

# 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	Trude Basso

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

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

**Dato:** 20. august 2024

## **ID2022\_100: Lanadelumab (Takhzyro) til rutinemessig forebygging av residiverende anfall av arvet angioødem (HAE) hos pasienter som er 12 år eller eldre – revurdering**

### **Bakgrunn**

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 25.06.2024 samt godkjent preparatomtale for Takhzyro. Metodevurderingen inneholder en kostnad per QALY-analyse der behandling med lanadelumab sammenlignes med berotralstat. Relativ effekt av lanadelumab sammenlignet med berotralstat er basert på en indirekte sammenligning av de placebokontrollerte studiene HELP-03 og APeX-2 som undersøkte effekten av henholdsvis lanadelumab og berotralstat.

Dette er en revurdering av metoden ID2018\_093, som ble besluttet ikke innført av Beslutningsforum 27.01.2020, 21.06.2021 og 25.10.2021. Lanadelumab ble i metodevurdering ID2018\_093 sammenlignet med datidens standardbehandling, en C1-hemmer. Berotralstat er dagens førstevalg som langtidsforebyggende behandling og dermed relevant komparator for foreliggende metodevurdering.

Godkjent indikasjon:

*Takhzyro er indisert for rutinemessig forebygging av residiverende anfall av arvet angioødem (HAE) hos pasienter som er 2 år eller eldre.*

Takhzyro er ikke indisert for behandling av akutte HAE-anfall. Ved tidspunkt for bestilling og innsendelse av dokumentasjon til DMP var indikasjonen begrenset til pasienter fra 12 år, og foreliggende metodevurdering omfatter derfor ikke barn under 12 år.

Det antas at mellom 50 og 60 pasienter med HAE i Norge har behov for langtidsforebyggende behandling. Behandlingen kan være livslang så lenge den virker og tåles av pasienten.

Godkjent dosering fra 12 år og oppover:



Anbefalt startdose er 300 mg hver 2. uke. Hos pasienter som ved behandling har vært stabile uten anfall, kan det vurderes å redusere dosen til 300 mg lanadelumab hver 4. uke, særlig hos pasienter som har lav vekt.

Hos pasienter med en kroppsvekt på under 40 kg kan det også vurderes å bruke en startdose på 150 mg lanadelumab hver 2. uke. Hos pasienter som ved behandling har vært stabile uten anfall, kan det vurderes å redusere dosen til 150 mg lanadelumab hver 4. uke.

150 mg formulering er ikke markedsført p.t.

DMP peker på flere parametere i analysen som har stor innvirkning på IKER, og som i betydelig grad er usikre. Dette inkluderer:

- doseringsintervallet for lanadelumab
- størrelse på behandlingseffekt på antall anfall for lanadelumab vs. berotralstat
- størrelse på behandlingseffekt på antall anfall for lanadelumab vs. C1-hemmere (påfølgende behandling)
- verdiene av nyttevekter
- dosering og relativ effekt av C1-hemmeren Cinryze som etterfølgende behandling
- varighet av et anfall

DMP har utført scenarionalyser for å belyse usikkerheten (se kapittel 4.1.3 i metodevurderingsrapporten).

DMP mener det er godt dokumentert at effekten av lanadelumab er større enn effekten av berotralstat, men er usikker på hvor mye bedre effekten er, samt om det er riktig å gjøre antagelser i et livstidsperspektiv basert på den dokumentasjonen som foreligger per i dag.

Alvorlighetsgraden (APT) er beregnet til 7,1 QALYs.

## Pristilbud

Takeda har 06.08.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
122129	Inj. oppløsning, ferdigfylt sprøyte 300 mg, 1 stk	177 375,30 NOK	
431017	Inj. oppløsning, 300 mg, 1 hgl	177 375,30 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 4 624 427 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 300 mg hver 2. uke i henhold til SPC. En viss andel av pasientene kan gå over til et lengre doseringsintervall jf. SPC. Årskostnadene for dosering hver 4. uke blir i så fall [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 2 312 214 NOK med maks AUP. Månedskostnaden for Takhzyro er tilsvarende [redacted] eller [redacted] RHF-AUP, avhengig av doseringsintervall.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2018\_093), men dette var basert på en annen metodevurdering der Cinryze (ikke berotralstat) ble vurdert som relevant komparator.



Prisnotat	Datert	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
1 (ID2018_093)	20.12.2019		
2 (ID2018_093)	04.06.2020 ^		
3 (ID2018_093)	27.05.2021		
4 (ID2018_093)	29.09.2021		
1 (dette) (ID2022_100)	06.08.2024	Q2W	
		Q4W	

^ Prisnotat datert 04.06.2020 ble ikke fremmet til Beslutningsforum (beslutning i Interregionalt fagdirektørmøte 21.09.2020)

Berotrastat (Orladeyo) ble 25.10.2021 innført til rutinemessig forebygging av HAE-anfall [redacted] med følgende begrensninger:

1. Berotrastat (Orladeyo) innføres til forebygging av angioødem anfall hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre, med tilbakevendende alvorlige anfall av arvet angioødem (HAE), som ikke tåler eller ikke beskyttes tilstrekkelig med annen forebyggende behandling, eller pasienter som ikke ivaretas tilfredsstillende med gjentatt akuttbehandling.
2. Følgende vilkår gjelder:
  - Pasienten skal ha minst 1 alvorlig anfall per uke ved oppstart
  - Behandlingen skal evalueres etter 3 måneder, og avsluttes dersom antall anfall ikke er redusert med 50 %.

