



Basilea Medical Ltd (c/o Cox Costello & Horne Limited)
Langwood House, 63-81, High Street,
Rickmansworth
WD3 1EQ Hertfordshire
SVEITS

Deres ref.: Daniel Kuessner	Dato: 13.12.2016	Vår ref.: 16/05771-12	Seksjon/saksbehandler: Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Ashkan Kourdalipour/ Christina Sivertsen / Hege Bue
---------------------------------------	----------------------------	---------------------------------	---

REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 18-04-2016 om forhåndsgodkjent refusjon av isavukonazol (Cresemba) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er isavukonazol (Cresemba) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Palliativ behandling i livets slutfase.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
-90	Palliativ behandling i livets slutfase.		136	-90	Palliativ behandling i livets slutfase.	136
<u>Vilkår:</u> 136: Refusjon ytes selv om legemiddelet skal brukes i mindre enn tre måneder.						

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 053809, 141377.

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

NB! Vi flytter 19.12.16. Ny postadresse: Postboks 6167 Etterstad, 0602 OSLO.

Ny besøksadresse: Strømsveien 96, 0663 OSLO.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.



13.12.2016

16/05771-12

Seksjon for metodevurdering og refusjon/
Ashkan Kourdalipour

side 2 av 10

Vedtaket gjelder kun den indikasjon som søker har dokumentert gjennom søknaden. Får legemidlet godkjent en ny indikasjon er denne ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med vedlagte priser, etter pristilbud fra firma, jf legemiddelforskriften § 14-22.

Varenr	MT-nummer	Handelsnavn	Innehaver	Legemiddel form	Styrke/enhet/mengde	Refusjonspris AIP	Refusjonspris AUP
053809	EU/1/15/1036/001	Cresemba	Basilea Medical Ltd	Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	200mg/ml / 1*10 ml	4 014,98	5 174,80
141377	EU/1/15/1036/002	Cresemba	Basilea Medical Ltd	Kapsel, hard	100mg/14 stk	7 246,88	9 305,50

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Ved en eventuell revurdering av prisen for Cresemba vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 01-01-2017. 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 premisene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

Begrunnelse for vedtak basert på innsendt dokumentasjon

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for isavukonazol (Cresemba) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Bakgrunn

Isavukonazol (Cresemba) er et legemiddel til behandling av invasiv aspergillose og mucormykose (inngår i samlebetegnelse IFI). Den generelle kliniske effekten ved behandling av IFI er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Legemiddelverket innvilget i 2015 forhåndsgodkjent refusjon for et utvidet utvalg av antiinfektive midler (J01, J02 og J05) til palliativ behandling i livets slutfase, blant annet for Vfend (vorikonazol) og AmBisome (Amfotericin B). Refusjonssøknaden for isavukonazol blir vurdert i lys av denne tidligere refusjonsvurderingen for antiinfektive midler.

Forekomsten av invasiv aspergillose og mucormykose i Norge er ikke kjent, men det er relativt uvanlige sykdommer som påvises først og fremst hos immunsvekkede pasienter [1].



Invasive soppinfeksjoner har økt sterkt de siste 20–30 år i alle vestlige land. Forekomsten i Europa er 2 av 10 000 for invasiv aspergillose og 0,06 av 10 000 for mucormykose.

Om lag 80 pasienter er aktuelle for behandling med isavukonazol hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Basilea Pharmaceutical International.

Behandling i norsk klinisk praksis

Enhver invasiv soppinfeksjon skal behandles, da disse infeksjonene er alvorlige og ofte livstruende. Behandlingen kan være målrettet basert på dokumentert infeksjon med påvist sopp-patogen, men de diagnostiske problemene er betydelige og behandling må ofte igangsettes basert på klinisk mistanke, uten mykologisk diagnose [2].

