

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_060 - Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B- infeksjon
Oppsummering av innsendt dokumentasjon

05-11-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet vurdering av legemiddelet Dectova (zanamivir). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av Dectova i henhold til bestilling ID2018_060 Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B- infeksjon, og godkjent preparatomtale.

Beslutning i Bestillerforum RHF (31.08.2020)

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for zanamivir (Dectova) til behandling av komplisert og potensielt livstruende influensa type A og B virusinfeksjon når pasientens influensavirus er resistent eller mistenkt resistent mot andre legemidler mot influensa enn zanamivir, og/eller andre antivirale legemidler for behandling av influensa, inkl. inhalert zanamivir, ikke er hensiktsmessig for pasienten. Bruk skal baseres på offisielle retningslinjer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon fra preparatomtalen og notat innsendt av GlaxoSmithKline. GlaxoSmithKline innehar markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Dectova til behandling av alvorlig influensa A eller B- infeksjon. Den generelle kliniske effekten Dectova ved behandling av alvorlig influensa er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 20 pasienter er aktuelle for behandling med Dectova hvert år i Norge.

Om sykdom/tilstand

Influensa er en luftveisinfeksjon forårsaket av influensavirus. Type A virus finnes hos både dyr og mennesker, og kan lede til verdensomspennende pandemier. Influensa B finnes bare hos mennesker. I de fleste tilfeller er influensa en forbigående sykdom som varer i 3-4 dager med symptomer som inkluderer hoste, feber, tett nese og leddsmerter. Hos enkelte pasienter kan smitte lede til alvorlig infeksjon som krever innleggelse på sykehus og mulighet for komplikasjoner f.eks. lungebetennelse.

Eldre, spedbarn, immunsupprimerte eller personer med andre kroniske lidelser er særlig utsatt for alvorlige influensainfeksjoner. Aldersgruppen 5-59 år har en relativt høy forekomst av viruspåvisninger, men denne aldersgruppen blir i mindre grad lagt inn på sykehus. Influensa er sannsynligvis den infeksjonssykdommen i Norge som rammer flest og som gir størst sykdomsbyrde i form av sykehusinnleggelser og dødsfall. Hvert år smittes rundt 10 % av befolkningen og flere hundre dødsfall kan tilskrives influensainfeksjon.

Pasientgrunnlag

Firma estimerer at *maksimalt* 20 pasienter i året vil motta behandling med Dectova. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med er enige i firmaets anslag.

Behandling av alvorlig influensa A eller B- infeksjon i norsk klinisk praksis

Behandlingen av influensa er hovedsakelig støttende, bestående av symptomlindring og håndtering av komplikasjoner som kan oppstå. Antibiotika brukes ved komplikasjoner som f.eks. bakterieinfeksjoner i luftveiene. Norske myndigheter anbefaler lav terskel for behandling med neuraminidase-hemmer hos pasienter med svekket immunapparat og økt fare for alvorlig forløp. Enzymet neuraminidase hos influensa A- og B-virus kreves for replisering og frisetting av virus fra infiserte celler. Hemming av neuraminidaseaktivitet reduserer virusfrisetting og virusspredning.

Oseltamivir har de siste årene vært det eneste registrerte antivirale preparatet indisert på influensa, og er fremdeles førstevalget av neuraminidase-hemmere. Zanamivir er ment som et siste alternativ for pasienter med livstruende influensainfeksjon som er resistente mot andre legemidler mot influensa og/eller hos pasienter som ikke kan behandles med andre tilgjengelige antivirale legemidler som administreres peroralt eller via inhalasjon.

