

# Refusjonsrapport

C1-esterase inhibitor (Berinert) til  
behandling av hereditært angioødem  
(HAE).

Vurdering av søknad om  
forhåndsgodkjent refusjon § 2

09-03-2011

Statens legemiddelverk

## FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og

d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater.

Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18).

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no))

## OPPSUMMERING

### Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for C1- esterase inhibitor (Berinert) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

### Medisinsk godkjent indikasjon:

Berinert er indisert for behandling av akutte anfall av arvet angioødem type I og II (HAE).

### Bakgrunn:

Hereditært angioødem (HAE) er en sjelden og potensielt livstruende sykdom karakterisert med episodiske anfall med hevelser (ødemer) i hud og slimhinner. Sykdommen er arvelig og skyldes nedsatt konsentrasjon av proteinet C1- INH (HAE type I) eller nedsatt funksjon av C1- INH (HAE type II). Sykdommen er en underart av vanlig angioødem som ofte skyldes en allergisk reaksjon, men forekomsten er svært sjelden. Studier har vist at hereditært angioødem utgjør ca 0,4 % av alle tilfeller med angioødem. Det er i dag er det diagnostisert rundt 70- 100 personer med HAE i Norge, men trolig er det en underdiagnostisering av antallet som faktisk har HAE.

### Dokumentasjon av klinisk effekt:

Den kliniske dokumentasjonen består av effektstudier som er benyttet ved regulatorisk søknad om markedsføringstillatelse. Berinert har i kliniske studier vist god effekt sammenlignet med placebo når det gjelder tid fra behandlingsstart til symptomlindring ved akutte anfall av HAE i mageregion eller ansikt.

Berinert har ut ifra kliniske studier vist en akseptabel bivirkningsprofil.

Legemiddelverket har i rapporten konkludert med at de faglige kriteriene i legemiddelforskriftens § 14-3 mht. sykdommens alvorlighet og langvarighet er oppfylt. Kravet om vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning er også oppfylt selv om dokumentasjonen for effekt ikke inkluderer en aktiv komparator.

### Legemiddeløkonomiske analyser:

Søker har sendt inn en kostnadseffektivitetsanalyse. Berinert sammenliknes med "Ingen behandling med Berinert" for pasienter med HAE- anfall. Det regnes på gjennomsnittskostnader per anfall, av ulik alvorlighetsgrad. Gode data for ressursbruk i helsetjenesten ved anfall som behandles hhv. med Berinert og uten Berinert (og uten alternativer som Firazyr (icatibant)) mangler. Likevel ser det ut til, med plausible forutsetninger, at behandling med Berinert ved alvorlige anfall, dvs. særlig anfall i

munnsvelg og alvorlige anfall i magen, kan gi innsparinger i sykehus- og legevaktkostnader som mer enn oppveier legemiddelkostnadene for Berinert.

Legemiddelverket har også sammenliknet Berinert med Firazyr, som nå kun fås på individuell refusjon. Behandlingseffekten vurderes som sammenliknbar, men legemiddelkostnadene synes lavere for Berinert – gitt informasjon om hva som er mest vanlige doseringer.

Legemiddelverket konkluderer, til tross for manglene og usikkerheten i dokumentasjonen, at Berinert ser ut til å være kostnadseffektiv behandling av alvorlige HAE-anfall.

Konklusjon:

Legemiddelverket mener at det er sannsynlighetsovervekt for at C1- esterase inhibitor (Berinert) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon. Antatte virkninger på folketrygdens legemiddelbudsjett av opptak på blå resept er under bagatellgrensen på 5 millioner kroner. Legemiddelverket innvilger derfor C1- esterase inhibitor (Berinert) forhåndsgodkjent refusjon.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at C1-esterase inhibitor (Berinert) innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 01-04-2011 med følgende refusjonsinformasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av alvorlige akutte anfall ved arveavhengt angioødem av type I og II.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
<b>ICPC</b>			<b>ICD</b>			
<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>	<b>Vilkår</b>	<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>	<b>Vilkår</b>	
A92	Angionevrotisk ødem		T78.3	Angionevrotisk ødem		
<u>Vilkår:</u> Ingen						

## INNHOLDSFORTEGNELSE

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>6</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>7</b>
1.1 UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM .....	7
1.2 BEHANDLING .....	8
1.2.1 <i>Behandling med C1-esterase inhibitor (Berinert)</i> .....	9
1.2.2 <i>Behandling med icanibant (Firazyr)</i> .....	9
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR VIRKESTOFF (PREPARAT)</b> .....	<b>10</b>
2.1 STUDIER MED C1- ESTERASE INHIBITOR (BERINERT) .....	10
2.2 C1- ESTERASE INHIBITOR (C1-INH) (BERINERT) VS ICATIBANT (FIRAZYR).....	11
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV KLINISK DOKUMENTASJON .....	13
<b>3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV C1-ERASTASE INHIBITOR (BERINERT)</b> .....	<b>14</b>
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	14
3.2 RESULTATER .....	16
3.3 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE .....	17
3.4 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	18
3.4.1 <i>Oppsummering</i> .....	22
<b>4 DISKUSJON</b> .....	<b>23</b>
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDEFORSKRIFTEN .....	23
4.2 STYRKER OG BEGRENSNINGER VED SØKNADEN .....	23
4.3 TOTALVURDERING.....	24
<b>5 BUDSJETTKONSEKVENSER</b> .....	<b>25</b>
<b>6 KONKLUSJON</b> .....	<b>27</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>28</b>

**SØKNADSLOGG**

Refusjonssøker: CSL Behring AB

Preparat: Berinert

Virkestoff: C1- esterase inhibitor, human

Indikasjon: Hereditært angioødem type I og II (HAE). Behandling av akutte anfall

ATC-nr: B02A B03

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 07-05-2010

Saksbehandling startet: 14-05-2010

Opphold i saksbehandlingen: 107 dager

Vedtak fattet: 09-03-2011

Saksbehandlingstid: 192 dager

## 1 BAKGRUNN

### 1.1 Underliggende helseproblem

Hereditært angioødem (HAE) er en sjelden og potensielt livstruende sykdom karakterisert med episodiske anfall med hevelser (ødemer) i hud og slimhinner. Sykdommen er arvelig og skyldes nedsatt konsentrasjon av proteinet C1- INH (HAE type I) eller nedsatt funksjon av C1- INH (HAE type II). Sykdommen er en underart av vanlig angioødem som ofte skyldes en allergisk reaksjon, men forekomsten er svært sjelden. Studier har vist at hereditært angioødem utgjør ca 0,4 % av alle tilfeller med angioødem. Det er i dag er det diagnostisert rundt 70- 100 personer med HAE i Norge, men trolig er det en underdiagnostisering av antallet som faktisk har HAE (Kilde: Overlege Erik Waage Nilsen, Nordlandssykehuset og overlege Per Helsing, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet)

Hovedsymptomene er akutte, ikke inflammatoriske ødemer i hud og slimhinner, som oftest i armer og ben eller ansiktet. Anfallene angriper også ofte mage og tarm, noe som kan gi betydelige magesmerter, diaré og oppkast. Hevelser i svelg og hals kan være livstruende, og bør behandles umiddelbart. Det er også vanlig å få ødemer i kjønnsorganer. I sjeldne tilfeller kan anfallene føre til hevelser i hjernen, noe som kan medføre hodepine, talebesvær, lammelser eller kramper.