Aspergillusinfeksjoner:

Førstebehandlingsvalg er vanligvis vorikonazol. Ved terapivikt eller initial kontraindikasjon mot vorikonazol f.eks. pga. mulige legemiddelinteraksjoner, kan behandling innledes enten med liposomalt amfotericin B eller caspofungin. Andre behandlingsvalg er micafungin, anidulafungin. Posakonazol har også effekt ved aspergillusinfeksjon, men posakonazol har ikke blitt brukt i induksjonsbehandling bl.a. pga. noe dårlig absorpsjon [2, 3].

Mucormykoseinfeksjoner (*Zygomycosis*):

Førstevalget ved mucormykoseinfeksjon er i dag amfotericin B. Ved amfotericin B-intoleranse eller ved betydelige bivirkninger av det, vil posakonazol være et alternativ, men dette er bruk utenfor godkjent indikasjon. Ved nedsatt nyrefunksjon må man vurdere viktigheten av å bruke dette midlet opp mot bivirkningene. Tidlig kirurgisk intervensjon med fjerning av infisert område uten å avvente effekt av antimykotisk behandling kan være nødvendig i noen tilfeller. [3].

Alvorlighet

Den aktuelle pasientgruppen er som regel allerede alvorlig syk, mottar kostbar behandling og befinner seg i livets slutfase. Nyttensom er knyttet til den livsforlengende behandlingen blir trolig kraftig redusert dersom pasienten i tillegg blir rammet av IFI fordi det kan drastisk forverre allerede nedsatt tilstand og føre til meget lav livskvalitet den gjenstående tiden og for tidlig død. Det tas derfor ekstra hensyn til disse forhold og behov for verdig omsorg i livets slutfase i vurdering av om kriteriet om langvarig behandling og alvorlighet er oppfylt. I tråd med vurdering av andre legemidler i samme ATC-grupper vurderer Legemiddelverket at kriteriene i blåreseptforskriften §2 kapittel 14 er oppfylt.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Sikkerhet og effekt av isavukonazol for behandling av pasienter med invasiv aspergillose og mucormykose ble etablert i studiene SECURE [4] og VITAL [5].



SECURE var en non-inferior, dobbeltblindet, aktiv-kontrollert klinisk studie. ITT-populasjonen består av 516 pasienter med enten bevist, sannsynlig eller mulig invasiv sopp sykdom forårsaket av Aspergillus-artene eller andre filamentøse fungi. Isavukonazol ble sammenlignet med vorikonazol med total dødelighet ved dag 42 som primært endepunkt. Resultatene viste sammenlignbar effekt mellom isavukonazol og vorikonazol ved dag 42, og videre ved dag 84.

Dødsfall alle årsaker ved dag 42 i ITT- og mITT*-populasjonen (intention to treat) i SECURE

Dødsfall	Isavukonazol (N=258, n, (%))	Vorikonazol (N=258, n, (%))	Behandlingsforskjell (% 95% KI)
Dag 42, ITT (N=516)	48 (18,6 %)	52 (20,2 %)	-1 (-7,8; 5,7)
Dag 42, mITT* (N=272)	28 (19,6%)	30 (23,3%)	-2,6 (12,2; 6,9)

*pasienter med påvist og sannsynlig invasiv aspergillose basert på cytologi-, histologi-, kultur- eller galaktomannantesting

I SECURE var andelen pasienter som opplevde uønskede hendelser etter behandlingsoppstart (TEAE) sammenlignbar mellom isavukonazol og vorikonazol (96,1% vs 98,5%). Andelen legemiddelrelaterte uønskede hendelser (42,4 % vs 59,8%), hendelser som førte til en reduksjon i pasientens daglige funksjon (81,7% vs 89,2%) og hendelser som førte til sykehusinnleggelse (20,5 vs 29,1%) var lavere blant pasientene behandlet med isavukonazol sammenlignet med vorikonazol. Færre pasienter avbrøt behandlingen grunnet uønskede hendelser ved bruk av isavukonazol (14,4 %) enn med vorikonazol (22,8 %). Det ble observert statistisk signifikant forskjell på andelen av pasienter som opplevde sykdommer i lever og galleveier, øyesykdommer og hud- og underhudssykdommer i favør av isavukonazol. Det var også en statistisk signifikant forskjell i andel hendelser som førte til en reduksjon i pasientens daglige funksjon innenfor hjertesykdommer til fordel for isavukonazol. For leversykdommer ble det vist en konsistent nedgang i alle relevante parametre (transaminaseøkninger, leversykdom og leversvikt).