Effektdokumentasjon

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

I kliniske studier har zanamivir ikke klart å demonstrere overlegenhet av 600 mg zanamivir mot oral oseltamivir eller mot 300 mg zanamivir i TTCR (tiden til kliniske respons). Det var ingen signifikante forskjeller i TTCR over behandlingssammenligningene i den totale populasjonen eller i to prespesifiserte undergrupper. De hyppigst rapporterte bivirkningene som vurderes mulig eller sannsynligvis å være relatert til zanamivir, er økning i alanin aminotransferase (2 %), økning i aspartat aminotransferase (1 %), hepatocellulær skade (1 %), diaré (1 %) og utslett (1 %). Den viktigste alvorlige bivirkningen var hepatocellulær skade, som ble observert i 2 pasienter (<1%).

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

Kostnader

Prisen på Dectova er ifølge GSK tilsvarende i hele Europa. Godkjent pris i norske kroner (godkjent 15.03.2020):

Dectova (zanamivir) infusjonsvæske 10mg/ml, 20 ml (hetteglass): 425,80 NOK (AUP).

Med en normaldosering på 600 mg to ganger daglig i 5-10 dager, blir legemiddelkostnaden per pasient 12 774 – 25 548 NOK (AUP).

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antakelser har det blitt estimert at behandling med Dectova vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 255 480 – 510 960 NOK inkl. mva., avhengig av liggedøgn fordelt på maksimalt 20 pasienter årlig som vil motta behandling. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	7
ORDLISTE.....	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING.....	9
1.2 INFLUENSA.....	9
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag.....</i>	<i>10</i>
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.4 BEHANDLING AV INFEKSJON MED INFLUENSA A OG B-VIRUS	12
1.4.1 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	<i>12</i>
1.4.2 <i>Plassering av zanamivir i behandlingstilbudet.....</i>	<i>12</i>
1.4.3 <i>Behandling med Zanamivir.....</i>	<i>13</i>
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE STUDIER	14
3 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	17
REFERANSER.....	20

LOGG

Bestilling:	ID2018_060 - Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B- infeksjon
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering
Forslagstiller:	Myndighet, Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	GlaxoSmithKline
Preparat:	Dectova
Virkestoff:	Zanamivir
Indikasjon:	Voksne og barn ≥ 6 måneder: Komplisert og potensielt livstruende influensa type A og B virusinfeksjon når pasientens influensavirus er resistent eller mistenkt resistent mot andre legemidler mot influensa enn zanamivir, og/eller andre antivirale legemidler for behandling av influensa, inkl. inhalert zanamivir, ikke er hensiktsmessig for pasienten. Bruk skal baseres på offisielle retningslinjer.
ATC-nr:	L01XX05
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27-08-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	29-04-2020
Klinikere kontaktet for første gang	11-09-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	12-11-2020
Rapport ferdigstilt:	06-11-2020
Saksbehandlingstid:	198 dager.
Saksutredere:	Victoria Richardsdóttir Fife Anette Grøvan
Kliniske eksperter:	Børre Fevang
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
MVA	Merverdiavgift
EMA	European Medicines Agency/Europeisk Legemiddelverk
IPP	Influensapositiv populasjon
MT	Markedsføringstillatelse
I.V.	Intravenøs
TTRC	Tiden til klinisk respons

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Dectova (zanamivir) er et legemiddel mot alvorlig influensainfeksjon som virker ved å begrense virusspredning i luftveiene og hindrer videre virusreplikasjon. Dectova er en ny formulering av zanamivir (Relenza), og gis intravenøst til pasienter med alvorlig influensainfeksjon innlagt på sykehus.

Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med oppsummering (ikke vurdering) av effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av Dectova i henhold til bestilling ID2018_060 fra Bestillerforum.

Dectova fikk markedsføringstillatelse (MT) den 26.04.2019 for følgende indikasjon:

Voksne og barn ≥ 6 måneder: Komplisert og potensielt livstruende influensa type A og B virusinfeksjon når pasientens influensavirus er resistent eller mistenkt resistent mot andre legemidler mot influensa enn zanamivir, og/eller andre antivirale legemidler for behandling av influensa, inkl. inhalert zanamivir, ikke er hensiktsmessig for pasienten. Bruk skal baseres på offisielle retningslinjer.

