

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (**Må krysses av**):



1 Kontaktopplysninger	
Dato:	2024-06-11
Leverandør:	AstraZeneca AS
Navn:	Ming Yu
Stilling:	Market Access Manager
Telefon:	40047694
E-post:	ming.yu3@astrazeneca.com
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	N/A
Telefon/e-post	N/A

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	Nei
Handelsnavn	Fasenra
Generisk navn (virkestoff(er))	Benralizumab

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	AstraZeneca AS
ATC-kode	R03DX10
Administrasjonsform	Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigylt penn og sprøyte
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	Benralizumab er et monoklonalt antistoff som bindes spesifikt til alfa-subenheten på interleukin-5-reseptoren (IL-5R α). IL-5R α er spesifikt uttrykt på overflaten av eosinofiler og basofiler. Fraværet av fukose på Fc-domenet av benralizumab gir høy affinitet for Fc γ RIII-reseptorer på immuneffektorceller, slik som naturlige drepeceller. Dette gir apoptose av eosinofiler og basofiler via økt antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet, og redusert eosinofil inflammasjon.
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	Tilleggsbehandling hos pasienter med relapserende-remitterende eller refraktær eosinofil granulomatose med polyangiit (EGPA) (nøyaktig ordlyd ikke avklart på nåværende tidspunkt)

3 Historikk

Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	ID2018_011 Behandling av alvorlig eosinofil astma
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	ID2021_015 – Det er bestilt en metodevurdering men firma har ikke levert dokumentasjon

4 Forventet tidslinje

Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	EMA/H/C/004433/II/0052
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	September 2024
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	November 2024
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	Q4 2024

5 Diagnostikk og ressursbruk

Fyll inn der det er relevant

Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	En eventuell innføring av benralizumab vil ikke medføre nye diagnostiske tester da analyse av biomarkører allerede er etablert i praksis i dag. Diagnosen stilles på bakgrunn av
---	--

	sykehistorien og legeundersøkelse. Blodprøver støtter opp under diagnosen og det vil som regel bli tatt røntgenbilder av lungene. Ofte vil det være aktuelt å ta en vevsprøve som undersøkes i mikroskop for å avklare grad av inflammasjon og organaffeksjon.
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	Laboratorieprøver bør vise vesentlig eosinofili, ofte økt SR og CRP, ANCA positivitet og RF pos i mange tilfeller.
<i>Henvis til publikasjoner</i>	Utredning, behandling og oppfølging av ANCA assosierte vaskulitter. Metodebok.no . sist oppdatert 30.05.2024

Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	Diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	Infrastrukturen er godt etablert i offentlig helsetjeneste
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsiering, annen prøvetaking, prøveprosessering m.m.</i>	Se punkter over – prøvetaking er sammensatt og kan omfatte flere ulike typer prøver. En eventuell innføring av benralizumab vil ikke medføre nye diagnostiske tester da dette allerede er etablert i praksis i dag.
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	N/A
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	N/A
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	N/A

6 Sykdommen og eksisterende behandling

Sykdomsbeskrivelse <i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombylde, eventuelt inkl. referanser</i>	EGPA er en sjelden systemisk, nekrotiserende vaskulitt med affeksjon av flere organsystemer. Etiologien er ukjent. Tre forskjellige kliniskpatologiske syndromer er identifisert og omfatter samlet de vanligste undergruppene som påvirker små og mellomstore arterier: eosinofil granulomatose med polyangitt (EGPA), granulomatose med polyangitt (GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA), hvorav EGPA er den sjeldneste formen av disse. Sykdommen er svært heterogen og varierer i alvorlighet. Nesten alle pasientene har astma og om lag halvparten oppfyller kriteriene for alvorlig astma (https://apfed.org/about-ead/eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis/ , https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27587545/). 60 % av pasientene har nevrologiske utfall. Hvis det er affeksjon av myokard og/eller gastrointestinaltractus, er prognosen ofte dårligere (https://vaskulitt.no/churg-strauss-vaskulitt-gpe/).
Fagområde <i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i>	Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer; Immunologiske sykdommer; Lunge- og luftveissykdommer;