Legemiddelverket mener det er en styrke at sammenligningen mellom sikkerhetsprofilene for isavukonazol og vorikonazol baseres på en dobbelt-blindet, direkte sammenlignende studie. Selv om rapporteringsfrekvens i studien isolert sett kan tillegges begrenset vekt, mener vi at reduksjonene i sykehusinnleggelser og avbrutt behandling er tilstrekkelig god dokumentasjon på at isavukonazol tolereres noe bedre enn vorikonazol. Legemiddelverket mener det bør legges mindre vekt på analyser i enkelte system-organklasser, siden disse gruppene er heterogene med mange ulike hendelser.

VITAL var en åpen, ikke-kontrollert studie som inkluderte 149 pasienter (ITT) hvorav mITT-populasjonen besto av 37 pasienter med påvist eller sannsynlig mucormykose. Median behandlingsvarighet var 84 dager for pasientene med mucormykose som allerede hadde mottatt tidligere behandling. Av dem var det 21 pasienter som mottok isavukonazol som primærbehandling med en behandlingsvarighet på 102 dager. Primært- og sekundært endepunkt i studien var hhv. klinisk respons (ORR) og total dødelighet. For nærmere beskrivelse av effekt og sikkerhet se SPC [6].



Resultater for klinisk respons og total dødelighet fra VITAL-studien

Endepunkt	Andel av mITT* (N=37)
ORR suksess (komplett, delvis)	10 % (4)
ORR stabil	43,2 % (16)
ORR Ingen respons	46 % (17)
Klinisk respons	45,5 % (15/33)
Mortalitet dag 42	37 % (14)
Mortalitet dag 84	43,2 % (16)

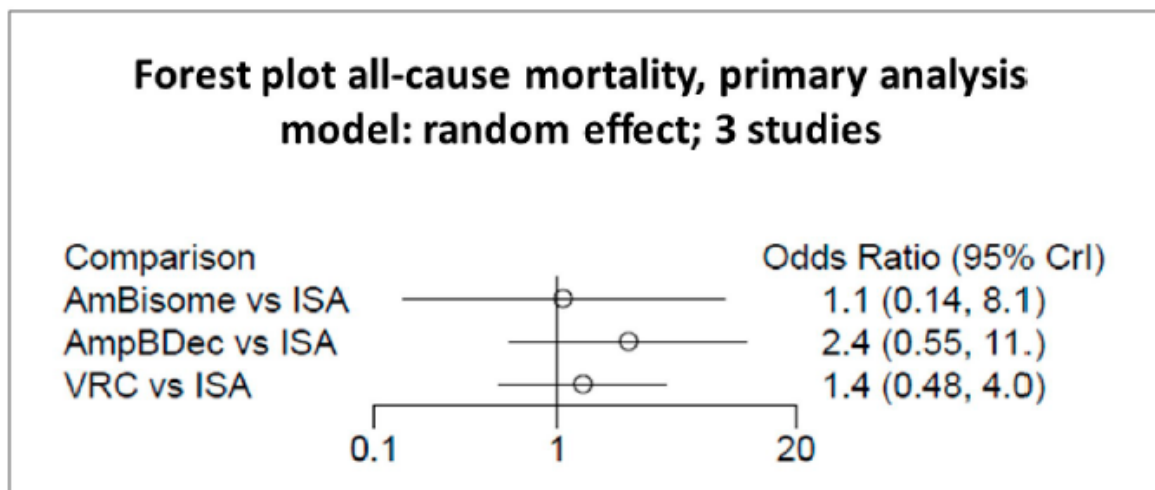
*pasienter med påvist og sannsynlig invasiv aspergillose basert på cytologi-, histologi-, kultur- eller galaktomannantesting

MTC (Mixed Treatment Comparison)

Effektliket mellom isavukonazol og vorikonazol er etablert i SECURE-studien. Søker har i tillegg levert inn en indirekte sammenligning (MTC) for å sammenligne effekt og sikkerhet mellom isavukonazol og amphotericin B blant pasienter med invasiv aspergillose (IA). Det er gjort et systematisk litteratursøk i relevante databaser og Legemiddelverket mener søker har gjort tilstrekkelig rede for inklusjons og eksklusjonskriterier.