Sykdommen har individuelt forløp. Noen er hardt rammet med flere anfall i måneden, mens andre kan ha påvist nedsatt C1-INH, men får sjelden eller aldri noen anfall. Anfallene opptrer med ukes til års intervall og kan fremprovoseres av traumer, psykisk og fysisk stress, hormonelle faktorer, infeksjoner og visse legemidler. Anfallene kan vedvare fra flere timer til 1-5 døgn. I mellom anfallene er pasientene fullstendig symptomfrie. Søker har laget en oversikt med alvorlighetsklassifisering og fordeling av anfall:

Tabell 1. Fordeling av anfall etter alvorlighetsgrad

<b>Alvorlighetsgrad</b>	<b>Prosent</b>
4) alvorlig (inkl larynx)	4 %
3) mindre alvorlig (mage/tarm)*	47 %
2) moderat (50 % hud)	24,5 %
1) mild (50 % hud)	24,5 %
*Men potensielt smertefullt (Legemiddelverkets kommentar)	
<i>Kilde: Søker, basert på analyse utført av Tandvårds och Läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige[1] og som opprinnelige var vurdert</i>	

*basert på en studie av Bork et al [2]*

En studie utgitt av Bork et al [2] med data fra 221 pasienter, viser at omtrent halvparten av anfallene er hevelser i armer eller ben, og omtrent halvparten i mage- tarmkanalen. Hevelser i strupen forekom i en prosent av tilfellene.

Frekvensen av anfall varierer mellom individer, men i følge svenske Tandvårds och Läke medelsförmånsverket (TLV) [1] er 20 anfall av varierende alvorlighetsgrad per år et middeltall som har blitt rapportert. Cirka halvparten av disse anfallene innebærer hevelser i tarm, ansikt og/ eller strupe.

### Diagnostisering

Kjent forekomst av hereditært angioødem i familien vil gi mistanke om diagnosen. Foreligger det ikke tilfeller av HAE i familien, kan tilstanden lett mistolkes som en allergisk reaksjon. Diagnosen HAE stilles ved at det tas en blodprøve som måler mengden C1-INH og funksjonen til dette proteinet. Noen HAE- pasienter kan ha nok C1-INH, men proteinet fungerer svært dårlig.

Kriteriet mht alvorlig sykdom i legemiddelforskriftens § 14-3 anses å være oppfylt fordi akutte hevelser i svelg og hals kan forløpe fatalt på grunn av luftveisobstruksjon.

*Kriteriet mht alvorlig sykdom i legemiddelforskriftens § 14-3 anses å være oppfylt fordi akutte hevelser i svelg og hals kan forløpe fatalt på grunn av luftveisobstruksjon.*

## 1.2 Behandling

### Eksisterende behandlingsmuligheter

Det finnes ingen kurativ behandling av HAE i dag, men det finnes muligheter for å forebygge og lindre anfall.

### Forebyggende behandling

To ulike legemidler kan benyttes til å nedsette hyppigheten og alvorlighetsgraden av anfall. I beste fall holder de pasienten anfallsfri. Danazol (Danol) er et hormonpreparat (anabolt steroid) som stimulerer kroppen til å danne mer C1- INH. Dette legemiddelet har blitt avregistrert i Norge, men det kan søkes om registreringsfritak, og preparatet kan refunderes gjennom søknad om individuell refusjon. Preparatet har en rekke bivirkning, særlig blant kvinner. De mest vanlige er virilisering og hepatoksisitet/hepatomer. Preparatet gis ikke til barn eller kvinner som kan bli gravide under behandling.

Tranexamsyre (Cyklokapron) er en fibrinolysehemmer. Medisinen finnes godkjent i Norge, og den har forhåndsgodkjent refusjon for HAE. Det er ikke alle pasienter som har effekt av denne behandlingen. Enkelte pasienter kjenner når anfallene kommer og behandles

intermitterende med 2-3 tabletter 2-3 ganger pr. døgn i noen dager. Andre pasienter behandles kontinuerlig med denne dosen, med en økning ved eventuelle anfall for å kupere anfallet. Doseavhengig gastrointestinalt ubehag er vanligste rapporterte bivirkning. Ubegag er vanligvis mildt og forbigående. Hyppigst forekommende er kvalme, oppkast, diaré. Mindre hyppige er allergiske hudreaksjoner og hypotensjon ved hurtig intravenøs injeksjon.

C1-esterase inhibitor (Berinert) benyttes utenfor godkjent indikasjon av noen pasienter som forebyggende behandling, særlig i Sverige og Danmark. Pasient eller pårørende er da opplært i å administrere Berinert intravenøst hjemme. I Norge er det per i dag antakelig bare 2-3 pasienter som benytter denne formen for selvmedisinering (Kilde: Overlege Erik Waage Nilsen, Nordlandssykehuset og overlege Per Helsing, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet). Forhåndsgodkjent refusjon av forebyggende behandling med Berinert er ikke vurdert av Legemiddelverket i denne rapporten.

#### Akutt behandling

Til akutt behandling brukes i dag særlig C1-esterase inhibitor (Berinert) og icatibant (Firazyr). Disse er omtalt nærmere i kapitlene nedenunder.

Dessuten kan følgende brukes i akuttbehandling av HAE:

#### Frossent plasma

Ferskfrosset plasma inneholder C1-esterase inhibitor, men er i klinisk praksis ikke i bruk på grunn av smitterisiko. Det er også en risiko for at frossent plasma, som inneholder flere ulike plasmaproteiner i tillegg, kan forverre HAE-anfall.

#### Tranexamsyre

Tranexamsyre har hemmende virkning på fibrinolytiske blødninger og kan motvirke hevelser hos ca 15 prosent av pasienter med arvet angioødem. Det tar lang tid før effekt inntreer og preparatet fungerer tilfredsstillende kun hos en liten andel av pasientene.

#### *1.2.1 Behandling med C1-esterase inhibitor (Berinert)*

C1-esterase inhibitor er et plasmaglykoprotein som brukes til behandling av akutte anfall hos pasienter med arvet angioødem I og II. Under fysiologiske forhold blokkerer C1-esterasehemmere den klassiske kjeden til komplementsystemet. Terapeutisk effekt av Berinert ved arvet angioødem skyldes substitusjon av utilstrekkelig C1-esterasehemmeraktivitet. Doseringen er i følge preparatomtalen 20 enheter per kg kroppsvekt, og administreres ved langsom injeksjon eller infusjon. Bivirkninger ved bruk av Berinert er sjeldne, men reaksjoner på injeksjonsstedet og hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme. Det er også en risiko for virusoverføring ved bruk av legemidler fremstilt av humant blod eller plasma.

### 1.2.2 Behandling med icatibant (Firazyr)

Et alternativ til C1-esterase inhibitor (Berinert) er icatibant (Firazyr). Icatibant er godkjent til symptomatisk behandling av akutte anfall av hereditært angioødem (HAE) hos voksne med mangel på C1-esteraseinhibitor. Icatibant er en selektiv kompetitiv antagonist på bradykinin type 2 (B2)-reseptor. Det er et syntetisk decapeptid med struktur som ligner bradykinin, men med 5 aminosyrer som ikke danner protein. Ved HAE er forhøyede nivåer av bradykinin den sentrale mediatoren for utvikling av kliniske symptomer.

Legemiddelet administreres som subkutan injeksjon. I henhold til godkjent prepratomtale er Firazyr ikke beregnet til selvadministrering men skal gis av helsepersonell.

I de fleste tilfeller er det tilstrekkelig med én injeksjon Firazyr for å behandle et anfall. Ved utilstrekkelig bedring eller tilbakefall av symptomer, kan ytterligere en injeksjon Firazyr administreres etter 6 timer. Dersom den andre injeksjonen gir utilstrekkelig bedring eller tilbakefall av symptomer kan en tredje injeksjon Firazyr administreres etter ytterligere 6 timer. Maksimalt 3 injeksjoner av Firazyr kan administreres i løpet av 24 timer

Bivirkninger relatert til behandling med Firazyr er reaksjoner på injeksjonsstedet, kvalme, magesmerter, svimmelhet og hodepine.

Icatibant (Firazyr) blir per i dag kun dekket via individuell refusjon.

*Det faglige kriteriet for langvarig behandling i legemiddelforskriftens § 14-3 anses oppfylt ved at den underliggende sykdom er kronisk og det er behov for / risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode*

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR VIRKESTOFF (PREPARAT)

### 2.1 Studier med C1- esterase inhibitor (Berinert)

Det vises til kliniske studier i forbindelse med søknad om markedsføringstillatelse.

