

Pharmaprim AB
Svärdvägen 3B
182 33 DANDERYD

Deres ref.:
Dato: 12.09.2019
Vår ref.: 19/08190-7
Saksbehandler: Ingrid Albert

REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 03-06-2019 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for alendronsyre brusetabletter (Binosto) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er alendronsyre brusetabletter (Binosto) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for frakturer							
<u>Refusjonskoder:</u>							
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	ICD	Vilkår
L95	Osteoporose		56, 246	M80	Osteoporose med patologisk brudd		56, 246
<u>Vilkår:</u>							
56	Benmasse (BMD/BMC) 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet til friske, unge voksne kvinner/menn (T-score < -2,5) og ett eller flere lavenergi-brudd (osteoporosebrudd). Hvis benmassemåling av medisinske grunner ikke kan gjennomføres eller det er forhold som gjør tolkningen av undersøkelsen vanskelig, må årsaken journalføres.						
246	Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan behandles med bisfosfonat tabletter grunnet gastrointestinale plager						

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 556086

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieill.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/ indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

Statens legemiddelverk

Postboks 240 Skøyen, 0213 Oslo
Besøksadresse: Grensesvingen 26, 0663 Oslo
post@legemiddelverket.no
legemiddelverket.no

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Tlf.: 22 89 77 00
Kto.: 7694 05 00903
Org.nr. 974 761 122



Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf. legemiddelforskriften § 14-9. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Refusjonsprisen settes slik at årskostnaden for alendronsyre brusetabletter 70 mg (Binosto) ikke kan være høyere enn 2% mer enn årskostnaden for referansealternativet zoledronsyre infusjonsvæske 5 mg (Aclasta), beregnet ved maksimalpris/refusjonspris/trinnpris på AUP-nivå. Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/eller referansealternativet vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris AUP beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften kapittel 12 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 01-10-2019. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premisset for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering med utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Pharmaprim AB.

Bakgrunn

Osteoporose er en tilstand med redusert beintetthet og beinstyrke. Lav beinmasse og tap av beinvev gir i seg selv ingen symptomer, og osteoporose observeres klinisk som såkalte lavenergibrudd (1). Dette er brudd som følge av små traumer, eksempelvis fall fra egen høyde eller lavere. De hyppigste typene brudd er vertebrale brudd, lårhalsbrudd og underarmsbrudd. Av disse har lårhalsbrudd de mest alvorlige konsekvensene både for pasientene og samfunnet. For kvinner av europeisk opprinnelse defineres osteoporose som beinmineraltetthet (BMD, g/cm²) lik eller mer enn 2,5 standardavvik under gjennomsnittet for friske premenopausale kvinner (T-score ≤ -2,5) (2).

Primær osteoporose kan tilskrives naturlig aldring, menopause og livsstilsfaktorer som røyking, høyt alkoholkonsum, dårlig ernæringsstatus eller inaktivitet, mens sekundær osteoporose oppstår som følge av en annen sykdom eller behandling, eksempelvis stoffskiftesykdommer, diverse autoimmune sykdommer eller behandling med glukokortikoider (3). Norge er på verdenstoppen når det kommer til osteoporoserelaterte brudd, med om lag 9000 hoftebrudd og 15 000 håndleddsbrudd årlig (4).

Alendronsyre brusetabletter er indisert til voksne for behandling av postmenopausal osteoporose (5). Denne metodevurderingen gjelder kun andrelinjebehandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for brudd. Én alendronsyre brusetablett løses i et halvt glass vann og tas en gang ukentlig, minst 30 minutter før første måltid, drikke eller andre legemidler. Pasienten bør sitte eller stå oppreist minst 30 minutter etter inntak. Brusetablettene er bioekvivalente med alendronsyre tablett til ukentlig dosering, men regnes ikke som generisk/byttbart produkt.

Alvorlighet

Forhåndsgodkjent refusjon kan bare innvilges dersom ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

Dette kriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektivitet dokumenteres ved hjelp av en kostnad per QALY-analyse. I denne metodevurderingen er det gjort en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter minst like god effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det eksisterer per tiden ikke noen oppdaterte nasjonale retningslinjer for behandling av osteoporose. Norsk revmatologisk forening har imidlertid publisert en prosedyre for utredning, behandling og oppfølging av osteoporose (revidert 2018) (3), mens Norsk ortopedisk forening har utarbeidet en behandlingsanbefaling ved lavenergi-brudd hos pasienter over 50 år (oppdatert 2019) (6). Hensikten med diagnostisering og behandling av osteoporose er å forebygge fremtidige brudd. For postmenopausale kvinner gir T-score $\leq -2,5$ med eller uten tidligere lavenergifrakturer indikasjon for behandling, mens lavenergi lårhalsbrudd eller vertebral kompresjonsfraktur gir indikasjon for behandling uavhengig av T-skår (3).

