

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_014 – Givosiran (Givlaari)
for behandling av akutt hepatisk
porfyri (AHP) hos voksne og ungdom
fra 12 år og eldre.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

03-06-2021

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>ID2020_014 – Givosiran (Givlaari) - for behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre.</i>
Bestillingsordlyd:	En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for givosiran for behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre.
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Alnylam Pharmaceuticals
Preparat:	Givlaari
Virkestoff:	Givosiran
Indikasjon:	Givlaari er indisert for behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre.
ATC-nr:	A16AX16
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	02-03-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30-03-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	14-07-2020
Klinikere kontaktet for første gang	25-11-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	14-10-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	26-01-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	16-02-2021
Rapport ferdigstilt:	03-06-2021
Saksbehandlingstid:	324 dager hvorav 21 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 303 dager.
Saksutredere:	Leung-Ming Yu Ania Urbaniak Victoria Richardsdóttir Fife
Kliniske eksperter:	Aasne Karine Aarsand Elin Storjord
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet 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.	

Hva saken omhandler i korte trekk

Forenklet metodevurdering av givosiran (Givlaari) til behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre. Alnylam har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner effekt og kostnader av givosiran mot standard støttebehandling. Legemiddelverket har, etter en helhetsvurdering, konkludert med at det ikke er mulig å gjennomføre en kostnad-nytte vurdering (løp C) grunnet mangler i dagens effektdokumentasjon. I tillegg viser en gjennomgang av saken at prioriteringskriteriene ikke er oppfylt med dagens prisnivå (maksimal AUP) for givosiran.

Bakgrunn

Akutt intermitterende porfyri (AIP) er en sjelden og arvelig metabolsk sykdom som fører til opphopning av aminolevulinsyre (ALA) og porfobilinogen (PGB) i kroppen. Alle symptomene ved AIP kan forklares av en nerveaffeksjon. I de fleste tilfellene (ca. 80-90 %) vil det ikke oppstå kliniske symptomer, og tilstanden kalles da latent AIP. Ved utløst sykdom er det mest vanlig å oppleve ett til tre kraftige anfall i løpet av livet, og ellers er man frisk utenom anfallene. Symptomer på et akutt anfall er bl.a. sterke magesmerter, smerter i rygg og armer, psykiske symptomer og krampeanfall, samt muskelsvakhet, lammelser og elektrolyttforstyrrelser. Alvorlige anfall krever sykehusinnleggelse og kan gi svært alvorlige komplikasjoner.

Det er registrert rundt 360 personer med AIP i Norge, men tilstanden er trolig underdiagnostisert da ikke alle får symptomer¹.

Behandling av AIP består av forebyggende tiltak i form av å unngå utløsende faktorer, behandling av forstyrrelsene i hem-biosyntesen og symptomatisk behandling av smerter og andre symptomer. For å kupere et begynnende anfall anbefales det at pasienten jevnlig inntar en økt mengde sukker. Ved alvorlige anfall er sykehusinnleggelse indisert og pasientene får glukose intravenøst. Ved dårlig respons, forverring eller neurologiske utfall brukes hemin (Normosang) for å nedjustere den overbelastede hem-biosyntesen. I tillegg gis symptomatisk behandling i form av blant annet smertelindring og antiemetika².

Givosiran er indisert for behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre. Givosiran er laget av det genetiske materialet siRNA (small interfering RNA), og påvirker produksjon av et enzym som er involvert tidlig i produksjonen av hem. Ved å blokkere dette tidlige trinnet av hemproduksjon hos pasienter med AIP, vil givosiran hindre de neste trinnene som produserer substanser som hopper seg opp i kroppen og forårsaker symptomer ved AIP. Anbefalt dose av givosiran er 2,5 mg/kg én gang per måned, administrert ved subkutan injeksjon³.