IMPACT 1 studien er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie i fase II/III [3]. Pasientgruppen (n=124) var 6-72 år med HAE type I eller II. Tilstanden måtte være bekreftet ved laboratorieverdier. Det var tre behandlingsarmer: Berinert ble gitt intravenøst i doser på henholdsvis 10 og 20 U/kg vs placebo. Pasientene ble behandlet ved anfall av moderat intensitet i mageregion (ikke hud) eller ansikt (ikke larynx). Det primære utfallsmål var tid fra behandlingsstart til symptomlindring ved akutte anfall av HAE i mageregion eller ansikt. Resultatene viste at median tid til symptomlindring var signifikant kortere med C1-esterasehemmer ved doser på 20 U/kg sammenlignet med placebo (0,5 vs 1,5 time; p=0,0025). Ved behandling med 10 U/kg var tid til symptomlindring kun noe forkortet (1,2 vs

1,5 time;  $p= 0,2731$ ). Sammenlignet med placebo var reduksjon i tiden til symptomlindring størst ved alvorlige anfall (0,5 vs 13,5 timer).

IMPACT 2 er en pågående prospektiv, ukontrollert, multisenter (åpen) studie [4, 5] som er en oppfølgingsstudie av pasientene som deltok i IMPACT 1. Rasjonale er at C1- esterase inhibitor (C1-INH) behandling med dosering 20 U/kg er gullstandarden for behandling av HAE. Effektivitet og sikkerhet av C1- INH konsentrat til behandling ved anfall hvor som helst på kroppen ble undersøkt. Primært endepunkt var tid fra behandlingsstart til symptomlindring. Sekundære endepunkt var tid til symptomer var helt borte, andel pasienter med minst ett anfall med start av lindring etter 4 timer, andel anfall med start av lindring etter 4 timer og sikkerhet.

Wasserman et al [4] beskriver behandling av 706 anfall (i ansikt og abdomen) hos 53 pasienter. Craig et al [5] rapporterer om 39 larynx-anfall i 16 pasienter. I følge pasientenes vurderinger, er median tid til symptomlindring hurtigst ved anfall i larynx (15 minutter), deretter anfall i mageregionen (20 minutter) og anfall i ansikt (28 minutter). Median tid til resolusjon av HAE symptomer var 8,25 timer ved larynx-anfall, 10 timer ved anfall i mageregionen og 31 timer ved anfall i ansikt. Ingen rebound ødemer ble observert etter administrasjon av C1- INH konsentrat. Ingen alvorlige legemiddelrelaterte bivirkninger oppstod og behandling med C1- INH var godt tolerert.

## 2.2 C1- esterase inhibitor (C1-INH) (Berinert) vs icatibant (Firazyr)

I søkers innsendte helseøkonomiske analyse er ikke effekten av C1- INH sammenlignet med en aktiv komparator. Legemiddelverket indikerte tidlig i saksbehandlingsfasen at ”ingen behandling” kunne være aktuell som komparator, da det på dette tidspunktet i liten grad var andre relevante anfallsbehandlinger i bruk i det kliniske miljøet i Norge. Det ser imidlertid ut til at nytt alternativ, icatibant (Firazyr), blir tatt i bruk i noen grad. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket utarbeidet en oversikt over evidens der icatibant er valgt som komparator da dette er et alternativ med samme godkjente indikasjon. Under følger en oppsummering av Legemiddelverkets vurdering.

Tabellen nedenfor synliggjør likheter og forskjeller mellom Berinert og Firazyr.

Tabell 2. Sammenlikning av C1-esterase inhibitor og icatibant (Firazyr)

Preparat	Berinert	Firazyr
Indikasjon	Behandling av akutte HAE anfall	Behandling av akutte HAE anfall
Virkestoff og virkemåte	C1- esterase inhibitor (C1- INH). Erstatter manglende eller dysfunksjonelt enzym	Icatibant, Blokkerer bradykinin 2-reseptor, og dermed effekten av forhøyede bradykininverdier
Administrasjon	Intravenøs injeksjon, gis av	Subkutan injeksjon, gis av

	helsepersonell (noen pasienter er opplært i selvadministrasjon)	helsepersonell
Styrke	500 U (enheter) per hetteglass	30 mg/ sprøyte
Dosering 1. dose 2. maks/ døgn	20 enheter/ kg kroppsvekt. (i klinisk praksis brukes hovedsakelig 2 ampuller uavhengig av vekt)	I de fleste tilfeller er det tilstrekkelig med én injeksjon. Ved behov kan ny injeksjon gis etter 6 timer, og en tredje injeksjon etter ytterligere 6 timer. Maks 3 injeksjoner /døgn
Dokumentasjons grunnlag for den økonomiske analysen i søknaden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IMPACT 1 [3] RCT, placebokontrollert, behandling med 10 og 20 U/kg kroppsvekt ved anfall i ansikt og mageregion (n=124)</li> <li>• IMPACT 2 [4, 5] Åpen oppfølgingsstudie til IMPACT 1. 706 anfall i ansikt og mageregion hos 53 pasienter ble behandlet med 20U/kg kroppsvekt. 39 larynxanfall hos 16 pasienter ble behandlet med 20U/kg kroppsvekt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FAST -1 [7] [8] RCT, placebokontrollert, (n= 29), behandling med 30 mg icatibant (n= 27).</li> <li>• FAST-2 [7] [8] RCT, tranexamsyre 1000 mg (2 kapsler) som komparator (n= 38), behandling med 30 mg icatibant (n= 36). 91 % krevde kun 1 enkeltdose av icatibant.</li> </ul> <p>Senere episoder med HAE ble behandlet i en åpen forlengelse av studiene. Totalt 118 pasienter (597 separate anfall) ble behandlet. 89,9% krevde kun en enkeltdose icatibant. Effekteresultater var sammenlignbare med effekter i den kontrollerte fasen av studiene.</p>
Effektdata	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andre RCT Waytes et al. [6] RCT, placebokontrollert (n=11), aktiv behandling med C1-INH i doser 25 U/ kg kroppsvekt (n= 11). 95 % responsrate 1 time etter injeksjon vs. 12 % i placebogruppen.</li> </ul>	
	<p>IMPACT 1 Median tid til bedring av symptomer startet: 0,5 timer ved dosering 20U/kg, 1,2 timer ved dosering 10U/kg og 1,5 timer med placebo</p> <p>Subgruppe analyse: Best effekt ved behandlingen av alvorlige anfall i mage-tarm. Noe lengre tid for hevelser i ansiktet og hals</p> <p>IMPACT 2 Median tid til lindringsstart ved 28 og</p>	<p>FAST- 1 + FAST- 2 (F-1 + F-2)[7] [8] Median tid til bedring av symptomer startet, alle typer anfall: F-1: 2.5 F-2: 2.0 timer</p> <p>Subgruppe analyse: Best effekt ved abdominale anfall med median tid på 2 (F-1) og 1,6 (F-2) timer. Noe lengre tid ved kutane hevelser (median tid på 3,4 (F-1) og 2,5 (F-2) timer)</p>

	20 minutter for henholdsvis ansikt og mageregion. Median tid til resolusjon var 31 timer og 10 timer [4]. Median tid til lindringsstart ved larynxanfall var 15 minutter. Median tid til resolusjon var 8,25 timer [5].	Median tid til nesten fullstendig bedring av symptomer, alle typer anfall: 8,8 (F-1) og 10 (F-2) timer  Responstrate: 67% (F-1) og 80% (F-2) (4 timer etter injeksjon)  Totalt 36 pasienter ble behandlet for laryngeale anfall. Median tid til bedring av symptomer 0.6-1.0 timer
Sikkerhet/ Bivirkninger	Reaksjoner på injeksjonsstedet, hypersensitivitetsreaksjoner, HAE anfall	HAE anfall, reaksjoner på injeksjonsstedet, kvalme, magesmerter, svimmelhet og hodepine
Holdbarhet	Inntil 30 måneder i romtemperatur	Inntil 24 måneder i romtemperatur.