Foruten for pasienter med hoftebrudd og tilfredstillende nyrefunksjon der zoledronsyre anbefales som førstevalg, er perorale bisfosfonater vanligvis førstevalg ved behandling av osteoporose, i tillegg til tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D. Alendronsyre tabletter (10 mg daglig eller 70 mg ukentlig dosering) er eneste preparat av denne typen med forhåndsgodkjent refusjon, og brukes dermed hos majoriteten av pasientene. Andrelinjebehandling for pasienter der perorale bisfosfonater ikke er hensiktsmessig (gastrointestinale plager, kan ikke sitte/stå oppreist i minst 30 minutter etter inntak, svelgevansker, redusert nyrefunksjon) er zoledronsyre eller denosumab (3, 6). Zoledronsyre gis som intravenøs infusjon en gang årlig, mens denosumab settes som subkutan injeksjon hver 6. måned. Det anbefales at denosumab brukes med varsomhet grunnet økt risiko for vertebrale brudd som følge av et relativt raskt beintap etter seponering, og medikamentet anbefales primært til pasienter som ikke bør få behandling med bisfosfonater, f.eks. grunnet dårlig nyrefunksjon, og da fortrinnsvis som livslang behandling (6). Videre har denosumab kun forhåndsgodkjent refusjon for behandling av kvinner ≥ 75 år. For pasientgruppen relevant for denne metodevurderingen som helhet, altså postmenopausale kvinner som ikke kan behandles med andre perorale bisfosfonater grunnet gastrointestinale bivirkninger, vurderer Legemiddelverket derfor at zoledronsyre er den mest relevante komparatoren.

Både zoledronsyre og alendronsyre er bisfosfonater som virker ved å hemme osteoklastmediert nedbryting av bein (beinresorpsjon).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Firma viser til en nettverksmetaanalyse utført av NICE som dokumentasjon på relativ effekt av alendronsyre kontra zoledronsyre (7). Her sammenlignes klinisk effekt og sikkerhet av fire ulike bisfosfonater (alendronsyre, zoledronsyre, ibandronsyre og risedronsyre) med hverandre og med placebo. Søkestrategi og seleksjon av studier er godt dokumentert. Det ble sett på studier av nevnte intervensjoner i følgende populasjoner:

- Kvinner ≥ 65 år og menn ≥ 75 år
- Kvinner < 65 år og menn < 75 år med tillegg av risikofaktorer (eksempelvis tidligere lavenergi-brudd, bruk av systemiske glukokortikoider, lav kroppsmasseindeks (BMI), røyking eller høyt alkoholkonsum)
- Kvinner < 65 år og menn < 75 år med lav BMD (T-score -1 SD eller mer under gjennomsnittet for friske, unge voksne).

Utfallsmålene for analysen var lavenergibrudd (bl.a hoftebrudd, vertebrale brudd, alle ikke-vertebrale brudd, håndleddsbrudd), beinmineraltetthet, dødelighet og utvalgte bivirkninger.

Totalt ble det identifisert 46 randomiserte, kontrollerte studier som informerte om klinisk effekt av bisfosfonater og ellers møtte inklusjonskriterier for å bli inkludert i analysene, og blant disse var det 27 studier som ble inkludert i sammenligningen av effekt på bruddrisiko.

For sammenligning av behandlingseffekt ble det brukt både *random effects* modellering, samt en *class effects* modell hvor effekt av hver intervensjon antas å være relatert, men ikke identisk til hverandre. Det presenteres resultater for begge fremgangsmåtene, og NICE argumenterer for at det er passende å snakke om en klasseeffekt for bisfosfonater når det kommer til effekt på bruddrisiko. Forskjeller i administrasjonsmåte, persistens og bivirkninger må likevel tas hensyn til og vurderes for hvert enkelt bisfosfonat.

Alle behandlingene som inngikk i analysen var assosiert med statistisk signifikant bedre effekt på bruddrisiko sammenlignet med placebo. Parvise sammenligninger mellom intervensjonene indikerte at ingen av de inkluderte bisfosfonatene var statistisk signifikant mer effektiv enn andre med tanke på å redusere bruddrisiko. Resultater for sammenligningen av effekt på bruddrisiko mellom alendronsyre og zoledronsyre er oppsummert i Tabell 1.

Tabell 1: Gjennomsnittlige effektestimater på bruddrisiko (*class effects model*), hazard ratio med 95% kredibilitetsintervall

	Vertebrale frakturer	Non-vertebrale frakturer	Hofte- brudd	Håndledds- brudd
Zoledronsyre vs alendronsyre	0,93 [0,59-1,25]	0,95 [0,74-1,21]	1,11 [0,75-2,49]	Mangler data for zoledronsyre

Alendronsyre og zoledronsyre er assosiert med litt ulike bivirkningsprofiler. Blant annet er gastrointestinale plager en vanlig bivirkning av orale bisfosfanater, mens reaksjoner på infusjonsstedet og influensalignende symptomer er vanlige bivirkninger av zoledronsyre. Nettverksmetaanalysen fant imidlertid ingen signifikante forskjeller mellom intervensjonene i andel pasienter som avsluttet behandlingen i studiene grunnet bivirkninger.