ENVISION, hovedstudien som ligger til grunn for relativ effekt, sammenlignet givosiran mot placebo. Dette var en dobbeltblindet, randomisert fase 3-studie som inkluderte 94 pasienter med AHP (89 pasienter med AIP). Det primære utfallsmålet, gjennomsnittlig årlig kompositt anfallsrate, ble redusert med 74 % i givosiran-gruppen etter 6 måneder behandling. Legemiddelverket vil presisere at selv om studieresultatet ser lovende ut, er det pga. studieprotokollen, knyttet en del usikkerhet til dette. Slik studien var designet,

¹ <https://helse-bergen.no/nasjonalt-kompetansesenter-for-porfyrisykdommer-napos/akutt-intermitterende-porfyri-aip-for-leger#behandling>

² <https://helse-bergen.no/nasjonalt-kompetansesenter-for-porfyrisykdommer-napos/akutt-intermitterende-porfyri-aip-for-leger#behandling>

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_en.pdf

ble en del pasienter i placebogrupperen underbehandlet fordi de måtte slutte på hemin profylakse før studiestart. Median historisk årlig anfallsrate var 8 (IQR⁴ 4 - 16) for pasientene som ble inkludert i studien, mens median årlig anfallsrate for placebogrupperen økte til 10,7 (IQR 2,2 – 26,1) i studieperioden.

Med ENVISION som hovedgrunnlag, har Alnylam levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner effekt og kostnader av givosiran mot standard støttebehandling. Etter kontakt med kliniske eksperter, har det blitt avdekket at relevant komparator i denne metodevurderingen er hemin profylakse, og ikke placebo.

Legemiddelverkets vurdering

Hovedbegrunnelsen for at Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering er mangel på dokumentasjon på relativ effekt. Innsendt data over relativ effekt, er basert på resultater fra ENVISION. Under følger en kort punktvis oppsummering på hvorfor data fra ENVISION ikke er relevant i denne saken:

- Komparator i ENVISION var placebo (standard støttebehandling), mens riktig komparator i norsk klinisk praksis er hemin profylakse.
- Det er ikke mulig å gjennomføre en indirekte sammenligning mot relevant komparator i norsk klinisk praksis pga. få studier med lav kvalitet for hemin profylakse.
- Pasientpopulasjonen i ENVISION hadde mange flere anfall og er ikke direkte sammenlignbar med norske pasienter.
- Pasientene i ENVISION måtte slutte på hemin profylakse (inklusionskriterium) før studiestart, noe som kan:
 - påvirke overførbarheten av relativ effekt i studien til norsk klinisk praksis.
 - overestimere studieresultatene og relativ effekt av givosiran pga. underbehandling i placeboarmen.

Punktene over tilsier at effektdata fra ENVISION ikke kan brukes som parameterverdier i den helseøkonomiske modellen for å vurdere kostnadseffektivitet av givosiran i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket har diskutert ovennevnte mangler i et møte med Alnylam for å avklare om det finnes ytterligere dokumentasjon. Alnylam har gjort en vurdering av gjennomførbarheten av en indirekte sammenligning mellom givosiran og hemin profylakse, og konkluderte med at dette ikke er gjennomførbart. Legemiddelverket er enig i denne konklusjonen.

Videre har Legemiddelverket gjort en innledende vurdering av innsendt modell, og avdekket en rekke alvorlige feil og mangler:

- Modellering av dødelighet i de ulike helsestadiene i den innsendte analysen gir en kraftig overdødelighet sammenlignet med normalbefolkningen:
 - De mest alvorlige pasientene (alvorlig sykdom: 25+ anfall årlig; tilbakevendende anfall: 5-24 anfall årlig): ca. 10 ganger overdødelighet.
 - Symptomatiske pasienter (1-4 anfall årlig): ca. 5,6 ganger overdødelighet.
 - Asymptomatiske pasienter (0 anfall, mutasjonsbærere): ca. 2,6 ganger overdødelighet.