### 2.3 Legemiddelverkets vurdering av klinisk dokumentasjon

#### Effektstudier for C1- esterase inhibitor (Berinert):

Den kliniske dokumentasjonen består av de samme studiene som ble benyttet som dokumentasjon ved regulatorisk godkjenning av Berinert. IMPACT 1 er en fase III randomisert placebo- kontrollert, dobbeltblindet, multinasjonal prospektiv studie [3]. Antall deltakere er 124 pasienter. Da tid til symptomlindring (som er det primære endepunktet) er selvrapportert, kan dette være et usikkerhetsmoment i studien da det kan føre til ulik rapportering fra pasientene.

Når det gjelder sikkerhet oppstod alvorlige bivirkninger hos fem pasienter. Dette var ødemer i svelg, hevelser i skulder og bryst, eksaserbasjon av arvede angioødem og larynkspasmer.

IMPACT 2 er en open-label, forlenget RCT-studie [4, 5] av IMPACT 1. Analysene er basert på midlertidige resultater. Studiene er av høy kvalitet og resultatene er konsistente. Det er imidlertid høyere usikkerhet knyttet til oppfølgingsstudien da behandlingen ikke er skjermet.

*Etter Legemiddelverkets vurdering tilfredsstillende C1- esterase inhibitor (Berinert) legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon.*

#### Indirekte sammenligning mellom C1- esterase inhibitor (C1-INH) (Berinert) og icatibant (Firazyr)

Studien som belyser effekten av C1-INH er utført med dosering 20U/kg, og dermed er den indirekte sammenlikningen mellom C1-INH og icatibant også basert på doseringen 20U/kg for C1-INH. Klinisk bruk av C1-INH i Norge er hovedsakelig 2 ampuller (1000U) for voksne uavhengig av vekt. Legemiddelverket ser at doseringene av C1-INH kan avvike i studien og i

klinisk bruk. Grunnet mangel på data som sammenligner effekten av en dose icatibant med 2 ampuller C1-INH, kan Legemiddelverket ikke ta stilling til om disse dosene har lik eller bedre effekt, men antar, på bakgrunn av data fra studiene gjengitt overfor, at en dose icatibant har minst like god effekt som to ampuller C1-INH, og at disse doseringene derfor kan brukes i de økonomiske analysene. Det bør likevel presiseres at dette er usikkert da det er en indirekte sammenligning med fare for ulik baseline karakteristika og også ulike utfallsmål.

Effektdata fra randomiserte kontrollerte studier tyder på at behandlingseffekten med både icatibant og C1-INH inntreffer mellom 1- 4 timer med stor individuell variasjon i responstid. Det synes at icatibant har noe raskere innsettende effekt, men at effekten kan avta og enkelte pasienter kan ha behov for redningsmedisin i form av C1-INH eller en ekstra dose med icatibant. I FAST-2 studien har 9 % av pasientene fått ekstra dose med icatibant på grunn av tilbakefall av symptomer en tid etter den første injeksjonen. Det synes at behov for redningsmedisin kan oppstå mellom 12-48 timer etter innledende behandling med icatibant. Ingen pasienter i icatibant gruppen trengte redningsmedisinering innen de første 12 timer. Det kan bety at om lag 10 % av pasienter som innledende responderer positiv på icatibant behandling vil ha behov for en ekstra dose med enten icatibant eller Berinert injeksjon i løpet av anfallsbehandling. Det fremgår ikke av dokumentasjonen at pasienter som behandles med Berinert har behov for ekstra dose på grunn av tilbakefall av symptomer.

Det finnes ingen studier med direkte sammenligning av C1-INH og icatibant og vurderinger av hvorvidt disse legemidler er likeverdige alternativer bygger på indirekte sammenligninger av resultater fra ulike studier. Antall HAE pasienter behandlet med disse legemidlene i studiene er lavt og dette øker ytterligere usikkerhet ved slike sammenligninger. Kliniske data fra studier tyder på at C1-INH har tilnærmet samme effekt som icatibant målt som tid til oppstart av bedring av symptomer og responsrate. Bivirkningsprofilen for begge legemidler viser at lokale reaksjoner på injeksjonsstedet og hypersensitivitetsreaksjoner var de mest frekvente bivirkninger. De mest alvorlige bivirkninger av icatibant var nye HAE anfall men her er eventuell årsakssammenheng usikker. Da Berinert er fremstilt av humant plasma, kan ikke overføring av smittestoffer utelukkes fullstendig til tross for tiltak og prosesser som inaktiverer/ fjerner virus i produksjonsprosessen.

*Oppsummeringsvis indikerer tilgjengelige data at den kliniske effekten er sammenlignbar mellom Berinert og Firazyr.*

### 3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV C1-ERASTASE INHIBITOR (BERINERT)

#### 3.1 Modell, metode og forutsetninger

Søker har sendt inn en kostnadseffektivitetsanalyse. C1- esterase inhibitor (Berinert) sammenliknes med "Ingen behandling med Berinert" (også kalt "Uten Berinert" i søkers analyse) for pasienter med HAE-anfall. "Ingen behandling med Berinert" inkluderer heller ikke behandling med alternativet icatibant (Firazyr).

Det regnes på gjennomsnittskostnader per anfall. Det gjøres to analyser. Den ene er for pasienter med alle typer anfall, dvs. for anfall av hhv. alvorlighetsgrad 1, 2, 3 og 4. Den andre analysen er for anfall av alvorlighetsgrad 3 og 4, dvs. alvorlige anfall. Se omtale av alvorlighetsgrad foran i denne rapporten.

Legemiddelverket vil i det følgende fokusere på analysen for de alvorlige anfallene da Berinert i praksis antakelig vil bli brukt kun for de alvorlige anfallene (kategori 3 og 4). Dette ifølge norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, og ifølge svenske klinikere referert i den svenske refusjonsrapporten [1].

Tabellene 3 og 4 viser forutsetningene brukt i analysen. Fordelingen av anfall på alvorlighetsgrad er basert på tabell 1 foran i denne refusjonsrapporten.

Tabell 3. Antatt behandlingsomfang og ressursbruk ved anfall av alvorlighetsgrad 3 og 4.

		Intensiv behandling. Antall dager		Annen sykehus-behandling. Antall dager		Tap av arbeids-dager i tillegg.		Andel med poliklinisk eller legevakt-kontakt	
Type anfall (alvorlighetsgrad)	Sannsynlighet	Uten Berinert	Med Berinert	Uten Berinert	Med Berinert	Uten Berinert	Med Berinert	Uten Berinert	Med Berinert
4	0,085	2	0	1	0	3	1	1	0,5
3	0,915	0	0	3	0	2	1	1	0,5
Vektet innsparing ved Berinert			0,17		2,83		1,085		0,5
<p><i>Kilde: Søker, basert på vurderinger av de svenske klinikerne professor Carl-Fredrik Wahlgren (Karolinska Institut, Stockholm) og professor Janne Björkander (Ryhovs sjukhus, Jönköping) om dagens behandling av HAE og om antatt behandling dersom Berinert ikke var tilgjengelig (og heller ikke tilsvarende legemidler, som Firazyr)</i></p>									

(prof. Janne Björkander)

Tabell 4 viser kostnadsdata brukt i søkers analyse. Dataene er hentet fra svenske data og regnet om fra svenske kroner til norske ved valutakursen på søknadstidspunktet.

Tabell 4. Kostnadsdata benyttet i analysen.