Hva gjelder effekten av alendronsyre, er det studier gjort på effekten av standard tablett som inngår i nettverksmetaanalysen. Biotilgjengeligheten av ukentlig dosert alendronsyre 70 mg brusetabletter tilsvarer biotilgjengeligheten av 70 mg alendronsyre tablett en gang i uken (5). Preparatene er bioekvivalente, og det antas derfor at effekten av brusetablettene er tilsvarende effekten av tablettene. Grunnet ulikheter i formuleringene, vil man imidlertid forvente ulike bivirkningsprofiler mellom brusetablettene og standard tablett, og bivirkningsrapportering etter lansering indikerer at brusetablettene er assosiert med betydelig lavere forekomst av gastrointestinale bivirkninger enn standard tablett (8).

Pasientpopulasjonene inkludert i nettverksmetaanalysen er noe bredere enn populasjonen som vurderes for refusjon i denne metodevurderingen, men Legemiddelverket ser ingen grunn til å anta større forskjeller i effektestimater mellom intervensjonene dersom det kun ble sett på postmenopausale kvinner med økt bruddrisiko. Legemiddelverket godtar nettverksmetaanalysen utført av NICE som dokumentasjon på at effekten på bruddrisiko er tilnærmet lik mellom alendronsyre (både standard tablett og brusetablett) og zoledronsyre.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektiviteten av å innføre forhåndsgodkjent refusjon for alendronsyre brusetabletter er vurdert ved hjelp av en kostnadsminimeringsanalyse. En slik analyse forutsetter tilsvarende effekt og sikkerhet av behandlingene som sammenlignes, og samtidig ikke høyere kostnader. Zoledronsyre er komparator i denne vurderingen.

Legemiddelverket finner det sannsynliggjort at effekten på bruddrisiko er tilnærmet lik mellom behandlingene. Legemiddelutgifter per pasient per år, basert på maks AUP inkl. mva og dosering angitt i preparatomtale, er om lag 60 NOK høyere for alendronsyre brusetabletter enn for zoledronsyre. Da zoledronsyre er forbundet med administrasjonskostnader (gis som intravenøs infusjon en gang årlig), vil den totale kostnaden for et års behandling med alendronsyre brusetabletter være lavere enn for et års behandling med zoledronsyre, se Tabell 2.

De ulike preparatene kan imidlertid medføre ulik behandlingsvarighet. Preparatomtalene for zoledronsyre (9) og alendronsyre (5, 10) angir at fortsatt behandling med bisfosfanater bør revurderes jevnlig, særlig etter 5 år, mens Norsk revmatologisk forening anbefaler å revurdere indikasjon etter 3 år med zoledronsyre og 3-5 år med alendronsyre (3). Sammenlignet med zoledronsyre er det derfor mulig at innføring av Binosto kan gi økte legemiddelkostnader som følge av lengre behandlingstid.

Det er usikkert hvor stor en eventuell forskjell i behandlingsvarighet kan være i klinisk praksis, men Legemiddelverket har estimert at kostnaden forbundet med 3 års behandling med zoledronsyre vil tilsvare 4,2 års behandling med alendronsyre brusetabletter. Legemiddelverket finner det derfor sannsynlig at kostnader relatert til en eventuell forskjell i behandlingsvarighet i stor grad vil utlignes av sparte administrasjonsutgifter, og vurderer at kostnaden forbundet med hver av de to behandlingene er tilstrekkelig lik for å kunne anta at alendronsyre brusetabletter er kostnadseffektiv andrelinjebehandling av osteoporose.

Budsjettkonsekvenser

I henhold til tall fra Reseptregisteret (11) var det i underkant av 57 000 kvinnelige brukere av legemidler med effekt på benstruktur og mineralisering (ATC M05B) i 2018. De mest brukte legemidlene innenfor denne gruppen var alendronsyre (om lag 42 900 kvinner), zoledronsyre (om lag 5 600 kvinner) og denosumab (om lag 9000 kvinner). De siste årene har det vært en økende trend i antall brukere av zoledronsyre og denosumab, mens antall brukere av alendronsyre har sunket noe.

Binosto forventes å tas i bruk som andrelinjebehandling av postmenopausale kvinner som ikke kan behandles med standard alendronsyre tabletter eller andre perorale bisfosfanater grunnet gastrointestinale plager, og forventes å i hovedsak fortrenge behandling med zoledronsyre. Forskrivning av denosumab vil sannsynligvis også fortrenge noe. Årlige legemiddel- og administrasjonskostnader per pasient er oppsummert i Tabell 2. Firma estimerer at 2885 pasienter vil bli behandlet med Binosto i det femte budsjettåret dersom refusjon innvilges.