⁴ Interquartile range

Det er ingen støtte i litteraturen for denne overdødeligheten, selv om en kliniker åpner for at det kan være en viss underrapportering av AIP-relaterte dødsfall.

- Andelen pasienter som forflytter seg mellom helsestadiene stemmer ikke med det som er observert i norsk klinisk praksis. Pasientene blir mer alvorlig syke over tid i modellen.
- Antall årlige anfall som modelleres stemmer ikke overens med norsk klinisk praksis. Alnylam har modellert en årlig anfallsrate på hhv 2, 10 og 33 for helsetilstandene «Symptomatisk», «Tilbakevendende» og «Alvorlig». Over en tidshorison på 58 år i analysen gir dette i gjennomsnitt per pasient totalt 22 anfall i givosiranarmen og over 520 anfall i placeboarmen. Fra årsrapporten til NAPOS⁵ (2019-tall), ble det til sammenligning registrert totalt 24 innleggelser, fordelt på 6 pasienter, noe som gir i gjennomsnitt 4 anfall per pasient i løpet av et år i norsk klinisk praksis.

Oppsummert vurderer Legemiddelverket at det ikke er mulig å gjennomføre en kostnad per QALY-analyse av givosiran mot hemin profylakse av to hovedgrunner:

1. Data for relativ effekt og sikkerhet mellom givosiran og hemin profylakse er ikke tilgjengelig, verken gjennom en direkte- eller indirekte sammenligning.
2. Pga. store feil og mangler i innsendt modell, kan den ikke brukes for å vurdere kostnadseffektiviteten til givosiran selv om nye og relevante studiedata skulle dukke opp. Legemiddelverket er for øvrig ikke kjent med at slike studier er pågående eller underveis.

I innsendt analyse fra Alnylam er merkostnad for givosiran sammenlignet med placebo på 774 680 NOK per kvalitetsjusterte leveår (QALY). Legemiddelverket har ikke godkjent den innsendte analysen, men har likevel utforsket betydningen for resultatet av å endre sentrale forutsetninger i hovedanalysen til Alnylam. Legemiddelverket understreker at dette kun er gjort for å belyse kostnad i forhold til nytte for givosiran, og reflekterer ikke et endelig resultat for kostnadseffektivitet.

Følgende endringer er utforsket:

- Fjernet produksjonstap som følge av tapt fritid i forbindelse med et anfall. Inklusjon av produksjonsvirkninger er ikke i tråd med retningslinjene til Legemiddelverket.
- Redusert antall årlige anfall til fire for de to alvorligste helsetilstandene knyttet til sykdommen i modellen. Det er stor usikkerhet knyttet til anfallsfrekvensen for pasienter med AIP da dette varierer fra år til år, men med bakgrunn i tall fra årsrapporten til NAPOS så kan fire årlige anfall ligge nærmere hva man ser i norsk klinisk praksis for pasienter med alvorlig sykdom. I modellen genererer denne parameterverdien likevel over hundre anfall i gjennomsnitt per pasient i placeboarmen over livstidshorisonen i analysen, noe som synes å være svært høyt. For givosiranarmen er det om lag åtte anfall i løpet av livstidshorisonen i analysen.
- Fjernet overdødeligheten som er antatt for pasientpopulasjonen. Overdødeligheten er ikke dokumentert.
- Fjernet forskjeller i baseline nytte som følge av sykdommen for pasienter som ikke har anfall. Fra studien er det tendenser til at givosiran-gruppen har bedre livskvalitet med de måleinstrumentene som ble brukt, men forskjellen er ikke signifikant. Legemiddelverket utelukker ikke at det kan være forskjeller i baseline nytte mellom helsetilstandene og alvorlighetsgraden av sykdommen, men at

⁵ Nasjonalt kompetansesenter for porfyri sykdommer

det ikke finnes data til å støtte de svært lave baseline nytteverdiene som Alnylam har lagt til grunn for de alvorligste helsetilstandene i analysen.