GlaxoSmithKline, heretter GSK, innehar markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Dectova (zanamivir) er blitt godkjent på såkalt særskilt grunnlag. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

1.2 INFLUENSA

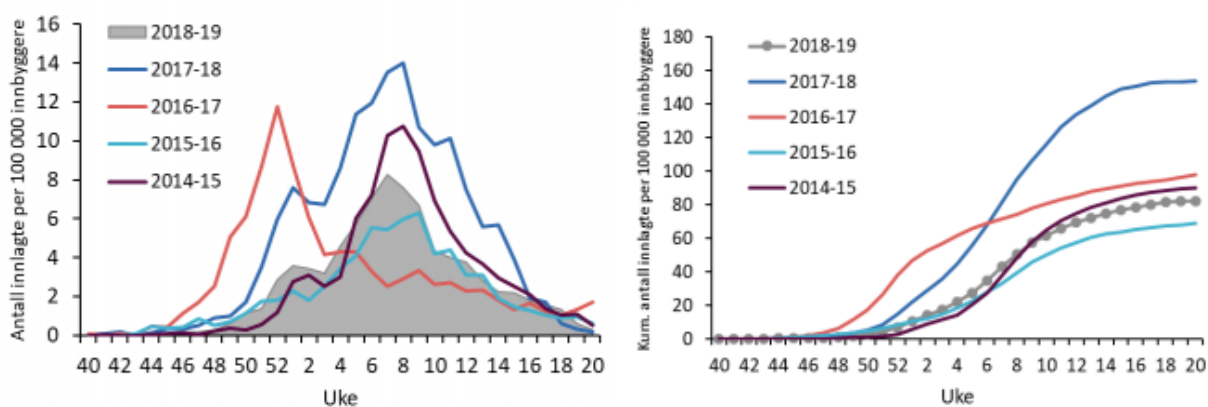
Influensa er sannsynligvis den infeksjonssykdommen i Norge som rammer flest og som gir størst sykdomsbyrde i form av sykehusinnleggelse og dødsfall. Hvert år smittes rundt 10 % av befolkningen og flere hundre dødsfall kan tilskrives influensainfeksjon. (1)

Influensa er en akutt luftveissykdom forårsaket av infeksjon med influensa A og B-virus. Typiske symptomer på ukomplisert influensa er hoste, feber, frysninger, hodepine, nesetetthet, sår hals og verkende muskler. Symptomer kan variere fra asymptomatisk infeksjon gjennom luftveissykdom (spesielt bronkitt og lungebetennelse) til komplikasjoner i flere organer som påvirker hjerte, lunger, hjernen, lever, nyrer og muskler. Influensa er vanligvis noe som går over av seg selv og varer i 3-4 dager, med noen symptomer vedvarende i 1-2 uker.

Eldre mennesker, spedbarn, mennesker som er immunsupprimerte og mennesker med kroniske sykdommer er mer utsatt for alvorlig influensa, komplikasjoner og sykehusinnleggelse assosiert med influensa. Mennesker som bor eller jobber i boligomsorg har større risiko for smitte. Influensa

forekommer i et sesongmessig mønster med utbrudd i vinterhalvåret, vanligvis mellom desember og mars, men den samlede belastningen er vanskelig å måle fordi mange syke ikke oppsøker helsetjenester, og virologisk bekreftelse er svært sjelden utført.