<p>Kreftområde <i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i></p>	<p>* Ingen Kreftsykdom</p>
<p>Dagens behandling <i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i></p>	<p>Norske retningslinjer (https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=KdSBTSCg) henviser til internasjonale behandlingsanbefalinger for ANCA-assosierte vaskulitter. For å vurdere behandlingsstrategi må man vurdere alvorlighetsgrad av EGPA og sykdomsaktiviteten. Behandling er først og fremst gitt som medikamenter hvor antiinflammatoriske og immundempende effekter tilsiktes – og kan bestå av kortikosteroider, cyklofosamid, rituximab, metotrexat eller azathioprin. I følge kliniske eksperter som AstraZeneca har snakket med så får en del pasienter biologisk behandling med mepolizumab (Nucala) som både induksjonsbehandling men også vedlikeholdbehandling, særlig hos pasienter som ikke oppnår god nok sykdomskontroll på andre eksisterende behandlingstilbud, jf. retningslinjene. Mepolizumab er godkjent som tilleggsbehandling hos pasienter ≥6 år med relapserende-remitterende eller refraktær EGPA, men er ikke blitt metodevurdert for denne indikasjonen.</p>

<p>Prognose</p> <p><i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i></p>	<p>Ubehandlet gir EGPA høy morbiditet og mortalitet, som ved andre vaskulitter. Prognosen varierer avhengig av hvor tidlig man oppdager og får sykdommen under kontroll, og hvilke organer som affiseres. Det er sparsomt med overlevelsesdata for EGPA-pasienter, men en nylig japansk studie som inkluderte 188 pasienter viste en 5-år overlevelse på 89,6% år og en 5 år relapse-fri overlevelse på 64%. (Saku A, Furuta S, Hiraguri M, Ikeda K, Kobayashi Y, Kagami SI, et al. Longterm Outcomes of 188 Japanese Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. J Rheumatol. 2018;45(8):1159-66)</p>
<p>Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen</p>	<p>Det forventes at benralizumab vil bli likestilt med mepolizumab i behandlingsalgoritmen. Disse legemidlene inngår også i Alvorlig astma-anbudet som forvaltes av Sykehusinnkjøp.</p>
<p>Pasientgrunnlag</p> <p><i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.</i></p> <p><i>Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i></p> <p><i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i></p>	<p>EGPA defineres som en sjelden sykdom og utgjør ca. 10% av de systemiske vaskulitt-sykdommene. Forekomsten er rapportert til å ligge på 1-3 tilfeller per million i den generelle befolkningen, som tilsvarer 5-16 nye tilfeller i Norge hvert år. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8144070/). Dette samsvarer med tilbakemeldingene vi har fått fra klinikere i landet.</p> <p>Ifølge 2022 årsrapporten fra Norsk vaskulittregister (NorVas) er det 92 pasienter i Norge som er registrert med EGPA og får oppfølging for tilstanden (www.unn.no/4a4f78/siteassets/documents/kvalitetsregistre/norsk-vaskulittregister-og-biobank/arsrapporter/arsrapport-2022-norvas.pdf).</p> <p>Biologisk behandling av pasienter med EGPA er etablert i klinisk praksis, men det finnes ikke tall på hvor mange som mottar dette. Det antas at om lag halvparten av pasientene har tilgang til biologisk behandling da de oppfyller kriteriene for alvorlig astma. For de resterende EGPA-pasientene uten alvorlig astma, vil en mindre andel kunne være aktuelle for mepolizumab, se behandlingsretningslinjene som beskrevet i metodebok.no. Tilbakemelding fra norsk kliniker et at mepolizumab brukes til behandling av EGPA på Revmatologisk avdeling ved Rikshospitalet.</p>

7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?

<p>Er det eksisterende anbud på terapiområdet?</p>	<p>Det foreligger anbud på alvorlig astma, hvor benralizumab inngår i rangeringen. Om lag halvparten av EGPA-pasientene har også alvorlig astma og får tilgang til biologisk behandling</p>
--	---

	gjennom astmaanbudet.
Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?	MANDARA-studien viste at benralizumab hadde minst like god effekt og sikkerhet som mepolizumab for induksjon av remisjon hos pasienter med residiverende eller refraktær EGPA.
Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?	AstraZeneca vurderer at benralizumab og mepolizumab er sammenlignbare.

