

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_020: Berinert (C1-
esterasehemmer) til forebygging av
tilbakevendende anfall av hereditært
angioødem

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

31-05-2021

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).

LOGG

Bestilling:	<i>ID2019_020 - Berinert (C1-esterasehemmer) – forebygging av tilbakevendende anfall av hereditært angioødem.</i>	
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med fokus på effekt og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for human C1-esterasehemmer (Berinert) til forebygging av tilbakevendende anfall av hereditært angioødem.	
Forslagstiller:	CSL Behring AB	
Legemiddelfirma:	CSL Behring AB	
Preparat:	Berinert	
Virkestoff:	Human C1-esterasehemmer	
Indikasjon:	Berinert til subkutan injeksjon for forebygging av tilbakevendende anfall av hereditært angioødem (HAE) hos ungdom og voksne med C1-esterasehemmermangel.	
ATC-nr:	B06A C01	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	10-08-2018	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	29-04-2019	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-12-2020	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	12-04-2021	
Rapport ferdigstilt:	31-05-2021	
Saksbehandlingstid:	148 dager	
Saksutredere:	Victoria Richardsdóttir Fife	

1 HVA SAKEN OMHANDLER I KORTE TREKK

CSL Behring, MT-innehaver av Berinert, har levert dokumentasjon som er i tråd med bestilling, altså en forenklet metodevurdering med fokus på effekt og kostnader. På bakgrunn eksisterende dokumentasjon og en gjennomgang av saken, er det åpenbart at prioriteringskriteriene ikke er oppfylt.

2 INNSENDT DOKUMENTASJON OG LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

Berinert har hatt markedsføringstillatelse (MT) i Norge siden 2009 for indikasjonen hereditært angioødem type I og II (HAE), som behandling av akutte anfall og forebygging av anfall før medisinske prosedyrer¹, ved intravenøs administrasjon. I 2018 fikk CSL Behring innvilget MT for ny indikasjon og formulering som subkutan injeksjon for forebygging av tilbakevendende anfall av hereditært angioødem (HAE) hos ungdom og voksne pasienter med C1-esterasehemmermangel².

På bakgrunn av innsendt forslag til Nye Metoder fra firma ble det i 2019 bestilt en forenklet metodevurdering for human C1-esterasehemmer (Berinert) til forebygging av tilbakevendende anfall av hereditært angioødem med fokus på effekt og kostnader. Firma har levert i henhold til bestilling.

Effekt

COMPACT, hovedstudien som ligger til grunn for MT, sammenligner subkutan Berinert (SC Berinert) mot placebo i en dobbeltblindet, randomisert, cross-over, fase-III studie. Det primære utfallsmålet, tidsnormalisert antall HAE-anfall hos deltakere i løpet av oppfølgingstiden (16 uker), viste at subkutane doser med 60 IU/kg eller 40 IU/kg Berinert to ganger ukentlig resulterte i signifikant forskjell i tidsnormalisert antall HAE-anfall (anfallsrate) i forhold til placebo (Tabell 1).

¹ <https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spc/08-6216.pdf>

² <https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spc/17-11536.pdf>

Tabell 1: Resultater fra COMPACT for Tidsnormalisert antall HAE-anfall (antall/måned) Kilde: Preparatomtalen til SC Berinert

	60 IU/kg Behandlingssekvens (N = 45)		40 IU/kg Behandlingssekvens (N = 45)	
	PREPARAT	Placebo	PREPARAT	Placebo
n	43	42	43	44
Gjennomsnitt (SD)	0,5 (0,8)	4,0 (2,3)	1,2 (2,3)	3,6 (2,1)
Min., Maks.	0,0, 3,1	0,6, 11,3	0,0, 12,5	0,0, 8,9
Median	0,3	3,8	0,3	3,8
LS gj.snitt (SE)*	0,5 (0,3)	4,0 (0,3)	1,2 (0,3)	3,6 (0,3)
95 % KI for LS gj.snitt*	(0,0, 1,0)	(3,5, 4,6)	(0,5, 1,9)	(3, 4,3)
Behandlingsforskjell (mellom deltakere)	60 IU/kg – Placebo		40 IU/kg – Placebo	
LS gj.snitt* (95 % KI)	-3,5 (-4,2, -2,8)		-2,4 (-3,4, -1,5)	
p-verdi*	< 0,001		< 0,001	

KI = konfidensintervall; HAE = arvet arvefødt angioødem; N = antall randomiserte personer; n = antall personer med data;

LS = Minste kvadrater.

* Fra en blandet modell.