Aldersgruppen 5-59 år har en relativt høy forekomst av smitte, men denne aldersgruppen blir i mindre grad lagt inn på sykehus. I den laboratoriebaserede overvåkingen av alvorlig influensa ved Folkehelseinstituttet i Norge, ble det i 2018/19 påvist influensavirus blant 2 978 pasienter innlagt på sykehus. Dette var på nivå med det påvist i 2016/17.(1)

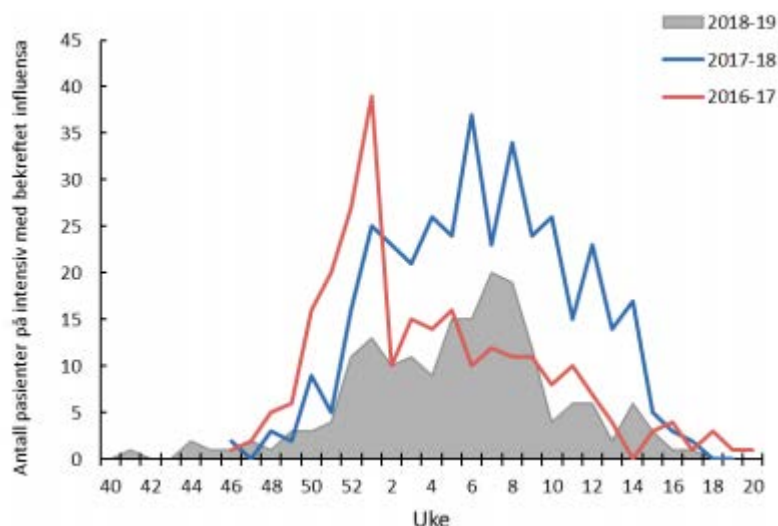


Figur 1: Ukentlig antall pasienter innlagt i sykehus med laboratoriebekreftet influensa per 100 000 innbyggere sesongen 2018-2019, sammenlignet med tidligere sesonger (venstre). Kumulative tall er vist på figuren til høyre. Kilde: Influensasessongen i Norge 2018-19 – Rapport utarbeidet av Folkehelseinstituttet(1)

1.2.1 Pasientgrunnlag

Firma estimerer at *maksimalt* 20 pasienter er aktuelle for behandling med Dectova hvert år i Norge. Zanamivir i.v har i «Compassionate Use Programme» blitt gitt til de mest alvorlige tilfellene hvor annen medisinering ikke har vært hensiktsmessig. Firma opplyser om at det i Norge har det vært 15 tilfeller siden 2009. I tillegg til dette har firma henvendt seg til de største sykehusene i Norge om estimert bruk av zanamivir i.v. og fått oppgitt 4-5 pasienter fra de sykehusene som har svart (Haukeland og Rikshospitalet).

Data rapportert fra Norskintensivregister i vintersesongen 2018/2019 viste 260 innleggelses i intensivavdeling med mistenkt influensa (193 bekreftede) (1). Til tross for at det kan være mange innlagt på intensivavdelingen med influensa, er det få som mottar i.v. behandling med zanamivir. Klinikere Legemiddelverket har konferert med mener derfor at firmaet sitt anslag på maksimalt 20 pasienter virker rimelig.



Figur 2: Antall pasienter på intensivavdeling med bekreftet influensa (ICD-10-kode J10) uke 46 – 20 sesongene 2016-17 og 2017-2018, samt uke 40 til uke 20 i sesongen 2018-19. I de to førstnevnte sesongene er tallene basert på e-postregistrering til NIR. Tallene fra 2018-19 er hentet fra NIRs nye skjema for registrering av influensatilfeller. Tallene for hver sesong representerer status per uke 20 og kan derfor endre seg noe i etterkant grunnet etterrapportering. For 2018-19 er 11 registreringer utelatt fra figuren grunnet usikkerhet rundt registreringsdato. Rapport utarbeidet av Folkehelseinstituttet (1).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom GSK dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Influensa er en infeksjonssykdom som rammer mange og som i enkelte tilfeller fører til alvorlig sykdom og død. Det er et behov for flere behandlingsalternativer hos pasienter som er resistente mot andre legemidler mot influensa og/eller hos pasienter som ikke kan behandles med andre antivirale legemidler som administreres peroralt eller via inhalasjon.