Kostnader ved intensiv behandling sykehus	NOK 33000 per 24 timer
Kostnader ved annen behandling sykehus	NOK 4100 per 24 timer
Kostnader (samf.øk.) per tapt arbeidsdag	NOK 825 per 24 timer
Kostnader per konsultasjon poliklinikk eller legevakt	NOK 825 per konsultasjon
<i>Kilde: Søker, basert på kostnader fra Karolinska Universitetssykehus. Overlege Carl-Johan Wickerts ved Anestesi og intensivklinikken, Danderyds sykehus AB i Stockholm har bekreftet at kostnadene for et intensivdøgn er om lag 40000 SEK.</i>	

### 3.2 Resultater

I søkers analyse framkommer samlede kostnader per alvorlig anfall (grad 3 og 4) – med og uten Berinert-behandling, som i tabell 5.

Tabell 5. Samlede kostnader per anfall.

Type anfall (alvorlighetsgrad)	Kostnader. Kr.	
	Uten Berinert	Med Berinert
Grad 4: Sykehus- og andre kostnader	73400	1238
Grad 3: Sykehus- og andre kostnader	14775	1238
Veid sum sykehus- og	19758	1238

andre kostnader, vektet med fordelingen av anfallsgrad 3 og 4. Dvs. kostnad per gjennomsnittlig anfall av grad 3 og 4.		
Kostnad for medisin per anfall (Berinert)		20106*)
Total	19758	21344
Forskjell		1585
Kilde: Søker.		
*) AUP NOK 6702 per pakke på 500 E. Dose 20E/kg. Antar 75 kg i snitt.		

Søker regner ikke på helseeffekten av Med Berinert vs Uten Berinert. Søker bruker derimot ressurstallene fra tabell 3 over til å beregne ”benefit” gitt som ressursbesparelse ved bruk av Berinert sammenliknet med Uten Berinert: Per alvorlig anfall (grad 3 og 4) spares hhv. 0,17 intensivdager på sykehus, 2,83 andre behandlingsdager på sykehus og utover dette 1,085 arbeidsdag for pasienten.

Søker blåser deretter disse kostnads- og ”benefit”-tallene opp til ett år, dvs. for antatt 10 anfall. Merkostnaden blir da ca. 16000 kr. QALY-gevinsten må da – for ett år (og 10 anfall) – ifølge søker være minst 0,04 for at merkostnad per vunnet QALY skal være under 400 000 kr /QALY. En slik QALY-gevinst anser søker å være klart innen rekkevidde, gitt alvorlighetsgraden av sykdom og anfall.

Søker viser i en enveis sensitivitetsanalyse at om de mest alvorlige anfallene krever 3 (som den svenske professoren Janne Björklund hevder) i stedet for 2 dagers innleggelse for intensivbehandling, blir resultatet en innsparing på kr 871 ved bruk av Berinert.

### 3.3 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

Legemiddelverket vurderer populasjon og intervensjoner i analysene som tilstrekkelig relevante for vårt formål om å vurdere forhåndsgodkjent refusjon av Berinert.

Legemiddelverket indikerte tidlig i saksbehandlingsfasen at ”ingen behandling” kunne være aktuell som komparator, idet på dette tidspunktet i liten grad var andre relevante anfallsbehandlinger i bruk i det kliniske miljøet i Norge.

Ingen behandling er imidlertid ikke et realistisk alternativ i praksis for HAE-anfallene det er snakk om i denne saken. Legemiddelverket har likevel valgt å gjøre en helseøkonomisk vurdering av Berinert vs ”Ingen behandling med Berinert”, forstått som behandlingen som gis dersom Berinert ikke var tilgjengelig (og heller ikke Firazyr).

Analysen er svært enkel. Det ville vært ønskelig med en cost-utility-analyse for å kunne sammenlikne resultatene med resultater fra andre cost-utility-analyser i refusjonssøknader for andre legemidler.

Kostnadseffektivitetsanalysen er også begrenset i og med at helseeffekt mål ikke er inkludert. Det er kun effekten på ressursbruk knyttet til sykehus, primærhelsetjeneste og yrkesdeltakelse som er inkludert. Datakildene for effekt på ressursbruk med og uten bruk av Berinert hviler kun på antakelser fra svenske klinikere.

Disse innvendingene må imidlertid i en viss grad ses i sammenheng med følgende: Pasientgruppen er liten og anfallene såpass alvorlige at det kan være vanskelig og etisk problematisk å gjennomføre (store) kliniske effektstudier der ”Ingen Berinert”-behandling gis i kontrollarmen.

### 3.4 Legemiddelverkets egne beregninger

#### Med Berinert vs Uten Berinert

Vel vitende om svakhetene ved søkers analyse og det mangelfulle datagrunnlaget, har Legemiddelverket justert søkers analyse noe:

- 1) Berinert-kostnaden: I søkers analyse er legemiddelpris målt i AUP inkl mva benyttet. I et samfunnsøkonomisk perspektiv skal AUP eks mva. brukes. I praksis (ifølge to sentrale norske klinikere, overlege Erik Waage Nilsen, Nordlandssykehuset og overlege Per Helsing, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet) brukes ofte kun 2 pakninger av Berinert ved anfall. En bruker vanligvis 2 ampuller (1000 IE) fordi det er tilstrekkelig i de fleste tilfeller. Dette fordi man ønsker å bruke så lite som mulig da preparatet er plasmaderivert/humant. Legemiddelverket har derfor lagt inn Berinertkostnaden for 2 pakninger AUP eks mva i den justerte analysen.
- 2) Andre kostnader.
  - Vi har ikke innhentet annen kostnad per intensivdøgn enn det søker har sendt inn (dvs. kostnader basert på svenska data, for et generelt intensivdøgn – ikke spesifikt for HAE-pasienter), men vi har oppdatert omregningen til norske kroner. Med kurs per 14-02-11 lik 90,13 NOK/SEK gir omregningen fra 40000 SEK en døgnkostnad på 36052 NOK. Her har vi ikke tatt hensyn til kjøpekraftforskjeller.
  - For kostnader per sykehusdøgn (ikke intensiv) har vi basert oss på tall fra Samdata [9], og rundet av til 10000 NOK per døgn. Dette er kostnaden for et generelt liggedøgn, og ikke spesifikt HAE-liggedøgn, som vi ikke har data for.
  - Kostnader til konsultasjon hos poliklinikk eller legevakt. Her har vi basert oss på takster og egenandeler for besøk hos privatpraktiserende spesialist. Tallene er hentet fra Legemiddelverkets budsjettberegninger i refusjonsrapporten for HPV-vaksinen Gardasil [10]. Et besøk hos privatpraktiserende spesialist ble anslått å koste kr 829 – fordelt på egenandel, refusjon, andel driftstilskudd og reisekostnad for pasient (kr 200).

- Vi har unnlatt produktivitetstap fra beregningene, noe som i seg er et konservativt trekk ved Legemiddelverkets beregninger.

3) Legemiddelverket får en noe forskjellig sannsynlighetsfordeling av de alvorligste anfallene (grad 3: 0,078 og grad 4: 0,922) enn det søker oppgir.

Disse forutsetningene gir følgende resultater:

Tabell 6. Samlede kostnader per anfall. Legemiddelverkets justert analyse

Type anfall (alvorlighetsgrad)	Kostnader. Kr.	
	Uten Berinert	Med Berinert
Grad 4: Sykehus-og andre kostnader	82933	415
Grad 3: Sykehus- og andre kostnader	30829	415
Veid sum sykehus- og andre kostnader, vektet med fordelingen av anfallsgrad 3 og 4. Dvs. kostnad per gjennomsnittlig anfall av grad 3 og 4.	34916	415
Kostnad for medisin per anfall (Berinert)		10723*)
Total	34916	11138
Forskjell		-23778
<i>Kilde: Legemiddelverket / søker</i>		
*) AUP eks mva 5362 NOK per pakke på 500 E.		

I den justerte analysen gir bruk av Berinert ved alvorlige anfall en innsparing på vel 23700 kr per anfall, sammenliknet med et (hypotetisk) scenario der det ikke brukes Berinert ved

alvorlige anfall. I tillegg vil antakelig bruk av Berinert ved alvorlige anfall gi en livskvalitetsgevinst (for eksempel målt i QALYs) sammenliknet med det hypotetiske alternativet "Uten Berinert".