Utover dette har firma levert en indirekte sammenligning (ITC) der effektdata for SC Berinert fra COMPACT sammenlignes med effektdata for IV Cinryze (en annen intravenøs C1-esterasehemmer) fra fase-III studien CHANGE. Legemiddelverket har ikke vurdert ITC-en inngående, men vurderer at det er sannsynliggjort at SC Berinert har minst like god effekt som IV Cinryze som profylaktisk langtidsbehandling mot HAE-anfall.

Kostnader

På bakgrunn av ITC-en har firma levert en kostnadsminimeringsanalyse av SC Berinert mot IV Cinryze. De årlige behandlingkostnadene i snitt per pasient presenteres i **Tabell 2**.

Tabell 2: Årlige behandlingkostnader per pasient

	Enhetskostnad (Maks AUP eks mva)	Dosering	Årlige behandlingkostnader per pasient
IV Cinryze	12 495 NOK (1000 IE)	1000 IE to ganger ukentlig	1 299 517 NOK
SC Berinert	29 911 NOK (2000 IU)	60 IU/kg kroppsvekt to ganger ukentlig	6 221 488 – 9 332 232 NOK*

*Avhengig av kroppsvekten til pasienten, vil det være nødvendig med 2-3 hetteglass à 2000 IU per dose

Firma har ikke tatt høyde for kostnader til akuttbehandling av HAE-anfall når disse oppstår, men under forutsetning at behandlingene har like god forebyggende effekt vil ikke dette ha utslag. Det er heller ikke tatt høyde for eventuelle forskjeller i ressursbruk som følge av at SC Berinert har en enklere administrasjonsform enn IV Cinryze. Enklere administrasjon vil, isolert sett, være ressursbesparende. Differansen i legemiddelkostnadene er imidlertid så stor at administrasjonskostnader ikke vil påvirke resultat i en kostnadsanalyse. Legemiddelverket mener ved vurdering av årlige behandlingskostnader i tabellen overfor, at det er åpenbart at prioriteringskriteriene ikke vil være oppfylt.

Til sammenligning har Legemiddelverket metodevurdert [ID2018_093 Takhzyro \(lanadelumab\)](#) med samme indikasjon som SC Berinert, som også har fordelen at den administreres subkutant. Lanadelumab har et lengre administrasjonsintervall på 1-2 ganger i måneden i stedet for 2 ganger ukentlig som er tilfellet med SC Berinert. I metodevurdering av lanadelumab ble effekten vurdert som minst like god som IV Cinryze. Lanadelumab har en årlig behandlingskostnad på om lag 4,6 millioner (Maks AUP eks. mva.). Lanadelumab (Takhzyro) ble i Beslutningsforum for nye metoder (27.01.2021) besluttet ikke innført til behandling av arvet angioødem.

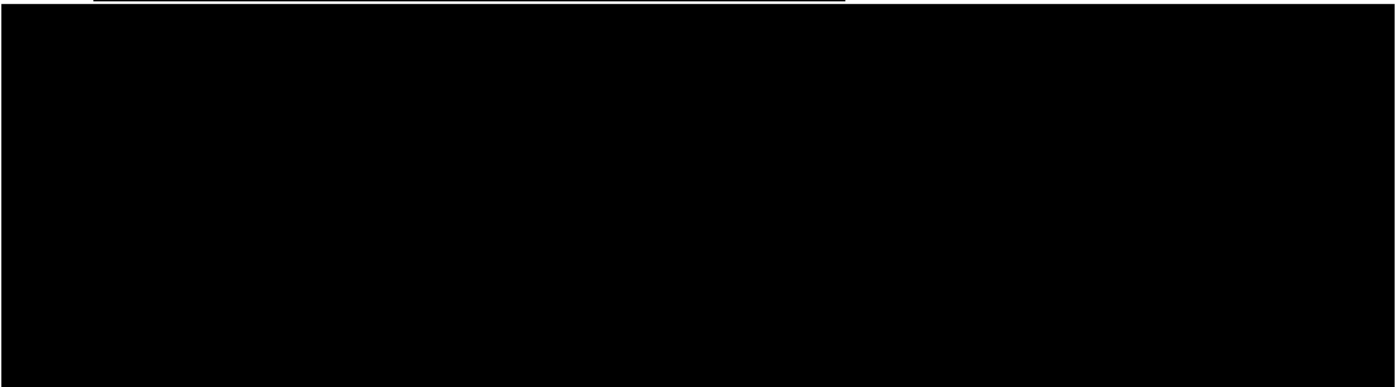
Budsjettkonsekvenser

Firma estimerer at inntil 5 pasienter i år fem vil være aktuelle for profylaktisk behandling med SC Berinert. Gjennomsnittlig behandlingskostnad brukt for å beregne budsjettkonsekvenser er presentert i

Tabell 3, og resulterende budsjettberegninger er vist i Tabell 4.