- Baseline vekt er endret til >75 kg for å reflektere at en andel av pasientene med alvorlig AHP ikke veier under 75 kg. Givosiran doseres basert på pasientens vekt, og dette påvirker behandlingstkostnaden. Pasienter < 75 kg trenger 1 hetteglass per måned, mens pasienter > 75 kg trenger 2 hetteglass.

Tabell 1: Resultatet fra firma sin hovedanalyse presenteres øverst i tabellen. For hver endring i analysen Legemiddelverket har utforsket, presenteres størrelsen i endring i IKER. Summen av alle endringene fører til et sluttresultat som er presentert nederst i tabellen.

Forutsetning	Alnylam sin hovedanalyse	Legemiddelverket sin endring	Størrelse på endring i IKER (NOK/QALY)
Alnylam sin hovedanalyse	-	-	774 680 NOK
Produksjonstap som følge av tapt fritid i forbindelse med anfall	Inkludert	Fjernet	+ 0.6 millioner NOK
Årlig anfallsrate for helsetilstandene	Asymptomatic: 0,00 Symptomatic: 2,32 Recurrent: 10,20 Severe: 33,10	Asymptomatic: 0,00 Symptomatic: 2,32 Recurrent: 4 Severe: 4	+ 4.3 millioner NOK
Overdødelighet hos AHP pasienter	Økt dødelighet sammenlignet med den generelle befolkningen	Lik dødelighet som den generelle befolkningen	- 0.4 millioner NOK
Baseline HRQoL som følge av AHP når man ikke har anfall	Differensiert HRQoL – lavere livskvalitet ved baseline jo oftere man har anfall	Lik HRQoL ved baseline på tvers av helsetilstandene, men lavere enn den generelle befolkningen	+ 135 millioner NOK
Baseline vekt på pasientene (kg)	<75 kg	>75 kg	+180 millioner NOK
Foreløpig resultat på bakgrunn av ovennevnte endringer	-	-	140 – 320 millioner NOK -Avhengig av baseline vekt

Legemiddelverket tror ikke på at hovedresultatet til firma reflekterer det reelle forholdet mellom nytte og ressursbruk, som demonstrert i Tabell 1. Det er flere svakheter i hovedanalysen som ikke er omfattet i tabellen, blant annet at komparator som ligger til grunn ikke er i tråd med norsk klinisk praksis, og at relativ effekt i modellen sannsynligvis er overestimert sammenlignet med norsk klinisk praksis. Det foreligger ikke nok data til å kunne gå videre med en komplett analyse. Resultatene i tabell 1 er likevel egnet til å vise at gitt dagens pris for givosiran, er merkostnad per QALY langt over vanlig grense for betalingsvillighet.

Budsjettkonsekvenser

Ressursbruk ved innføring av profylaktisk behandling med givosiran

Avhengig av kroppsvekten til pasienten, er årlige behandlingskostnader med givosiran (maksimal AUP inkl. mva.) estimert til **7 485 012** eller **14 970 024 NOK** per pasient (Tabell 2). Doseringen er basert på faktisk kroppsvekt, men fordi det ikke antas hetteglassdeling, er dosering inndelt etter antall enheter man trenger basert på kroppsvekten til pasienten.

Tabell 2: Legemiddelkostnader for profylaktisk behandling med givosiran (Maksimal AUP inkl. mva.)

	Pris/hetteglass (=189 mg)	Dosering*	Årlig kostnad
Profylaktisk behandling med givosiran	623 751,00 NOK	Pasienter ≤75 kg: 1 hetteglass/måned	7 485 012 NOK
		Pasienter >75 kg: 2 hetteglass/måned	14 970 024 NOK

*Anbefalt dose av givosiran er 2,5 mg/kg én gang per måned, administrert ved subkutan injeksjon.