Det primære utfallsmålet i den indirekte sammenligningen er total dødelighet, mens total respons er sekundært utfallsmål. Søker har levert både fixed- og random effects-modeller, men Legemiddelverket har kun lagt til grunn random effects-modellene. Resultatene fra studiene ble analysert ved hjelp av Markov chain Monte Carlo (MCMC) metoden. Utfallsmålene «total dødelighet» og «total respons» er sammenlignet mellom tre studier: SECURE, Leenders et al 1998 og Herbreth et al.,2002. Resultatene er gjengitt i figurene under.

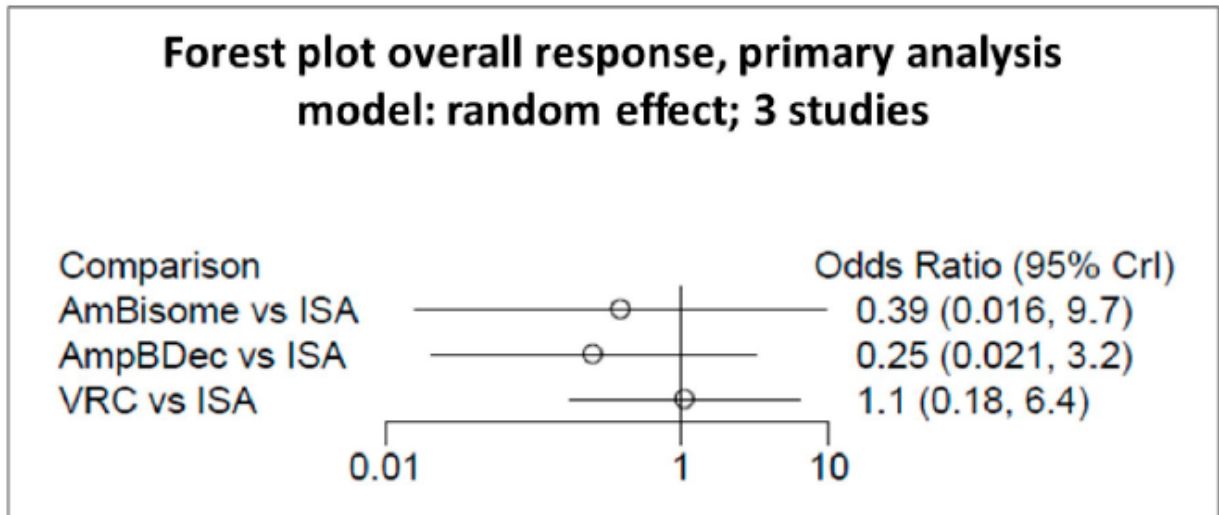
Figur 1: Resultater for det primære endepunktet «total dødelighet»



En odds ratio større enn 1 er til fordel til isavukonazol



Figur 2: Resultater for det sekundære endepunktet «total respons»



En odds ratio mindre enn 1 er til fordel til isavukonazol

Resultatene fra analysen viste ingen signifikante forskjeller mellom isavukonazol og hver av de relevante komparatorene hverken for endepunktet «total dødelighet» eller «total respons».

Legemiddelverket mener at effektivitet av isavukonazol sammenlignet med vorikonazol og AmBisome er tilstrekkelig dokumentert for pasienter med IFI.