Disse beregningene er som nevnt over svært usikre. Legemiddelverket har gjort enkle enveis sensitivitetsanalyser:

1) Dosen med Berinert settes til hhv 3 pakninger per anfall. Da blir medisinkostnaden for Berinert 16084,80 kr per anfall. Likevel gir Berinert-bruken en innsparing på om lag 18400 per anfall, gitt de andre forutsetningene i regnestykket.

2) Vektene for fordeling mellom de alvorligste anfall-gradene baseres på Wilson et al [11]: (grad 3: 0,904 og grad 4: 0,096). Dette gir en innsparing på drøye 24600 kr per anfall ved bruk av Berinert.

3) Dersom Berinert ikke bare brukes for de to alvorligste anfall-typene, men for de tre alvorligste, dvs. også for noe mindre alvorlige anfall, får en følgende sannsynlighetsfordeling mellom de tre anfall-gradene: (grad 2: 0,325 og grad 3: 0,623 og grad 4: 0,053). Dette er basert på fordelingen i søkers hovedanalyse. Berinert gir fortsatt en innsparing per anfall (ca 12700 kr), selv om innsparingen er mindre enn når Berinert gis kun ved de to mest alvorlige anfallgradene.

Legemiddelverket har gjort en sensitivitetsanalyse der også behandling "Med Berinert avstedkommer sykehusinnleggelse": Ett intensivdøgn ved anfall av alvorlighetsgrad 4 samt ett vanlig sykehusdøgn for anfall av alvorlighetsgrad 3 og 4. Fortsatt medfører "Med Berinert" en innsparing, på om lag 10 900 kroner per gjennomsnittlig anfall innen alvorlighetsgruppen 3-4.

I beregningene over vurderes kun ressursbruken. Anslagene er som nevnt usikre. Helseeffekt, dvs. tid til heling av anfallene, livskvalitet osv. er ikke modellert eksplisitt. Det er imidlertid god grunn til å betrakte dette i seg selv som et konservativt trekk ved analysen, idet gjennomsnittlig tid til heling sannsynligvis vil være kortere med Berinert enn uten Berinert.

Legemiddelverket vil konkludere med at trass i stor usikkerhet i datagrunnlaget, ser bruk av C1- esterase inhibitor (Berinert) ut til å være kostnadseffektivt sammenliknet med et hypotetisk scenario Uten Berinert ved alvorlige HAE-anfall. Alvorlig vil i de fleste tilfelle bety betydelige hevelser i luftveier og smertefulle/langvarige magesmerter. C1- esterase inhibitor (Berinert) ser ut til å kunne gi en netto innsparing av kostnader og samtidig en QALY-gevinst.

#### C1- esterase inhibitor (C1-INH) (Berinert) vs icatibant (Firazyr)

Et alternativ til Berinert er, som nevnt foran, Firazyr (icatibant). Firazyr fås ikke på forhåndsgodkjent refusjon, men kan fås på individuell refusjon, og salget synes å øke noe i løpet av 2009-2010. Det kan således være nyttig å supplere analysene i forrige avsnitt med en analyse der Berinert og Firazyr sammenliknes. I forbindelse med en tidligere (i 2009),

upublisert refusjonsvurdering av Firazyr, gjorde Legemiddelverket en sammenlikning av Berinert og Firazyr. Legemiddelverket utførte en kostnadsminimeringsanalyse, der det ble forutsatt at effekt og bivirkningsprofil av Berinert og Firazyr for en stor del er sammenliknbare. Se vurderingen av dette foran i denne rapporten. Vi har oppdatert kostnadsminimeringsanalysen med de gjeldende legemiddelpriser.

Dosering vil være en viktig variabel i kostnadsminimeringsanalysen i og med at det er så store kostnader knyttet til hver dose. Etter rådføring med to sentrale klinikere, overlege Erik Waage Nilsen, Nordlandssykehuset og overlege Per Helsing, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet, kan begge bekrefte at sett fra deres ståsted er vanlig startdosering i klinisk praksis i Norge 2 ampuller med C1-INH. Legemiddelverket spurte klinikerne om de antar at dosering av C1-INH vil endres i fremtiden, etter anbefalt dosering i den godkjente preparatomtalen for C1-INH. Klinikerne svarte at den vanlige startdoseringen av C1-INH etter all sannsynlighet fortsatt vil være 2 ampuller i norsk klinisk praksis. Når det gjelder icatibant er doseringen trolig 1 injeksjon som angitt i preparatomtalen. Legemiddelverket har på bakgrunn av dette benyttet 1 injeksjon icatibant og 2 ampuller C1-INH i sin analyse.

Med hensyn til valg av doseringer i Legemiddelverkets kostnadsberegning (se under) bør imidlertid også følgende bemerkes: Når det gjelder studiene som kan underbygge antagelser om effektivitet er C1-INH-studiene basert på 20 u per kg C1-INH, noe som tilsvarer 3 ampuller dersom pasientene veier 75 kg. I icatibant-studiene er hovedsakelig 1 injeksjon icatibant benyttet. Når Legemiddelverket bruker andre doseringer i analysene, basert på norsk klinisk praksis, vil antagelsene om effektivitet ha større usikkerhet og Legemiddelverket antar at dette muligens kan være noe i Firazyrs disfavør.

Det vil kunne være noe svinn av disse legemidlene, det vil si doser som hentes ut og ikke benyttes i behandling av HAE-anfall, da de eksempelvis kan ha gått ut på dato dersom pasienten ikke har anfall, eller pasienten har hentet ut flere enn en dose for å distribuere til ulike steder (hjemmet, hytta, jobben osv) og ikke fått bruk for alle. Det er grunner til å tro at svinn vil være noe høyere i icatibant-armen, da icatibant har en kortere holdbarhet enn C1-INH (18 måneder versus 30 måneder). Det vil imidlertid være svært vanskelig å modellere omfanget av svinn i og med at det per i dag ikke finnes noen eksakte tall for bruk av de to legemidlene, og Legemiddelverket har derfor ikke gjort beregninger av svinn i sin analyse.

Administrasjonstiden er målt i minutter, henholdsvis 5 minutter for icatibant og 20 minutter for C1-INH. Disse tallene er basert på en ekspertuttalelse fra professor Janne Björkander (Ryhovs sjukhus, Jönköping). Tiden er total tid for en sykepleier å administrere legemidlene inkludert forberedelse og liknende.

Legemiddelverket ser fordelen av at icatibant er et syntetisk produkt sammenliknet med C1-INH som er fremstilt av plasma. Det er en potensiell smittefare ved bruk av C1-INH, selv om denne så langt er av teoretisk art.

Tabellen under viser resultatene av Legemiddelverkets kostnadsminimeringsanalyse.

Tabell 7. Sammenlikning av kostnader. Icatibant (Firazyr) vs. C1-INH (Berinert)

	Icatibant	C1-INH	Differanse
<b>Legemiddelkostnad</b>			
Pris, NOK per dose	15031,6	5361,44	
Dose (injeksjon/ampull)	1,0	2,0	
Total legemiddelkostnad, NOK	15031,6	10722,88	4308,72
<b>Administrasjonskostnader</b>			
Administrasjonstid (minutter)	5	20	-15
Administrasjonskostnader (lønnrate)	187,5	187,5	0,00
Total administrasjonskostnader	15,63	62,5	-46,88
<b>Total behandlingstotal</b>	15047,23	10785,38	4261,85

Kilde: Legemiddelverket

Totalt er icatibant estimert til å være 4261,85 NOK, eller 39,52 % dyrere enn C1-INH per akutt anfall som trenger behandling.