Klinikere estimerer at 5-15 pasienter er aktuelle for behandling med givosiran, og at om lag halvparten har en kroppsvekt >75 kg og dermed behøver to hetteglass av givosiran per måned. Dette gir en budsjettkonsekvens i et intervall på mellom **56 137 590 – 168 412 770 NOK** i året på gruppenivå⁶.

Snittalderen til pasientene er rundt 50 år, og i utgangspunktet mottar pasientene behandling livet ut så lenge de er symptomatiske og oppnår effekt av behandlingen. Fordi givosiran ikke er en kurativ behandling, må det også tas høyde for tilleggskostnader for å behandle et fåtall anfall (

Tabell 3).

Tabell 3: Behandlingskostnader for alvorlig porfyrianfall (Maks AUP inkl. mva.)

	Sykehusinnleggelse*	Tilleggsbehandling med hemin	Totalt
Akuttbehandling av alvorlig porfyrianfall	kr 77 873,75	kr 30 201,25	kr 108 075

*DRG299 – Medfødte stoffskiftesykdommer

Ressursbruk uten innføring av profylaktisk behandling med givosiran

I dagens klinisk praksis gis profylaktisk behandling med hemin off-label til 50-100 % av pasientene som er aktuelle for behandling med givosiran (Tabell 4).

⁶ Intervallet er basert på grove beregninger der det legges til grunn at halvparten av pasientene behøver to hetteglass hver måned. Kalkylen for årlige budsjettkonsekvenser er derfor som følger:

Lavt scenario: (7 485 012 NOK x 0.5 + 14 970 024 NOK x 0.5) x 5 pasienter årlig = 56 137 590 NOK

Høyt scenario: (7 485 012 NOK x 0.5 + 14 970 024 NOK x 0.5) x 15 pasienter årlig = 168 412 770 NOK

Tabell 4: Legemiddelkostnader for profylaktisk behandling med hemin (Maks AUP inkl. mva.)

	Pris/pakning*	Dosering**	Årlig kostnad
Profylaktisk behandling med Normosang (hemin)	30 201,25 NOK	1 ampulle hver 14. dag	196 307,5 NOK
		1 ampulle hver 7. dag	392 613,75 NOK

*Én pakning inneholder 4 ampuller à 250 mg

**Dosering er basert på faktisk kroppsvekt, men fordi det ikke antas ampulledeling, legges 1 ampulle til grunn for hver gang pasienten mottar en dose. Doseringsfrekvens varierer, men det legges til grunn et spenn på hver 7. til 14. dag basert på rapporteringer i litteraturen⁷

Det er vanskelig å tallfeste hvor mange anfall pasientene får i løpet av et år uten profylaktisk behandling, og man vet heller ikke hvor effektiv profylaktisk behandling er. Registerdata viser at de mest alvorlig syke pasientene i gjennomsnitt har fire sykehusinnleggelseser som følge av anfall i løpet av et år⁸. Av pasientene som blir innlagt på sykehus med alvorlig porfyrianfall behøver 60-70 % anfallsbehandling med hemin i tillegg.

Under svært usikre antakelser, og avhengig av om pasientene mottar profylaktisk behandling med hemin, varierer de årlige behandlingskostnadene for de mest alvorlig syke pasientene med **196 308– 824 909 NOK** i gjennomsnitt per pasient⁹. På gruppenivå gir dette en budsjettkonsekvens på mellom **981 538 – 12 373 706 NOK** i året¹⁰.

Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

Tabell 5: Oppsummering av budsjettkonsekvenser med lavt og høyt scenario

	Lavt scenario	Høyt scenario
Innføring av givosiran	56 137 590 NOK	168 412 770 NOK
Uten innføring av givosiran	12 373 706 NOK	981 537,5 NOK
Budsjettkonsekvenser	43 763 884 NOK	167 431 233 NOK

⁷ <https://doi.org/10.1016/j.amimed.2006.05.026>

⁸ I Norsk Porfyriregisters årsrapport for 2019, side 65: Blant deltagerne med aktiv AIP/PV/HCP oppga 35 personer (36 %) i 2019 at de hadde hatt anfall over 12 timer de siste 12 måneder. Seks av de 35 som oppga å ha hatt anfall over 12 timer (17 %), rapporterte at de hadde vært innlagt på sykehus de siste 12 måneder. Disse seks pasientene oppga til sammen 24 sykehusinnleggelseser, hvor det i 16 av tilfellene (67 %) ble gitt behandling med hemarginat (Normosang).

⁹ Lavt scenario: profylaktisk heminbehandling hver 14. dag uten noen anfall ila året: 196 307,5 NOK

Høyt scenario: profylaktisk heminbehandling hver 7. dag + 4 anfall i året som krever sykehusinnleggelse: 392 613,75 + (108 074 x 4) = 824 909 NOK

¹⁰ Kalkylen for årlige budsjettkonsekvenser er som følger:

Lavt scenario: Kun profylaktisk hemin/14. dag 196 307,5 NOK x 5 pasienter årlig = 981 537,5 NOK

Høyt scenario: ((108 075 x 4 anfall) + profylaktisk hemin/7. dag 392 613,75 NOK) x 15 pasienter årlig = 12 373 706,25 NOK

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med givosiran vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 44 – 167 millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon

Legemiddelverket utelukker ikke at givosiran har en mereffekt sammenlignet med dagens behandling med hemin profylakse, men det mangler dokumentasjon som kan støtte dette. Relativ effekt for givosiran sammenlignet med placebo målt i studien er sannsynligvis overestimert siden pasientene var underbehandlet i placeboarmen. Legemiddelkostnaden (maksimal AUP) for givosiran er 7,5-15 millioner NOK per pasient per år. Med dagens prisnivå for givosiran er prioriteringskriteriene ikke oppfylt.

Statens legemiddelverk, 03-06-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Leung-Ming Yu
Ania Urbaniak
Victoria Richardsdóttir Fife

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Alnylam's respons til Legemiddelverkets vurderingsrapport av Givlaari® (givosiran) til behandling av akutt hepatisk porfyri

Alnylam er overrasket og skuffet over at Legemiddelverket i vurderingsrapporten i sin helhet har avvist vår kostnad-nytte-modell som grunnlag for å vurdere givosiran, tilsynelatende på grunn av usikkerhet i antagelsene i våre analyser. Det er beklagelig at disse innvendingene ikke ble meddelt oss før utkast til vurderingsrapport ble skrevet, til tross for en lang evalueringsprosess på mer enn 270 dager. Vi hadde imøtesett en mer transparent evalueringsprosess. Dette hadde gitt bedre mulighet til å adressere usikkerheter og vurdere andre kilder og annen metodologi som Legemiddelverket måtte mene er mer relevant for norske forhold. Det hadde da også vært mulig å klargjøre at mange forhold i analysene våre, beskrevet i Legemiddelverkets rapport som «alvorlige feil og mangler», faktisk er grundige vurderinger og beslutninger basert på omfattende dialog med, og innspill fra, en rekke andre ledende HTA-myndigheter.

Alnylam er uenig i flere av konklusjonene som fremkommer i vurderingsrapporten. Gitt begrensningen i lengde på vårt tilsvarende ønsker vi å fokusere på følgende to vurderinger som vi er sikre på at vi kunne ha løst dersom vi hadde fått mulighet til å diskutere dem før evalueringsrapporten ble friggitt:

1. Beskrivelse av hemin profylakse som egnet komparator for givosiran, og
2. Avvisningen av behandlingseffekt av givosiran slik som vist i fase 3-studien, ENVISION¹, som ikke relevant for norsk klinisk praksis.