Kostnader

Legemiddelverket har vurdert innsendt kostnadsminimeringsanalyse for å vurdere om bruk av isavukonazol står i et rimelig forhold til dagens standardbehandling. Kriteriet om sammenlignbar effekt mellom isavukonazol og dagens standardbehandling er etablert i innsendt klinisk dokumentasjon og indirekte sammenligning.

Kostnader og ressursbruk er basert på legemiddelverkets nettsider om legemiddelpriser, kostnader og retningslinjer. Inkluderte kostnader i analysen er: legemiddelkostnader, sykehusinnleggelse, kostnad knyttet til kardiovaskulære bivirkninger og leversykdommer og kostnad knyttet til administrering og monitorering.

Behandlingslengde for pasientene behandlet for IA med isavukonazol og vorikonazol er antatt det samme som gjennomsnittlig behandlinglengde i SECURE på totalt 47 dager (8,1 dager IV og 38,9 dager oral). Median behandlinglengde av AmBisome i Leenders et.al. var på 14,5 dager. For posakonazol er det antatt en resterende behandlinglengde på 32,5 dager etter å ha fratrukket tiden med amphoterecin B fra den totale behandlingstiden som er satt likt som isavukonazol.

For pasientene behandlet for mucormykose er behandlinglengde med isavukonazol satt til totalt 149 dager (15,5 dager IV og 133,5 dager oral). For komparatorarmen er det antatt 27,2 dager med AmBisome basert på matched populasjon i Fungiscope registeret og



121,8 dager med posakonazol ved å trekke fra dagene med AmBisome fra totalt antall dager i isavukonazolarmen på 149 dager som i VITAL.

Kostnader knyttet til behandling av IA (NOK)

Kostnad	Isavukonazol	Vektet komparator*	Vorikonazol	Amphoterecin B> posakonazol	Amphoterecin B> vorikonazol
Legemiddel	82 348	56 860	39 211	107 703	88 382
Monitorering	312	1 712	1712	1 712	1 712
Sykehusinnleggelse	97 170	97 170	97170	97 170	97 170
Uønskede hendelser	2 098	4 110	3547	5 425	5 425
Totalt	181 928	159 853	141 639	212 010	192 690

*Vorikonazol:70 %

Kostnader knyttet til behandling av mucormykose (NOK)

Kostnad	Isavukonazol	Posakonazol
Legemiddel	208 193	174 173
Monitorering	1 427	2 853
Sykehusinnleggelse	100 827	100 827
Uønskede hendelser	2098	2 098
Totalt	312 545	279 952

Legemiddelverket vurderer at antagelsene rundt behandlingstid er usikre.

Resultat kostnadsminimeringsanalyse

Resultater kostnadsminimeringsanalyse per pasient (NOK)

Indikasjon	Isavukonazol	Komparator	Differanse
Invasiv aspergillose	181 928	159 853	22 076
Mucormykose	312 545	279 952	32 593

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med tilbudt refusjonspris for isavukonazol og dagens legemiddelpriser for resterende legemidler i analysen (AUP eks mva) er merkostnad for behandling av IA med isavukonazol, sammenlignet med en vektet sammensetning av vorikonazol, AmBisome og posakonazol ca. 22 000 NOK. Merkostnad for behandling av mucormykose med isavukonazol sammenlignet med posakonazol er ca. 32 000 NOK.

Merkostnaden overstiger det som vanligvis vurderes som kostnadseffektivt i en kostnadsminimeringsanalyse.

Legemiddelverket ønsker i midlertid i denne saken å ta hensyn til flere fordeler ved å ta i bruk isavukonazol som ikke lar seg kvantifisere i denne analysen. Dette gjelder særlig fordelene med at isavukonazol ikke er avhengig av nøyaktig diagnose og har indikasjon for både IA og mucormykose. Fordelen med å kunne igangsette rask behandling uten å vente på konkret diagnose for begge indikasjonene kan sannsynligvis bedre prognosene til pasientene. Det er per i dag ikke et reelt behandlingstilbud for pasienter med mucormykose som ikke tolererer AmBisome. Potensiell ulempe med å igangsette behandling raskt er risikoen for at



mange pasienter med IA kan risikeres å bli behandlet unødige med isavukonazol som er et betydelig dyrere behandlingsalternativ. Legemiddelverket vurderer imidlertid at dette vil være i begrenset omfang.