Legemiddelverket har utført noen enkle sensitivitetsberegninger i forhold til doser. Prisene per dose er AUP ekskludert merverdiavgift. Legemiddelverket har i sensitivitetsberegningene valgt å se bort i fra de beskjedne administrasjonskostnadene for enkelhets skyld. Dosene i tabellen representerer et snitt for pasientpopulasjonen.

Tabell 8. Kostnader for icatibant (Firazyr) vs C1-INH (Berinert).  
Sensitivitetsberegninger

Dose icatibant	Dose C1-INH	Icatibant	C1-INH	Differanse
1,0	1,0	15031,6	5361,44	9670,16
1,0	2,5	15031,6	13403,6	1628
1,12	2,2	16835,39	11795,17	5040,22
1,5	2,5	22547,4	13403,6	9143,80
1,0	3,0	15031,6	16084,32	-1052,72

Kilde: Legemiddelverket

Vel vitende om usikkerheten i beregningene vurderer Legemiddelverket C1- esterase inhibitor (Berinert) som kostnadseffektivt sammenliknet med icatibant (Firazyr) – gitt foreliggende dokumentasjon.

### 3.4.1 Oppsummering

Legemiddelverket konkluderer med at, trass i manglene og usikkerheten i dokumentasjonen ser det ut til at C1- esterase inhibitor (Berinert) er kostnadseffektiv behandling av alvorlige

HAE-anfall. Alvorlig vil i de fleste tilfelle bety betydelige hevelser i luftveier og smertefulle/langvarige magesmerter.

## 4 DISKUSJON

### 4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Legemiddelverket har vurdert refusjonsverdighet av C1- esterase inhibitor (Berinert) til behandling av akutte anfall hos pasienter med arvet angioødem type I og II. Da dette er et legemiddel som i stor grad administreres på sykehus, kan det diskuteres om det egentlig er snakk om "H-resept" som skal finansieres av helseforetakene. Legemiddelverket har likevel valgt å behandle saken da dette i stor grad er en ren overføring fra individuell refusjon i dag til eventuell forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket legger også til grunn at C1- esterase inhibitor (Berinert) er i beredskap hjemme hos pasienten, og medbringes til helsepersonell (fastlege, legevakt eller sykehus) for administrering. Ved visse typer anfall er det viktig at legemidlet finnes raskt tilgjengelig. Derfor oppbevarer de fleste pasientene med risiko for alvorlig anfall medisinen hjemme.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til fire faglige kriterier: alvorlighetsgrad av sykdommen, behov for langvarig behandling, vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning og at kostnader skal stå i rimelig forhold til behandlingens verdi. Det er disse kriteriene som har vært vurdert i Legemiddelverkets behandling av søknaden.

### 4.2 Styrker og begrensninger ved søknaden

Styrker ved søknad og helseøkonomiske analyser samt faktorer som styrker søkers konklusjon:

- C1- esterase inhibitor (Berinert) er et viktig legemiddel som kan hindre livstruende anfall dersom hevelser oppstår i munn og svelg. Krav til alvorlighet er oppfylt.
- Plausibel evidens for effektdata ved sammenligning mot placebo. Den randomiserte, dobbeltblindede kliniske studien (IMPACT 1) som ligger til grunn for utstedelse av markedsføringstillatelse, viser at median tid til symptomlindring var signifikant kortere ved behandling med C1- esterase inhibitor ved doser på 20 U/kg sammenlignet med placebo. Krav til klinisk relevant effekt er oppfylt.
- Legemiddelet er velprøvd og bivirkninger synes generelt å forekomme sjelden.

- Det kan være en stor fordel at pasientene har Berinert hjemme, og således kan ta behandlingen med til legevakt/sykehus ved anfall. Pasienten vil da vær sikker på tilgjengeligheten av Berinert.
- Trass i stor usikkerhet i ressursdata, synes det som C1- esterase inhibitor (Berinert) er kostnadseffektivt sammenliknet med ”Ingen behandling med Berinert”. Berinert ser ut til å kunne gi sparte sykehuskostnader som mer enn oppveier medikamentkostnadene, ved bruk mot de mest alvorlige anfallene.
- I de helseøkonomiske beregningene i denne rapporten vurderes kun ressursbruken eksplisitt. Anslagene er som nevnt usikre. Helseeffekt, dvs. tid til heling av anfallene, livskvalitet osv. er ikke modellert eksplisitt. Det er imidlertid god grunn til å betrakte dette i seg selv som et konservativt trekk ved analysen, idet gjennomsnittlig tid til heling sannsynligvis vil være kortere med Berinert enn uten Berinert.
- C1- esterase inhibitor (Berinert) ser også ut til å være kostnadseffektivt sammenliknet med icanitabant (Firazyr). Dette gitt innhentet kunnskap om dosering, antakelse om sammenliknbar effekt, samt nåværende priser for legemidlene.

Begrensninger ved søknad og helseøkonomiske analyser samt faktorer som svekker søkers konklusjon:

- Mangler effektdokumentasjon mot aktiv komparator: I de utvalgte studiene er ikke C1- esterase inhibitor (Berinert) sammenliknet med annen aktiv behandling.
- Usikkert om behandlingen gis kun til pasienter i alvorligste anfallkategoriene (kategori 3-4). Som tidligere nevnt, er det i følge klinisk ekspertiske hovedsakelig de alvorlige anfallene som skal behandles. Det er imidlertid ingen garanti for at også mindre alvorlige anfall vil bli behandlet.
- Kostnadseffektivitetsanalysen er begrenset i og med at helseeffekt mål ikke er inkludert. Det er kun effekten på ressursbruk knyttet til sykehus, primærhelsetjeneste og yrkesdeltakelse som er inkludert. Datakildene for effekt på ressursbruk med og uten bruk av Berinert hviler kun på antakelser fra svenske klinikere.
- Men, disse innvendingene må i en viss grad ses i sammenheng med følgende: Pasientgruppen er liten og anfallene såpass alvorlige at det kan være vanskelig og etisk problematisk å gjennomføre (store) kliniske effektstudier der ingen Berinert-behandling gis i kontrollarmen.
- Eventuelt svinn ved ubrukt medisin som må kastes etter utløp av holdbarhetsdato, er ikke modellert. Det er vanskelig å anslå omfanget av et eventuelt svinn.

### 4.3 Totalvurdering

Legemiddelverket har i rapporten konkludert med at de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon i legemiddelforskriftens § 14-3 mht. alvorlighet av sykdommen og langvarighet synes å være oppfylt. Kravet om ”vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning” er også oppfylt.

Analysene av kostnadseffektiviteten av C1- esterase inhibitor (Berinert) er relativt usikre og rammes særlig av mangel på data for ressursbruk på sykehus ved behandling av anfall ”Med Berinert” og ”Uten Berinert”. Også tallfesting av Berinerts effekt på livskvalitet synes å mangle. Legemiddelverkets totalvurdering er allikevel at C1- esterase inhibitor (Berinert) trolig er kostnadseffektiv behandling av alvorlige HAE-anfall. Alvorlig vil i de fleste tilfelle bety betydelige hevelser i luftveier og smertefulle/langvarige magesmerter.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

### Folketrygdens legemiddelbudsjett:

Tall fra Reseptregisteret viser at Berinert hadde en omsetning på 12,6 millioner kroner i Norge i 2009, fordelt på 39 unike brukere. Dette er i samsvar med APOK-tall, som viser at det ble utbetalt 12,3 millioner kroner for Berinert på individuell refusjon i 2009. Ut ifra Farmastats tall ble det solgt 1416 pakninger av Berinert fra grossister i 2009, noe som målt i AIP var 8,6 millioner kroner. Dersom en grovt regnet ganger AIP-tallene med 1,45 får en et anslag på Farmastat-tallene uttrykt i AUP: ca. 12,4 millioner kroner. Alt i alt indikerer dette at (bortimot) alt salget av Berinert var på individuell refusjon.