*Tabell 3: Gjennomsnittlig behandlingskostnad per pasient per år, gitt gjennomsnittlig vekt på 67 kg. Maks AUP inkl. mva.
Kilde: CSL Behring*

	Maks AUP incl. VAT (NOK)
Cinryze® IV	1 664 880
Berinert® SC	7 877 519



Kliniske eksperter anslår at det finnes 120-125 individer i Norge som er diagnostisert med HAE type I eller II, der 30-40 pasienter i dag mottar profylaktisk langtidsbehandling med C1-esterasehemmere. Klinikere firma har benyttet til innsendt dokumentasjon har fremhevet at det er behov for enklere administrering av langtidsprofylakse, dvs. SC behandling fremfor IV.

Legemiddelverket mener at budsjettkonsekvensene kan ligge i et intervall mellom 50 – 249 millioner NOK, avhengig av hvor mange av eksisterende pasienter som ønsker å bytte til SC administrasjon fremfor IV og har presentert betydningen dette har budsjettet i

Tabell 5.

Tabell 5: Ulike scenarioer for budsjettkonsekvenser, avhengig av pasientgrunnlaget. Behandlingskostnader er forutsatt like som firma sine beregninger i tabell 3, priser oppgitt med maks AUP inkl. mva.

	8 pasienter	15 pasienter	30 pasienter	40 pasienter
IV Cinryze	13 319 040	24 973 200	49 946 400	66 595 200
SC Berinert	63 020 152	118 162 785	236 325 570	315 100 760
<u>Årlig budsjettkonsekvens</u>	<u>49 701 112</u>	<u>93 189 585</u>	<u>186 379 170</u>	<u>248 505 560</u>

3 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Det finnes ingen dokumentasjon som tilsier at Berinert kan ha en høyere pris enn dagens behandling. Legemiddelverket anbefaler at sak ID2019_020 går direkte til beslutning nå, basert på tilgjengelig informasjon og Legemiddelverkets oppsummering av innsendt dokumentasjon.

Statens legemiddelverk, 31-05-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Victoria Richardsdóttir Fife
saksutreder

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

- ID2019_020 Forenklet metodevurdering for Berinert® SC (C1-esterasehemmer) til forebygging av tilbakevendende anfall av arvet angioødem

CSL Behring believes the NOMA assessment report should pay attention to the sensitivity analyses presented in the submitted application, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. Assumptions regarding dosing of Berinert® SC and Cinryze® IV

Berinert® SC

The NoMA assessment report assumes only the 60 IU/kg body weight twice weekly dosing regimen will be used in Norwegian clinical practice. However, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Cinryze® IV

The NoMA assessment report assumes Cinryze® IV is dosed 1000 IU twice weekly. However, NoMA has concluded before, with confirmation from clinicians in Norway, that there is a subset of patients not adequately controlled on the recommended dose of Cinryze® IV (assessment report of Takhzyro®, Nye Metoder ID2018_093, 21-11-2019). These patients will need at least 2000 IU of Cinryze® IV twice weekly.

Conclusion

An assessment of the specific subset of patients described in the applications is more relevant assuming:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. Estimation of patient population

The assessment report suggest that the estimated patient number in the application is underestimated and should be adjusted to 30-40 patient instead of 5 patients. CSL Behring acknowledges there is a high demand among patients for prophylactic treatment. However, [Redacted]

[Redacted]

2. Relative effect of Berinert® SC versus Cinryze® IV

The NoMA assessment report does not acknowledge the indirect comparisons between Berinert® SC and Cinryze® IV that was conducted using individual patient data from the COMPACT study and the CHANGE study (Bernstein et al. 2019). CSL Behring would like to emphasise the convincing results from this study in demonstrating superior efficacy of Berinert® SC versus Cinryze® IV with regards to reduction of attack frequency. The cost comparisons underestimate the value of introducing Berinert® SC in Norwegian clinical practice and does not account for cost savings in health care (hospital admission, monitoring, emergency care etc.), administration of medicine and less use of rescue medication.

3. In conclusion.

- [REDACTED]
- The lower dose will reduce the estimated treatment cost significantly.
 - Some patients are today treated with high doses of Cinryze® IV, which results in higher treatment costs than discussed in base case analysis.
 - Berinert® SC is expected to be used in a small number of patients (approx. 5) with high unmet medical need, and not for all patients currently using prophylactic treatment.
 - [REDACTED]