1. Profylaktisk heminbehandling er ikke en relevant komparator for givosiran

Vurderingsrapporten gir en konklusjon som Alnylam er uenig i, nemlig at «Etter kontakt med kliniske eksperter, har det blitt avdekket at relevant komparator i denne metodevurderingen er hemin profylakse og ikke placebo». På spørsmål fra Legemiddelverket ga Alnylam i sitt svar, datert 16. februar, en detaljert og grundig forklaring på hvorfor det verken er klinisk relevant eller metodologisk passende å inkludere heminprofylakse som komparator til givosiran. Vi er glade for at Legemiddelverket er enige i vår – og en rekke andre HTA-myndigheters – vurdering av at en indirekte sammenligning mellom givosiran og heminprofylakse ikke er mulig, spesielt pga. dårlig dokumentasjon av heminprofylakse. Vi er imidlertid skuffet over at ingen av våre andre forklaringer er tatt til etterretning.

Alnylam er spesielt uenig i påstanden i rapporten om at heminprofylakse er en egnet klinisk eller økonomisk komparator for givosiran. Alle tilgjengelige data tilsier at givosiran har en robust og vesentlig behandlingsfordel hos pasienter med akutt hepatisk porfyri (AHP), som beskrevet i *New England Journal of Medicine*¹, og basert på data som fortsatt samles inn i forlengelsesstudier. I motsetning til dette har alle studier på heminprofylakse vært enten fra ukontrollerte studier² eller observasjonsstudier.³⁻⁵ En randomisert, kontrollert klinisk studie med heminprofylakse rekrutterer fortsatt pasienter, så data fra denne studien er foreløpig ikke tilgjengelige. Vi mener at det derfor er mest korrekt å beskrive denne intervensjonen som utprøvende – og derfor ikke en egnet komparator til givosiran.

Selv om bruk utenfor indikasjon kan være relevant i enkelte sammenhenger, registrerer vi at bruk av heminprofylakse ikke bare er utenfor indikasjon, men er eksplisitt frarådet i preparatomtalen der det står «Normosang bør ikke brukes som forebyggende behandling [vår understrekning] da tilgjengelige data er for begrensede og langtidsbruk av regelmessige infusjoner medfører risiko for jernoverskudd.»⁶

Gitt disse vurderingene mener vi at det verken er klinisk eller etisk grunnlag for å vurdere heminprofylakse som komparator. En ytterligere bekymring er at en ensidig sammenligning av kostnader for givosiran og

heminprofylakse, slik beskrevet i Legemiddelverkets rapport, i praksis vil gi en kostnadsminimeringsanalyse. Helseøkonomisk litteratur tilsier at denne type analyse ikke er egnet hvis det ikke er vist tilstrekkelig grad av likhet i effekt og sikkerhet mellom tiltakene som sammenliknes.⁷

2. Behandlingseffekten av givosiran vist i ENVISION er pålitelig og relevant for Norge

Vi respekterer Legemiddelverkets rett til å gjøre en uavhengig vurdering, men vil gjerne påpeke at validiteten til ENVISION-studien og resultatene for de primære endepunktene (dvs. endring i antall anfall årlig [AAR]) hittil er akseptert av alle regulatoriske myndigheter, uten vesentlige innvendinger mot generaliserbarheten av givosiran-funnene eller om disse resultatene på noen måte er skjeve. Observasjoner fra den internasjonale, randomiserte, kontrollerte ENVISION-studien – den største randomiserte, kontrollerte studien hos AHP-pasienter – gir den beste dokumentasjonen for antagelser med tanke på behandlingseffekt av givosiran. Vi designet modellen vår i tråd med Legemiddelverkets egne retningslinjer som sier «Det foretrekkes effekt- og sikkerhetsdata fra randomiserte, kontrollerte studier fremfor studier med annet design.»⁸. Vi er derfor skuffet over at Legemiddelverkets rapport indikerer at retrospektive data fra et begrenset antall norske pasienter ble tillagt større vekt enn dokumentasjon fra en randomisert, kontrollert klinisk studie spesifikt designet for å trekke konklusjoner vedørende disse kliniske spørsmålene.