### Kostnadseffektivitet

DMP har i metodevurderingen beregnet kostnad per QALY for lanadelumab sammenlignet med berotrastat som vist under.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	114 731 089 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 06.08.2024 uten mva.	[redacted]

Beregningene over (hovedanalysen) er basert på HELP-03 effektdata, der 44,4 % av pasientene står på lanadelumab dosert hver 4. uke etter 6 mnd og 61 % etter 12 mnd. Det er lagt til grunn at 100% av pasientene får Cinryze som etterfølgende behandling (0% får Berinert) i tråd med resultatene av siste anbudskonkurranse som hadde oppstart 01.02.2024.

I modellen er effekten av lanadelumab større enn berotrastat, men effektforskjellen er liten (0,15 QALYs), slik at selv svært små endringer av kostnader får svært stor innvirkning på IKER. [redacted]

[redacted]

Fremtidig fordeling av C1-hemmere er imidlertid usikker. DMP presenterer en scenarioanalyse med 80 % Berinert og 20 % Cinryze som representerer *dagens fordeling* av C1-hemmere. En dose på 1000

<sup>1</sup> [ID2021\\_048](#)



IE to ganger per uke brukes for Berinert i tråd med dosen for Cinryze i hovedanalysen og i tråd med angitt dosering i anbudet, mens i et annet scenario settes Berinert-dosen til 1500 IE i tråd med den antatt mest brukte doseringen i klinisk praksis (Scenario 10 i metodevurderingsrapporten):

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)	
	Cinryze og Berinert dosering 1000 IE x 2 per uke	Cinryze dosering 1000 IE x2 per uke og Berinert dosering 1500 IE x 2 per uke
Maks AUP uten mva.	85 034 962 NOK/QALY	111 535 061 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 06.08.2024 uten mva.		

### Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett det første året etter innføring (året som gir høyest budsjettpåvirkning):

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	48 millioner NOK
Avtalepris mottatt 06.08.2024 inkl. mva.	

### Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Takhzyro blir besluttet innført av Beslutningsforum til aktuell indikasjon i møte 23.09.2024, kan legemiddelet tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.02.2025.

### Informasjon om refusjon av lanadelumab (Takhzyro) i andre land

*Sverige:* 14.06.2024: Subventioneras endast för rutinmässig prevention av recidiverande anfall av arveligt angioödem (HAE) hos patienter med svår sjukdomsbild och minst fyra HAE-anfall i månaden<sup>2</sup>.

*Danmark* 22.01.2020: Medicinrådet anbefaler lanadelumab som mulig standardbehandling til forebyggende behandling af arveligt angioödem. Medicinrådet finder, at der er et rimeligt forhold mellem lægemidlets værdi og omkostningerne ved lanadelumab sammenlignet med intravenøs C1-esteraseinhibitor. Anbefalingen gælder for patienter med minimum fire anfald om måneden. For patienter med væsentligt nedsat livskvalitet, som ikke opfylder kriteriet om fire månedlige anfald, kan behandlingen først opstartes efter enkeltansøgning til den regionale lægemiddelkomite. Den sundhedsøkonomiske analyse er behæftet med stor usikkerhed, særligt vedrørende patientantal og andel, der kan behandles med reduceret dosis. 12 måneder efter anbefalingens ikrafttrædelse ønsker Medicinrådet information om, hvor mange patienter der er opstartet behandling med lanadelumab, og hvor mange af patienterne der har opnået dosisreduktion, for at vurdere om antagelserne har været retvisende.

Medicinrådet anmoder derfor de behandlende læger om at opsamle disse informationer<sup>3</sup>.

<sup>2</sup> [https://www.tlv.se/download/18.4ef5626190257d403a6eb2/1718692211608/bes240613\\_takhzyro\\_692-2024.pdf](https://www.tlv.se/download/18.4ef5626190257d403a6eb2/1718692211608/bes240613_takhzyro_692-2024.pdf)

<sup>3</sup> <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/l/lanadelumab-takhzyro-arveligt-angiooedem>



*Skottland (SMC) 08.11.2019<sup>4</sup>*: Lanadelumab (Takhzyro) is accepted for restricted use within NHSScotland. Indication under review: For the routine prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE) in patients aged 12 years and older.

SMC restriction: patients with HAE type I or II, who would otherwise be considered for long-term prophylaxis treatment with C1-esterase inhibitor.

*England (NICE/NHS) 16.10.2019*: There is a simple discount patient access scheme for lanadelumab<sup>5</sup>. Lanadelumab is recommended as an option for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema in people aged 12 and older<sup>6</sup>, only if:

- they are eligible for preventive C1-esterase inhibitor (C1-INH) treatment in line with NHS England's commissioning policy, that is, they are having 2 or more clinically significant attacks (as defined in the policy) per week over 8 weeks despite oral preventive therapy, or oral therapy is contraindicated or not tolerated.
- the lowest dosing frequency of lanadelumab is used in line with the summary of product characteristics, that is, when the condition is in a stable, attack-free phase (see section 2)
- the company provides lanadelumab according to the commercial arrangement.

### **Oppsummering**

DMP har gjennomført en kostnad per QALY-analyse der behandling med lanadelumab sammenlignes med berotralstat. Berotralstat er tidligere innført med vilkår (se over). Med tilbudt pris beregnes IKER til [redacted]. Med etterfølgende behandling basert på dagens fordeling mellom C1-hemmere, [redacted].

[redacted] Dersom Takhzyro blir besluttet innført av Beslutningsforum til aktuell indikasjon i møte 23.09.2024, kan legemiddelet tas i bruk ved opstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.02.2025.

Anne Marthe Ringerud

Christina Kvalheim

Fagsjef

Fagrådgiver

<sup>4</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4947/lanadelumab-takhzyro-final-november-2019-for-website.pdf>

<sup>5</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606>

<sup>6</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/chapter/1-Recommendations>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	21.05.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	23.05.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	06.08.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	20.08.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	92 dager hvorav 76 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 16 dager.	