1.4 BEHANDLING AV INFEKSJON MED INFLUENZA A OG B-VIRUS

1.4.1 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Behandlingen av influensa er hovedsakelig støttende, bestående av symptomlindring og håndtering av komplikasjoner som kan oppstå. Antibiotika brukes ved komplikasjoner som f.eks. bakterieinfeksjoner i luftveiene. Norske myndigheter anbefaler lav terskel for behandling med neuraminidase-hemmer hos pasienter med svekket immunapparat og økt fare for alvorlig forløp (2, 3). Enzymet neuraminidase hos influensa A- og B-virus kreves for replisering og frisetting av virus fra infiserte celler. Hemming av neuraminidaseaktivitet reduserer virusfrisetting og virusspredning (4).

Risikogrupper - aktuelle for antiviral behandling
Voksne over 65 år
Personer med underliggende kronisk sykdom (hjerte, lunge, nyrer, nevrologisk sykdom, metabolsk sykdom, diabetes)
Redusert immunitet på grunn av sykdom eller behandling
Gravide, inkludert opptil 2 uker etter fødsel
Svært alvorlig fedme (KMI >40)

Oseltamivir (Tamiflu®) - kapsler eller pulver til mikstur, har vært den anbefalte antivirale behandlingen. Zanamivir (Relenza) – i inhalasjonsform var tilgjengelig i Norge frem til det ble avregistrert i 2016 som følge av lav etterspørsel. Det er anbefalt at behandling initieres innen 24 timer fra første symptomdebut for å oppnå størst effekt.

1.4.2 Plassering av zanamivir i behandlingstilbudet

Zanamivir er ment som et siste alternativ i behandlingen av komplisert og potensielt livstruende influensa type A eller B og vil supplere annen symptomlindrende behandling. Zanamivir vil være et behandlingstilbudet for pasienter som er resistente mot andre legemidler mot influensa og/eller hos pasienter som ikke kan behandles med andre tilgjengelige antivirale legemidler som administreres peroralt eller via inhalasjon. Zanamivir vil trolig ikke fortrenge andre behandlinger fordi dette er det eneste registrerte antivirale legemiddelet som administreres intravenøst.

Nasjonal legemiddelberedskap gir føringer for hvilke medikamenter sykehus og staten må ha lagret i tilfelle av større kriser, der zanamivir trekkes frem som en av to antiviralia mot influensa (3).

1.4.3 Behandling med Zanamivir

Indikasjon

Dectova er indisert til behandling av komplisert og potensielt livstruende influensa type A og B virusinfeksjon hos voksne og barn (alder ≥ 6 måneder) når:

- Pasientens influensavirus er resistent eller mistenkt for å være resistent mot andre legemidler mot influensa enn zanamivir, og/eller
- Andre antivirale legemidler for behandling av influensa, inkludert inhalert zanamivir, ikke er hensiktsmessig for pasienten.

Virkningsmekanisme

Zanamivir er en hemmer av neuraminidase, et enzym som frigjør viruspartikler fra plasmamembranen til infiserte celler og promoterer virusspredning i luftveiene.

Dosering

Behandling med zanamivir bør påbegynnes så snart som mulig og vanligvis innen 6 dager etter de første symptomene på influensa.

Voksne:

Anbefalt dose er 600 mg to ganger daglig i 5 til 10 dager gitt ved intravenøs infusjon.

Pediatrik populasjon:

Ungdom, barn og spedbarn bør få et vektbasert doseringsegime i 5 til 10 dager

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene som vurderes mulig eller sannsynligvis å være relatert til Dectova, er økning i alanin aminotransferase (2 %), økning i aspartat aminotransferase (1 %), hepatocellulær skade (1 %), diaré (1 %) og utslett (1 %). Den viktigste alvorlige bivirkningen var hepatocellulær skade, som ble observert i 2 pasienter (<1%).