Alle tallene for 2010 er ennå ikke klare. Men Farmastat-tall viser at det ble solgt 1364 Berinert-pakninger i 2010. APOK-tall for perioden 3. kvartal 2009 til 2. kvartal 2010 (dvs. ett år) viser at det var det 45 unike pasienter som hentet ut Berinert, og 13 pasienter som hentet ut Firazyr.

Basert på informasjon fra klinikerne Erik Waage Nilsen, Nordlandssykehuset og Per Helsing, Rikshospitalet antar Legemiddelverket at det i Norge i dag er 2-3 HAE-pasienter som bruker Berinert forebyggende, og at disse pasientene i snitt bruker 3 ampuller Berinert hver tredje dag hele året. Dette gir et grovt anslag på  $2,5 * 3 \text{ ampuller} * 365 / 3 = 912,5$  ampuller, avrundet til 900 ampuller per år av Berinert til forebygging i Norge. Dette gir igjen et anslag på  $1364 - 900 = 464$  solgte Berinert-pakninger til anfallsbruk/-beredskap i Norge i perioden 3. kvartal 2009 til 2. kvartal 2010, fordelt på  $45 - 3 = 42$  anfallsbrukere. Disse tallene vil vi bruke videre i budsjettberegningene. I 2009 blir de tilsvarende tallene  $1416 - 900 = 516$  pakninger til anfallsbruk, fordelt på  $39 - 3 = 36$  anfallsbrukere.

Legemiddelverket har gjort en enkel beregning av antatte virkninger på folketrygdens legemiddelbudsjett i år 2015 av at Berinert får innvilget forhåndsgodkjent refusjon i 2011.

Tabell 9 viser Legemiddelverkets beregning. Tallene i kursiv er tall som vi har beregnet. Tall merket med \* er antakelser vi har gjort. Vi antar samme pris i årene framover som i dag, dvs. 6702 kroner per pakning. Antall solgte pakninger framover (i kursiv) beregner vi som produktet av antall solgte pakninger per bruker og antall brukere.

Tabell 9. Anslåtte virkninger på folketrygdens legemiddelbudsjett av at Berinert får forhåndsgodkjent refusjon.

	Antall pakninger, til anfall	Pris per pakning. Kr (inkl mva)	Sum. Kroner. Til anfall	Antall unike ”anfallsbrukere”	Antall pakninger per ”anfallsbruker”
2009	516			36	14,3
2010	464	6702	3 109 728	42	11,0
2011	611	6702*	4 094 922	47*	13*
2012	676	6702*	4 530 552	52*	13*
2013	715	6702*	4 791 930	55*	13*
2014	754	6702*	5 053 308	58*	13*
2015	793	6702*	5 314 686	61*	13*

*Kilde: Legemiddelverket*

Vi antar at antall solgte pakning per bruker er 13 per år. Dette er basert på et avrundet gjennomsnitt av antall pakninger per bruker for 2009 og 2010.

Vi antar at antall brukere stiger med fem per år de første tre årene, for deretter å stige med tre per år de to siste årene i beregningene. Her bør det bemerkes to forhold: Det er anslått at ca. 70-100 har diagnosen HAE i Norge i dag. Det er dog antakelig noe underdiagnostisering. Firazyr har noe av markedet (13 brukere i perioden 3. kvartal 2009 til 2. kvartal 2010 (dvs. ett år)). Det er vanskelig å vurdere i hvilken grad en forhåndsgodkjent refusjon av Berinert vil fortrenge Firazyr-bruken. Firazyr er et nytt produkt, men har ikke forhåndsgodkjent refusjon. I den grad Berinert vil fortrenge Firazyr, vil dette kunne gi en viss innsparing på folketrygdens legemiddelbudsjett, idet Firazyr synes noe dyrere enn Berinert.

Budsjettvirkningen i år 5 framkommer ved å ta omsetningstallet for 2015 (forhåndsgodkjent refusjon) og trekke fra omsetningstallet for 2010 (individuell refusjon). Dette innebærer en antatt budsjettøkning på 2,2 millioner kroner i år 2015, noe som er under bagatellgrensen på 5 millioner kroner.

Beregningene er usikre, og hviler bl.a. på antakelser om antall pakninger per bruker per år og antall brukere per år.

Nedenfor har vi gjort enkle sensitivitetsberegninger med variasjon i disse faktorene.

Tabell. 10. Budsjettvirkninger. Sensitivitetsanalyser

	Antall pakninger til anfall, 2015	Pris per pakning. Kr (inkl mva)	Budsjettvirkning. Kroner. Til anfall	Antall unike ”anfallsbrukere”	Antall pakninger per ”anfallsbruker”
Budsjettøkning 2010-2015, hovedscenario	793	6702	2 204 958	61	13
Budsjettøkning 2010-2015, sens.anal	1040	6702	3 860 352	80	13
Budsjettøkning 2010-2015, sens.anal	610	6702	978 492	61	10
Budsjettøkning 2010-2015, sens.anal	1000	6702	3 592 272	100	10
Budsjettøkning 2010-2015, sens.anal	915	6702	3 022 602	61	15
Budsjettøkning 2010-2015, sens.anal	1200	6702	4 932 672	80	15

Ut ifra dette vurderer Legemiddelverket det som sannsynlig at innvilging av forhåndsgodkjent refusjon av Berinert mot HAE ikke medfører at bagatellgrensen på 5 millioner kroner i år 5 overskrides. Legemiddelverket understreker igjen at beregningene av slike framtidige budsjettvirkninger hviler på en rekke forutsetninger og er usikre.

## 6 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at det er sannsynlighetsovervekt for at C1-esterase inhibitor (Berinert) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon. Antatte budsjettvirkninger er under bagatellgrensen. Legemiddelverket innvilger derfor C1-esterase inhibitor (Berinert) forhåndsgodkjent refusjon for behandling av alvorlige akutte anfall ved arvet angioødem av type I og II.

Statens legemiddelverk, 09-03-2011

Kristin Svanqvist (e.f.)  
seksjonssjef

Morten Aaserud  
Saksbehandler

## REFERANSER

1. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket, PM - Läkemedel 09-03-06. Dnr: 2158/2008, in 2009: [http://www.tlv.se/Upload/Beslut\\_2009/bes090401-berinert.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2009/bes090401-berinert.pdf).
2. Bork, K., et al., Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*, 2006. 119(3): p. 267-74.
3. Craig, T.J., et al., Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 124(4): p. 801-8.
4. Wasserman, R.L., et al., Prospective study of C1 esterase inhibitor in the treatment of successive acute abdominal and facial hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011. 106(1): p. 62-8.
5. Craig, T.J., et al., Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. *J Clin Immunol*, 2010. 30(6): p. 823-9.
6. Waytes, A.T., F.S. Rosen, and M.M. Frank, Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med*, 1996. 334(25): p. 1630-4.
7. Cicardi, M., et al., Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 2010. 363(6): p. 532-41.
8. EMEA. CHMP Assessment Report for Firazyr.. Available at: [http://www.firazyr.com/hcp/confirm-link3.aspx?mc=www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000899/WC500022970.pdf](http://www.firazyr.com/hcp/confirm-link3.aspx?mc=www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000899/WC500022970.pdf). [cited Last accessed 07 December 2010].
9. Helsedirektoratet, Samdata spesialisthelsetjenesten 2009. 2010: [http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/rapporter/samdata\\_spesialisthelsetjenesten\\_2009\\_745394](http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/rapporter/samdata_spesialisthelsetjenesten_2009_745394).
10. Statens legemiddelverk, Refusjonsrapport. HPV-vaksine Gardasil til forebygging av HPV infeksjon, livmorhalskreft og kjønnsvorter. [http://www.legemiddelverket.no/upload/144901/09-16212-8%20RAPPORT%201622714\\_underskrevet.pdf](http://www.legemiddelverket.no/upload/144901/09-16212-8%20RAPPORT%201622714_underskrevet.pdf), 2009.
11. Wilson, D.A., et al., Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010. 104(4): p. 314-20.