8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier

	MANDARA	Studie 2	Studie 3
Studie ID <i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i>	MANDARA, NCT04157348		
Studietype og -design	En randomisert, dobbeltblindet, aktivt kontrollert studie		
Formål	52-ukers studie med en åpen utvidelse for å evaluere effekt og sikkerhet av benralizumab sammenlignet med mepolizumab ved behandling av eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA)		
Populasjon <i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i>	Voksne med relapserende eller refraktær EGPA som mottar standard støttebehandling		
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>	1x benralizumab subkutan injeksjon + 3x placebo til mepolizumab subkutane injeksjoner		
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>	3x mepolizumab subkutane injeksjoner + 1x placebo til benralizumab subkutan injeksjon		
Endepunkter <i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Andel pasienter som er i remisjon både uke 36 og 48 2. Antall pasienter i hver kategori av påløpt varighet av remisjon [Tidsramme: Opptil 52 uker] 3. Tid fra randomisering til første EGPA-tilbakefall [Tidsramme: Opptil 52 uker] 4. Gjennomsnittlig daglig 		

	prednisolon/prednison-dose i uke 48 til 52		
Relevante subgruppeanalyser <i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i>	Resultater er konsistente på tvers av pre-definerte subgrupper		
Oppfølgingstid <i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i>	52 uker		
Tidsperspektiv resultater <i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i>	Resultater foreligger		
Publikasjoner <i>Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon</i>	Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis, Michael E. Wechsler, New England Journal of Medicine, 2024.		

9 Igangsatte og planlagte studier	
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? <i>Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt</i>	Nei
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?	Det er pågående studier på benralizumab til hypereosinofilt syndrom (NATRON), nasale polypper (ORCHID) og KOLS (RESOLUTE).

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon <i>Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen</i>	
Type helseøkonomisk analyse <i>F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)</i>	<p>AstraZeneca mener det vil være hensiktsmessig med en kostnadsminimeringsanalyse eller forenklet metodevurdering (kort notat fra DMP) i dette tilfellet.</p> <p>Det foreligger en nylig publisert H2H studie mot mepolizumab. Studieresultatene viser at benralizumab har en sammenlignbar eller bedre effekt- og sikkerhetsprofil enn mepolizumab. I tillegg har benralizumab vist en større steroidsparende effekt, som kan være relevant i norsk klinisk praksis.</p> <p>Mepolizumab er allerede etablert behandling i norsk klinisk praksis, se tidligere punkt om dagens behandling og referanse til norske behandlingsretningslinjer.</p> <p>Videre er begge legemidlene allerede vurdert som kostnadseffektive som tillegg til vedlikeholdsbehandling hos voksne med alvorlig eosinofil astma, og inngår i samme anbud (Alvorlig astma).</p> <p>Anbefalt dosering iht. preparatomtalen for mepolizumab er tre ganger høyere ved EGPA enn ved alvorlig astma. For benralizumab, er doseringen ved EGPA kun to ganger høyere enn ved alvorlig astma.</p> <p>Disse momentene taler for at en kostnadsminimeringsanalyse eller forenklet metodevurdering er tilstrekkelig som beslutningsgrunnlag for Nye metoder.</p>
Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper. <i>Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.</i>	Mandara studiepopulasjon som beskrevet over

Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt? <i>(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)</i>	H2H MANDARA
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?	N/A
Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	<p>Siden benralizumab forventes likestilt med mepolizumab, forventes ingen endringer i pasientgrunnet.</p> <p>Når det gjelder budsjettvirkninger, deltar benralizumab og mepolizumab i samme anbud (Alvorlig astma), og nytt anbud har oppstart 1. sept. 2024. Vennligst ta kontakt med Sykehusinnkjøp for detaljer.</p> <p>I tillegg har benralizumab en mer fordelaktig doseringsplan for behandling av EGPA sammenlignet med mepolizumab. Mens mepolizumab må doseres tre ganger høyere for EGPA enn for alvorlig astma, trenger benralizumab kun dobbel dose for EGPA. Som en direkte konsekvens av dette, kan sykehusene forvente å spare penger de første årene hvis de velger å bruke benralizumab for EGPA-behandling.</p>

11 Aktuelt for FINOSE?

Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei) <i>Dersom nei, hvorfor ikke?</i>	Nei. Det er ikke hensiktsmessig med en CUA her. Videre kan det være variasjon i behandlingsalgoritmen på tvers av de nordiske landene.
---	--

12 Andre relevante opplysninger	
<i>Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.</i>	
<p>Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei</p> <p>Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?</p> <p><i>(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)</i></p>	<p>Michael Durheim – overlege, Lungeavdelingen, OUS-Rikshospitalet</p> <p>Bernt Bøgvald Aarli – overlege, Lungeavdelingen, Haukeland universitetssykehus</p>
<p>Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)?</p> <p>Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering.</p> <p>Informasjon og skjema: https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/</p>	Nei
Andre relevante opplysninger?	