Det vises til preparatomtalen for utfyllende informasjon. (5)

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE STUDIER

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
ZORO NCT01231620 , Fase III-studie	Pasienter >16 år med påvist influensa, der symptomdebut er innenfor 6 dager forut for studiestart (N=626)	Gruppe I: i.v. zanamivir 300mg (n=201) Gruppe II: i.v. zanamivir 600mg (n= 209) Gruppe III: eller 75mg oral oseltamivir (n=205) Angitt dosering gis 2 ganger daglig i 5-10 dager	Pasienter som fikk zanamivir fikk samtidig placebo oral oseltamivir. Pasienter som fikk oral oseltamivir fikk samtidig placebo zanamivir.
NCT01527110 Fase III-studie	Pasienter >16 år med påvist influensa, der symptomdebut er innenfor 6 dager forut for studiestart (N=21)	i.v. zanamivir 600mg to ganger daglig	N/A
NCT01014988 Fase II-studie	Pasienter \geq 6 måneder med påvist influensa, der symptomdebut er innenfor 7 dager forut for første behandlingsdose (N=202)	i.v. zanamivir 600mg to ganger daglig i 5 dager	N/A

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

Oppsummering av klinisk effekt

Den største fase III-studien, ZORO, beskrives videre. Dette er en dobbelblindet studie av hospitaliserte pasienter (> 16 års alder) med influensa. Formålet med studien var å sammenligne effekt, antiviral aktivitet og sikkerhet av (I) zanamivir 600 mg to ganger daglig gitt intravenøst, (II) oral oseltamivir 75 mg to ganger daglig, og (III) 300 mg zanamivir to ganger daglig intravenøst.

Medianen for pasientalder var 57 år, og 35 % (218/615) av pasientene var eldre enn 65 år, hvorav 17% (n=103) var 65 til <75; 14% (n=84) var 75 til <85, og 5% (n=31) var ≥85 år. Pasienter ble inndelt i grupper ved randomisering basert på tid fra symptomdebut til oppstart av behandling (≤4 dager og 5-6 dager). Kvalifiserte pasienter skulle ikke ha hatt >3 dager med tidligere antiviral behandling. Den initielle 5-dagers behandlingen kunne forlenges med opptil 5 ytterligere dager dersom kliniske symptomer eller pasientkarakteristikk berettiget videre behandling.

Det primære endepunkt var tiden til klinisk respons (TTCR). Klinisk respons ble definert som en samling av stabilisering av vitale tegn (temperatur, oksygenmetning, respirasjonsstatus, hjerterytme og systolisk blodtrykk) eller utskrivning fra sykehus. Den primære analysen ble utført på den influensapositive populasjonen (IPP), som besto av 488 pasienter.

Studien møtte ikke det prespesifiserte primære mål, som var å demonstrere overlegenhet av 600 mg zanamivir mot oral oseltamivir eller mot 300 mg zanamivir i TTCR. Det var ingen signifikante forskjeller i TTCR over behandlingssammenligningene i den totale IPP eller i to prespesifiserte undergrupper (Tabell 1).

Tabell 1: Statistiske sammenligninger av TTCR mellom 600 mg zanamivir-gruppe og de andre gruppene (IPP). Kilde: Preparatomtale for Dectova. TTCR, Tid til klinisk respons.

	Zanamivir infusjonsvæske, oppløsning 300 mg	Zanamivir infusjonsvæske, oppløsning 600 mg	Oseltamivir 75 mg
Influensapositiv populasjon, N	163	162	163
Median TTCR, dager	5,87	5,14	5,63
Median forskjell mellom behandlinger, dager (95% CI)	-0,73 (-1,79, 0,75)		-0,48 (-2,11, 0,97)
p-verdi fra Wilcoxon rank-sum 2-sidet test	0,25		0,39
Intensivavdeling/Respirator-undergruppe, N	68	54	68
Median TTCR, dager	11,26	12,79	14,58
Median forskjell mellom behandlinger, dager (95% CI)	1,53 (-4,29, 8,34)		-1,79 (-11,1, 6,92)
p-verdi fra Wilcoxon rank-sum 2-sidet test	0,87		0,51
Symptomdebut ≤4 dager-undergruppe, N	127	131	121
Median TTCR, dager	5,63	4,80	4,80
Median forskjell mellom behandlinger, dager (95% CI)	-0,83 (-1,98, 0,56)		0,00 (-1,05, 0,97)
p-verdi fra Wilcoxon rank-sum 2-sidet test	0,09		0,82

