen er uendret, og i tråd med forutsetningene som lå til grunn for kostnad-per-QALY analysen.

Oppdaterte resultater fra kostnadssammenligningene er vist i tabellene under.

Tabell 1: Legemiddelkostnad per år i grunnsenario (97 % av pasientene under 18 år):

Legemiddel	Årskostnad maks AUP eks mva	Årskostnad RHF AUP eks mva
Fintepla	398 411 NOK	
Epidyolex 10 mg/kg/døgn	147 688 NOK	
Epidyolex 12 mg/kg/døgn	177 225 NOK	
Epidyolex 15 mg/kg/døgn	221 531 NOK	

Tabell 2: Legemiddelkostnad per år scenarioanalyse (55 % av pasientene under 18 år):

Legemiddel	Årskostnad maks AUP eks mva	Årskostnad RHF AUP eks mva
Fintepla	460 425 NOK	
Epidyolex 10 mg/kg/døgn	238 583 NOK	
Epidyolex 12 mg/kg/døgn	286 300 NOK	
Epidyolex 15 mg/kg/døgn	357 875 NOK	

⁴ Vedlegg 3 i metodevurderingen.



Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet følgende budsjettkonsekvenser:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 6,7 millioner NOK
Avtalepris mottatt 22.02.2024 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom behandling med fenfluramin får en positiv beslutning i Beslutningsforum 18. mars 2024, kan legemidlet tas i bruk fra 15. april 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 pasienten 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 interaktioner med fenfluramin medtages i vurderingen af sikkerhed.

Monitorering og seponering af behandling:

- Efter opstart af behandling skal anfaldsfrekvensen monitoreres i 3-6 måneder. Hvis pasienten 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 opfølgning én gang årligt. Derudover skal pasienter 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 at *prioriteringskriteriene kan være oppfylt dersom legemiddelkostnaden for fenfluramin er på omtrent samme nivå som for cannabidiol.*

Når man legger til grunn nytt pristilbud fra UCB og oppdatert kostnadssammenligning, hvor kostnader ved samtidig bruk av andre antiepileptika er utelatt, blir resultatene av kostnadssammenligningen av fenfluramin vs cannabidiol som vist i tabell 1 og tabell 2.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	N/A	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	12.02.2024	Dato for nei-beslutning i Beslutningsforum
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	22.02.2024	Ny vurdering av DMP vedrørende tilleggsbehandling med andre antiepileptika mottatt 05.03.2023.
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	06.03.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	24 dager hvorav 11 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 5 dager i påvente av endelig vurdering av DMP. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager.	