

Saksnummer: 101-22. Vedlegg 2

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending. **Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):**
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av):

Opplysninger om forlagsstiller

| | |
|---------------------------------------|---|
| Navn/kontaktperson | Karolina Minda |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass | Takeda Norge AS |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon) | Karolina.minda@takeda.com / 95365787 |
| Dato for innsending av forslag | 13.12.2021 |

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Takhzyro (lanadelumab) for routine prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE) (ID2018_093) – restricted reimbursement

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Takeda asks the members of Bestilleforum to recommend that Beslutningsforum considers a reimbursement of Takhzyro with restrictions (see Takeda's offer sent separately). Takeda propose following restrictions:

1. Patients with HAE, aged 12 years or older, who have **failed at least 1 prophylaxis treatment or are not eligible for currently approved alternatives.**
2. Patients should have at least 1 attack per week at onset.
3. Treatment should be evaluated after 3 months, and terminated if the number of attacks has not been reduced by 50%.

Takeda's proposal reflects the results of the HAE tender and reimbursement conditions applied to Orladeyo.

It should be noted that **had Takhzyro been approved in June 2021, the health system could have saved at least 6 million NOK in the last 6 months vs currently used prophylaxis** (Ref: Reseptregisteret).

3. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Takhzyro is currently **the only long-term prophylaxis drug for HAE with long term** efficacy and safety data (average 30 months). Based on the results of the OLE study, after nearly 3 years of treatment, Takhzyro remained highly effective in reducing HAE attacks, including attacks requiring acute treatment, moderate/severe attacks, and high-morbidity attacks and was generally well tolerated.

Expected budgeted consequences

According to its SPC, **Takhzyro's dosing can be reduced** from 300mg every 2 weeks to every 4 weeks in patients who are stably attack free on treatment, especially in patients with low weight. This has **direct impact on reducing treatment costs**. Today, there is increasing evidence of this practice from markets where Takhzyro has been available for the sufficient length of time and Takeda has shared the most complete dataset available with LIS in April 2021 – it has been included in the *Prisnotat* and summarized below.

The results show that the dosing (injection) interval of Takhzyro can be extended in most patients. At the time of data analysis, **nearly 80% of patients were treated every 4th week or less frequently**. This is **the first study to show that increase in dosing interval of Takhzyro can minimize the treatment burden without a negative impact on efficacy**.

With our price offer and using the dosing regimen results from Germany, a weighted-average cost of Takhzyro in Norway would be **much lower than the cost of Cinryze 1000IU**.

Compared to current yearly HAE drug spending (Reseptregisteret data from 2017-2020) for 15 patients with highest drug consumption, introducing Takhzyro **will result in budget savings of tens of millions NOK per year** at dosing intervals of every second week; with less frequent dosing, the potential savings will be even greater.

4. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger. For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet», inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.*

Takhzyro for treating patients with HAE, aged 12 years or older, who have **failed at least 1 prophylaxis treatment or are not eligible for currently approved alternatives.**

The proposed population is based on the evidence showing that efficacy of Takhzyro (reduction of number of attacks and duration of attack-free period) is observed irrespective of prior long term prophylaxis use or severity of disease.

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

5. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Currently 4 medications have marketing authorization for long term prophylactic treatment for HAE, all with different modes of administrations: Cinryze (intravenous), Orladeyo (oral), Berinert (subcutaneous) and Takhzyro (subcutaneous).

Only two of them are reimbursed (Cinryze IV and Orladeyo), and only one (Orladeyo) is in the national HAE tender (LIS 2099a) – this means that in practice Norwegian clinicians and patients have only one treatment option available - Orladeyo. The relative efficacy and safety of Orladeyo has never been assessed, and no incremental clinical benefit proven versus alternative treatments.

Takeda is very concerned that **the current reimbursement and tender results severely limit effective prophylaxis options available in Norway compared to the other Nordic countries and beyond.**

The benefit of Takhzyro was acknowledged by NoMA, but the size of the incremental benefit could not be formally determined because of lack of sufficient data for the **comparator** - Cinryze. Note that the data for Cinryze considered not sufficient in 2019, was acceptable for NoMA back in 2012 for the same indication (metodevurdering 2012/03929-19)

- | 6. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En ny og innovativ metode | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En sammenligning mellom flere metoder | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Er metoden tatt i bruk? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Self administered injections every second week or less frequently.

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

- Legemiddel
- Medisinsk utstyr som er CE-merket*

*Angi klassifisering og bruksområde:

- Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket
- Prosedyre
- Screening
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten
- Annet (beskriv)

8. Finansieringsansvar Ja Nei
- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?
 - Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Eventuelle kommentarer:

Important: Takeda is not asking for a new HTA – the complete data package was submitted and reviewed by NoMA during the original HTA and redoing it wouldn't add any new information and insights.

However, **there is a clear unmet need for prophylaxis treatments**, as explained in our proposal (separate attachment)– the tender reduces options available to Norwegian HAE patients and incremental effectiveness of the 1L treatment (Orladeyo) has not been assessed. Our proposal for use of Takhzyro after min 1 prophylaxis treatment would offer and effective options at an actual cost that is lower than Cinryze 1000IU and we therefore ask that it be considered in that context by Bestilleforum and Beslutningsforum.

Compared to current yearly HAE drug spending (Reseptregisteret data from 2017-2020) introducing Takhzyro **will result in significant budget savings.**

9. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei
-

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

11. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

The potential societal savings are great due to increase in the quality of life for patients and their relatives, the return to work and returned ability for active family and social life.

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etiske
- Juridiske

13. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

HAE is a severe rare hereditary disease with risk for death especially due to the risk of laryngeal attacks.

Forventet effekt

Risk benefit profile has been assessed through regulatory approval

Sikkerhet og bivirkninger

Risk benefit profile has been assessed through regulatory approval

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Approximately 10 patients

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

In addition to drug saving budgets the potential reduction in hospital stays, consulting with specialists etc

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

1. B Buttgereit T, Vera C, Weller K, Gutsche A, Grekowitz EM, Aykanat S, Wahn V, Krüger R, Maurer M, Magerl M, Lanadelumab efficacy, safety, and injection interval extension in HAE - a real life study, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* (2021)
2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34287942/>

15. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Takeda AS

16. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

Yes, 01.12.2020

17. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

The required price parity for Takhzyro to Cinryze 1000IU, an IV treatment approved in 2012, would mean a 65% reduction in price for a new innovative treatment with a benefit not only in efficacy and safety, but also easy administration for patients. The average discount LIS has achieved per October 2021 for new drugs is 49%, which is significantly below the expectation authorities have to the Takhzyro discount.

The choice of Cinryze 1000IU twice a week dosage regimen as a sole price comparator does not reflect Norwegian clinical practice for prophylactic treatment where C1-inhibitors are often updosed. This was confirmed by Norwegian clinicians, recognized by NoMA in their assessment, and supported by the real world data from Reseptregisteret.

Until today (2021) the following offers have been made by Takeda and rejected by Norwegian authorities:

- Price lowest in Europe
- Alternative price agreement
- Real world data from Reseptregisteret on actual spending on HAE in Norway
- Reimbursement restrictions to specific patient population

Takeda is concerned that neither efficacy and safety data; real world data from Prescription Registry or feedback from main Norwegian and international clinical experts have been taken into consideration by authorities when the reimbursement decision was made.

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt

oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Takeda is a marketing authorization holder for Takhzyro.