Oppsummering av sikkerhet

Sikkerhetsprofilen til zanamivir er primært basert på data fra én fase II- og én fase III-studie, med støtte fra fase I-studier, compassionate use-program, og bivirkninger rapportert for inhalert zanamivir. Frekvensen av bivirkninger er basert på antall rapporter fra den voksne populasjonen som fikk 600 mg 2 ganger daglig intravenøst i fase II- og fase III-studier. Bivirkninger er listet opp etter MedDRA¹ Organklassesystem.

De hyppigst rapporterte bivirkningene som vurderes mulig eller sannsynligvis å være relatert til zanamivir, er økning i alanin aminotransferase (2 %), økning i aspartat aminotransferase (1 %), hepatocellulær skade (1 %), diaré (1 %) og utslett (1 %). Den viktigste alvorlige bivirkningen var hepatocellulær skade, som ble observert i 2 pasienter (<1%).

Bivirkningsprofilen hos den pediatriske populasjon er basert på 71 pasienter i alderen mellom 6 måneder og <18 år i fase II-studien. Samlet sett i de kliniske studiene var sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter lik den som ble observert hos voksne.

¹ Medical Dictionary for Regulatory Activities

3 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering av budsjettkonsekvenser basert på estimert pasientgrunnlag og legemiddelprisen på Dectova.

GSK har beregnet *maksimalt* 800 hetteglass årlig med Dectova for Norge. Prisen på Dectova er tilsvarende i hele Europa. Godkjent pris i norske kroner (godkjent 15.03.2020): Dectova (zanamivir) infusjonsvæske 10mg/ml, 20 ml (hetteglass): 425,80 NOK (AUP).

Med en pris på 425,80 NOK (AUP) for hvert hetteglass vil det gi en årlig legemiddelkostnad på 340 640 NOK. Beregningen til firma er basert på et maksimalt antall pasienter på 20 stykk i året, men pasientens behandlingsbehov avhenger av pasientens alder, vekt og antall behandlingsdøgn på sykehuset. Hvert hetteglass inneholder 200 mg zanamivir (som hydrat) i 20 ml. Anbefalt dose er 600 mg to ganger daglig i 5 til 10 dager gitt ved intravenøs infusjon, hvilket betyr at pasientene bruker 6 hetteglass om dagen i 5 – 10 dager (30 – 60 hetteglass totalt). GSK har levert mer detaljerte kostnadsberegninger, se tabell 2.

Tabell 2: Oversikt over legemiddelkostnader for Dectova basert på alder og behandlingstid. Oppgitt i AUP og AIP. Pediatrisk populasjon tar utgangspunkt i gjennomsnittlig vekt per alderstrinn (vekstkurver fra vekststudien i Bergen 2009). Kilde: GSK

Dosering	Voksen populasjon	Pediatrisk populasjon		Kommentar
Alder	18+	6 mnd til 6 år	6 år til 18 år	
mg	600	14/kg	12/kg	
Per dag	2	2	2	Opptil maksimal dose på 600 mg to ganger daglig
Antall dager fra	5	5	5	
Antall dager til	10	10	10	
Kostnader i AUP	18+	6 mnd til 6 år	6 år til 13 år	>13 = 18+
AUP per infusjon	kr 1 277,40	kr 425,94	kr 838,29	kr 1 277,40
AUP per dag	kr 2 554,80	kr 851,87	kr 1 676,59	kr 2 554,80
Behandling 5 dager	kr 12 774,00	kr 4 259,37	kr 8 382,94	kr 12 774,00
Behandling 10 dager	kr 25 548,00	kr 8 518,74	kr 16 765,88	kr 25 548,00
Kostnader i AIP	18+	6 mnd til 6 år	6 år til 13 år	>13 = 18+
AIP per infusjon	kr 916,50	kr 305,60	kr 601,45	kr 916,50
AIP per dag	kr 1 833,00	kr 611,20	kr 1 202,91	kr 1 833,00
Behandling 5 dager	kr 9 165,00	kr 3 055,98	kr 6 014,53	kr 9 165,00
Behandling 10 dager	kr 18 330,00	kr 6 111,96	kr 12 029,06	kr 18 330,00