Alnylam vil også påpeke at det med så få pasienter og begrenset oppfølging i det norske registeret ikke er mulig å trekke generelle konklusjoner om alvorlighetsgraden av AHP hos disse pasientene. AHP har et variabelt og svært uforutsigbart sykdomsforløp⁹⁻¹¹. En gitt pasient med få anfall ett år kan oppleve mange anfall året etter. Selv én ny pasient (insidens) i Norge med en høy AAR vil representere en stor økning i total anfallsbelastning i landet. Med en så stor uforutsigbarhet i AAR over tid, mener vi at den beste tilnærmingen er å basere antagelsene på store studier av høy kvalitet, slik som ENVISION RCT (N=94)¹ og langtidsstudien til Neeleman et al. (2018)⁴ (N=88).

Vedrørende Legemiddelverkets påstand om at norske pasienter ikke opplever de høyeste kategoriene av alvorlighetsgrad for AHP observert i ENVISION, noterer vi at denne er basert på en analyse av 2019-data fra NAPOS. Legemiddelverket har delt de 24 sykehusinnleggelsene på seks pasienter, hvilket gir et enkelt gjennomsnitt på fire anfall per pasient. Det finnes derimot ingen måte å vurdere den faktiske bredden i AAR-verdier for pasientene eller realismen i estimatet, gitt de godt kjente begrensningene i slike analyser som kompliserer forståelsen av sykdommens alvorlighetsgrad hos disse pasientene.

Alnylam er sikre på at vi kunne klarert ut disse usikkerhetene hvis vi hadde hatt mulighet til å diskutere dem med Legemiddelverket, og vi beklager at slike samtaler ikke fant sted. Vi håper at vi fremover vil ha mulighet til å samarbeide mer konstruktivt med Legemiddelverket til det beste for norske pasienter.

Med vennlig hilsen,

Jan Westerblad

Country Manager, Norden

Referanser

1. Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2289-2301.
2. Anderson KE, Collins S. Open-label study of hemin for acute porphyria: clinical practice implications. *Am J Med*. 2006;119(9):801 e819-824.
3. Marsden JT, Guppy S, Stein P, et al. Audit of the use of regular haem arginate infusions in patients with acute porphyria to prevent recurrent symptoms. *JIMD Rep*. 2015;22:57-65.
4. Neeleman RA, Wagenmakers M, Koole-Lesuis RH, et al. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(5):809-817.
5. Schmitt C, Lenglet H, Yu A, et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. *J Intern Med*. 2018;284(1):78-91.
6. Orphan Europe SARL. NORMOSANG 25 mg/ml, concentrate for solution for infusion Summary of Product Characteristics. 19 June 2019; https://www.recordatirarediseases.com/sites/www.recordatirarediseases.com/files/inline-files/Normosang_ProductInformation.pdf files/Normosang_ProductInformation.pdf. Accessed 14 November 2019.
7. Briggs AH, O'Brien BJ. The death of cost-minimization analysis? *Health Econ*. 2001;10(2):179-184.
8. Statens legemiddelverk. Guidelines for the submission of documentation for single technology assessment (STA) of pharmaceuticals. 20 May 2020; <https://legemiddelverket.no/Documents/English/Public%20funding%20and%20pricing/Documentation%20for%20STA/Guidelines%2020.05.2020.pdf>. Accessed 14 September 2020.
9. Bissell DM, Wang B. Acute hepatic porphyria. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(1):17-26.
10. Naik H, Stoecker M, Sanderson SC, et al. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: A qualitative study. *Mol Genet Metab*. 2016;119(3):278-283.
11. Simon A, Pompilus F, Querbes W, et al. Patient perspective on acute intermittent porphyria with frequent attacks: a disease with intermittent and chronic manifestations. *Patient*. 2018;11(5):527-537.