Det er også en fordel at isavukonazol kan administreres både intravenøst og peroralt og at pasientene dermed enkelt kan fortsette behandling utenfor sykehuset. Videre er det vist i de kliniske studiene at behandling med isavukonazol er bedre tolerert enn sammenlikningsalternativene hvilket betyr at det er sannsynlighet for at det er knyttet bedre livskvalitet til denne behandlingen som er verdifull for pasienter i livets slutfase.

Legemiddelverket har tidligere vurdert behovet for forhåndsgodkjent refusjon for denne gruppen legemidler til aktuell pasientpopulasjon og denne vurderingen vektlegges også i metodevurderingen for isavukonazol. Det ble tidligere vurdert hensiktsmessig å muliggjøre behandling med antiinfektiva hjemme uten at dette måtte søkes om på individuell refusjon. Dette fordi denne gruppen legemidler kan være svært kostbare og pasienter med kort forventet levetid kan risikere å få innvilget stønad først etter sin død, noe som medfører ekstra belastning for de pårørende.

Budsjettvirkning

Å innføre isavukonazol vil trolig ikke ha budsjettvirkninger av betydning ettersom det ikke forventes at flere pasienter blir behandlet som et resultat av å innføre isavukonazol på forhåndsgodkjent refusjon. Det er antatt en total pasientpopulasjon på omtrent 80 pasienter som fortrenge relevant behandling i dagens klinisk praksis. Forventet merkostnad det femte året etter innføring for både mucormykose og invasiv aspergillose er i underkant av 4 millioner NOK. Budsjettberegningen er usikker og forenklet.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, behov for behandling av pasienter som allerede er alvorlig syke i livets slutfase og klinisk relevant effekt, oppfyller Cresemba kriteriene for å få innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

Konklusjon

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1a anses oppfylt. Legemidlet anses videre omfattet av blåreseptforskriften § 2. Vilkårene for å vurdere søknaden i henhold til legemiddelforskriften kapittel 14 anses derfor oppfylt.

Refusjonssøknaden oppfyller alle kravene i legemiddelforskriften kapittel 14-5 til 14-9 samt kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon i legemiddelforskriften 14-10 til 14-16.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemiddelet opp i refusjonslisten, jf § 14-4 i legemiddelforskriften.



13.12.2016

16/05771-12

Seksjon for metodevurdering og refusjon/
Ashkan Kourdalipour

side 9 av 10

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

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 01-01-2017. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 154 dager.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsrapporten på våre nettsider: www.legemiddelverket.no

Vi 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."

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om Deres tilbakemelding med hensyn til om rapporten 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 at Dere er blitt underrettet om det

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Audun Hågå
direktør

Elisabeth Bryn
avdelingsdirektør

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet: Guro-Lindland.Nordeng@hod.dep.no
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon
Harald.Lislevand@helsedir.no
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde, helene.winde@helfo.no



Referanser

1. Nordoy, I. and P. Gaustad, *Resistensproblemer ved behandling av invasive soppinfeksjoner*. Tidsskrift for den Norske legeförening, 2008. **128**(22): p. 2607.
2. Helsedirektoratet. *Nasjonalt faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus*. 2013; Available from: <http://sites.helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus/terapikapitler/invasive-soppinfeksjoner/Sider/default.aspx#Aspergillus>.
3. Norsk legemiddelhandbok. *Invasive soppinfeksjoner*. 2016; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/2533/?ids=2534#i2534>.
4. Maertens, J.A., et al., *Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial*. The Lancet, 2016. **387**(10020): p. 760-769.
5. Marty, F.M., et al., *Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis*. The Lancet Infectious Diseases, 2016.
6. Statens legemiddelverk. *SPC*. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002734/WC500196128.pdf.