Legemiddelverket har beregnet hva de årlige legemiddelkostnadene vil være i scenarier som avhenger av antall liggedøgn og pasientantall. For en beskjedne influensas sesong estimeres det så lite som 10 pasienter som er aktuelle for behandling med Dectova, med en kostnad på mellom 127 740 – 255 480 NOK avhengig av liggedøgn. I en kraftig influensas sesong med om lag 50 pasienter som blir aktuelle for behandling vil kostnadene være på om lag 638 700 – 1 277 400 NOK med maks AUP priser inkl. mva.

	10 pasienter	20 pasienter	50 pasienter
5 liggedøgn	kr 127 740	kr 255 480	kr 638 700
10 liggedøgn	kr 255 480	kr 510 960	kr 1 277 400

Til sammenligning er kostnaden 447 NOK for førstelinjebehandling med 75 mg peroral oseltamivirfosfat i 10 dager for en voksen pasient med alvorlig influensa (6).

Nasjonal legemiddelberedskap gir føringer for hvilke medikamenter sykehus og staten må ha lagret i tilfelle av større kriser, der zanamivir trekkes frem som en av to antiviralia mot influensa (3). Behovet for antiviralia de kommende årene er beheftet med usikkerhet. Antall intensivpasienter avhenger av virusets transmisjonsrate, alvorlighetsgrad av den kliniske sykdommen og belastningen på helsesektoren. Influensautbrudd har vist relativt stor variasjon mellom sesongene i Norge de siste årene, og man må ta høyde for at variasjonen vil fortsette.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for legemiddelbudsjettet

Basert på data og antakelser har det blitt estimert at behandling med Dectova vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 255 480 – 510 960 NOK inkl. mva., avhengig av liggedøgn fordelt på maksimalt 20 pasienter årlig som vil motta behandling. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Avsluttende merknader

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt, sikkerhet og legemiddelkostnader ved behandling med zanamivir.

Statens legemiddelverk, 06-11-2020

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Victoria Richardsdóttir Fife
Anette Grøvan

REFERANSER

1. Folkehelseinstituttet. Influensasesongen i Norge 2018-19. [Lest 02.09.2020] Tilgjengelig fra: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2019/influensasesongen-i-norge-2018-19_publicer.pdf Oslo: Folkehelseinstituttet, influensa Af; 2019.
2. Influensa. Norsk Legemiddelhandbok. [Lest 02.09.20] Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/infeksjoner/tilstander-og-sykdommer/virusinfeksjoner/influensa/>. 2020
3. Regjeringen. Nasjonal Beredskapsplan Pandemisk Influensa. [Lest 02.09.2020] Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/c0e6b65e5edb4740bbdb89d67d4e9ad2/nasjonal_beredskapsplan_pandemisk_influensa_231014.pdf. In: omsorgsdepartementet H-o, editor. 2014.
4. Mäkela MJ, Pauksens K, Rostila T, Fleming DM, Man CY, Keene OK et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect* 2000; 40: 42 – 8.
5. EMA. Preparatomtale - Dectova. [Lest 02.09.2020] Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dectova-epar-product-information_no.pdf.
6. Tamiflu - 75 mg. Statens Legemiddelverk. [Lest 11.09.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=7ee519c1-5262-4a3b-a8a3-347b74d25cab&searchquery=oseltamivir&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>.