Tabell 2: Kostnader per pasient per år, basert på maks AUP inkl. mva og dosering angitt i preparatomtale

Preparat	Legemiddel- kostnad (NOK)	Administrasjons- kostnad (NOK)	Total årlig kostnad (NOK)
Alendronsyre brusetabletter (Binosto)	3270,40	0 ^a	3270,40
Zoledronsyre	3206,20	1356,41 ^b	4562,61
Denosumab	4218,40	616 ^c	4834,40

(a) Brusetabletter, ukentlig dosering; (b) Med utgangspunkt i intravenøs infusjon en gang årlig (kilde: enhetskostnadsdatabasen (12), KPI-justert fra 2013 til 2018); (c) Med utgangspunkt i subkutan injeksjon to ganger årlig hos fastlegen (kilde: enhetskostnadsdatabasen (12))

Dersom en antar at kun zoledronsyre fortrenses, vil budsjettkonsekvensen for folketrygdens legemiddelbudsjett og for helse- og omsorgstjenesten samlet være minimale ved å innføre forhåndsgodkjent refusjon for Binosto, også om man tar høyde for eventuell ulik behandlingsvarighet. Sannsynligvis vil innføring av Binosto til en viss grad også fortrenge forskrivning av denosumab, noe som vil redusere budsjettkonsekvenser ytterligere ettersom årlige kostnader per pasient er høyere for denosumab, og denne ofte gis som livslang behandling (6).

Legemiddelverket vurderer med bakgrunn i dette at innføring av Binosto sannsynligvis vil ha en minimal årlig budsjettkonsekvens for folketrygdens legemiddelbudsjett, og kan muligens være kostnadsbesparende for helse- og omsorgstjenesten samlet.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

Legemiddelverket mener at ressursbruken sannsynligvis står i et rimelig forhold til nytten for andrelinjebehandling av pasienter med postmenopausal osteoporose, hensyntatt tilstandens alvorlighet og usikkerhet i analysen.

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett for å innføre Binosto er under Legemiddelverkets fullmaktsgrense.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 03-06-2019

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 10-06-2019

Opphold i saksbehandlingstiden: 23 dager

Ferdig behandlet: 12-09-2019



Total saksbehandlingstid: 71 dager

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider:

www.legemiddelverket.no.

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Hallstein Husbyn
enhetsleder

Christina Sivertsen
lagleder

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelsefusjon
Helseøkonomiforvaltningen
Helseklage



Referanser

1. Norsk Legemiddelhandbok. Osteoporose 2016 [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T17.2>.
2. World Health Organization (WHO). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization. 1994 (WHO Technical Report Series, No. 843).
3. Hjelle AM, Apalset EM, Borgen TT, Hoff M. Osteoporose: Utredning, behandling og oppfølging. Veiliedende prosedyrer Norsk revmatologisk forening 2018 [Available from: <https://legeforeningen.no/PageFiles/229641/Osteoporose%20aug%202018.pdf>.
4. Omsland TK, Holvik K, Meyer HE, Center JR, Emaus N, Tell GS, et al. Hip fractures in Norway 1999-2008: time trends in total incidence and second hip fracture rates: a NOREPOS study. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(10):807-14.
5. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Binosto [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/18-12601.pdf>.
6. Norsk ortopedisk forening. Veileder for utredning og behandling av osteoporose hos menn og kvinner > 50 år med lavenergibrudd – versjon 4 2019 [Available from: https://beta.legeforeningen.no/contentassets/65e48791b351413e8d5dab6c6f10ebbf/folgebrev-behandlingsveileder-osteoporose-norsk-ortopedisk-forening-v4_5.5.19.pdf.
7. Davis S, Martyn-St.James M, Sanderson J, Stevens J, Goka E, Rawdin A, et al. Bisphosphonates for preventing osteoporotic fragility fractures (including a partial update of NICE technology appraisal guidance 160 and 161). *Technology Assessment Report: Final report to the National Institute for Health and Care Excellence* 2015 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta464/documents/committee-papers>.
8. Hruska J, Jorgensen FK, Pierleoni-Nielsen C, Eriksen EF. Upper Gastrointestinal Safety with the Buffered Solution of Alendronate 70 mg (Binosto, Steovess): Post-Marketing Experience. Poster 2017.
9. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Aclasta [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aclasta-epar-product-information_no.pdf.
10. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Fosamax [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/2000-09210.pdf>.
11. Reseptregisteret. Folkehelseinstituttet [Available from: www.reseptregisteret.no.
12. Statens Legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabasen [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>.