

Refusjonsrapport

aflibercept (Eylea) til behandling av aldersrelatert våt makula-degenerasjon (våt AMD).

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

11-11-2013

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 behandlingmessige 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)

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Eylea er indisert til behandling av

- neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)
- nedsatt syn som følge av makulaødem etter okklusjon i netthinnens sentralvene (CRVO)

Søknaden er begrenset til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)

Vedtak:

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med aflibercept (Eylea) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon sammenlignet med ranibizumab (Lucentis).

Legemiddelverket vurderer også de budsjettmessige konsekvensene til å være godt over 5 millioner NOK i år fem, og saken oversendes Helse- og omsorgsdepartementet.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	5
1 BAKGRUNN	6
1.1 BEHANDLING.....	6
1.1.1 <i>Behandling med virkestoff (Preparat)</i>	6
1.1.2 <i>Behandling med komparator (virkestoff/preparat)</i>	7
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR VIRKESTOFF (PREPARAT)	7
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV VIRKESTOFF (PREPARAT)	9
4 BUDSJETTKONSEKVENSER	12
5 KONKLUSJON	13
REFERANSER	14

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Bayer Healthcare Pharmaceuticals

Preparat: Eylea
Virkestoff: aflibercept
Indikasjon: Til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) hos voksne

ATC-nr: S01LA05

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 06-05-2013
Saksbehandling startet: 13-05-2013
Opphold i saksbehandlingen: 16 dager
Vedtak fattet: 11-11-2013
Innstilling sendt til departementet: 11-11-2013
Saksbehandlingstid: 166 dager

1 BAKGRUNN

Søker har levert inn en fullstendig helseøkonomisk analyse hvor aflibercept (Eylea) sammenlignes med ranibizumab (Lucentis) samt en støtteanalyse hvor aflibercept (Eylea) sammenlignes med best supportive care. Legemiddelverket mener at ranibizumab er riktig komparator i hht. våre retningslinjer for helseøkonomisk analyse.

Da Legemiddelverket nylig har vurdert et legemiddel til bruk mot neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD)., henvises det til refusjonsrapport for ranibizumab (Lucentis) [1] for nærmere beskrivelse av sykdom og behandling. Ranibizumab (Lucentis) ble den gang vurdert av Legemiddelverket til å representere et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenlignet med best supportive care (BSC), men saken ble sendt til HOD da budsjettmessige konsekvenser av innføring ble vurdert til å overskride 5 millioner NOK i år 5. Legemiddelverket skrev samtidig at ranibizumab (Lucentis) ikke var vurdert opp mot bevacizumab (Avastin) med hensyn på kostnadseffektivitet. Det er heller ikke gjort i denne saken. Legemiddelverket vil derfor påpeke at dersom aflibercept (Eylea) hadde blitt vurdert opp mot bevacizumab (Avastin) med hensyn på kostnadseffektivitet, ville dette kunne få et annet utfall.

Legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av en alvorlig og langvarig sykdom anses oppfylt.

1.1 Behandling

1.1.1 Behandling med aflibercept (Eylea)

Aflibercept hører til gruppen legemidler klassifisert som vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) hemmere og er indisert for behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) hos voksne. Aflibercept bindes til VEGF-A og placentar vekstfaktor (PIGF) med høyere affinitet enn de naturlige VEGF-reseptorene. Ved å blokkere VEGF- A, reduseres vekst av blodårer under makula og vaskulær lekkasje ved våt AMD.

Den anbefalte dosen av Eylea er 2 mg aflibercept, gitt som månedlige injeksjoner i tre påfølgende måneder. Deretter gis én injeksjon annenhver måned. Det er ikke nødvendig med oppfølging mellom injeksjonene. Etter de første 12 månedene av behandlingen kan behandlingsintervallet forlenges ut fra resultater på syn og anatomi [2].

De vanligste bivirkningene (hos minst 5 % av pasientene behandlet med Eylea) var konjunktival blødning (15,8 %), økt intraokulært trykk (12,9 %) og øyesmerter (12,6 %). Alvorlige bivirkninger forbundet med injeksjonsprosedyren forekom ved færre enn 1 av 1000 intravitreale injeksjoner med Eylea. [2]

1.1.2 Behandling med komparator (ranibizumab/Lucentis)

Vi henviser til refusjonsrapporten for ranibizumab (Lucentis) for mer informasjon om legemidlet.

Anbefalt dose av Lucentis er 0,5 mg gitt månedlig som en enkel intravitreal injeksjon. Behandlingen gis månedlig og kontinueres inntil maksimal synsskarphet er oppnådd og er stabil over tre påfølgende månedlige kontroller. Pasientens synsskarphet bør deretter kontrolleres månedlig og behandlingen gjenopptas dersom synsskarpheten forverres. Intervallet mellom to doser skal ikke være kortere enn én måned [3].

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR AFLIBERCEPT (EYLEA)

VIEW-1 og VIEW-2 er to multinasjonale fase-III studier, randomiserte og dobbeltblindete hvor injeksjoner med aflibercept ble gitt hhv. hver måned og hver annen måned. Denne behandlingen ble sammenlignet med månedlige injeksjoner av ranibizumab [4].

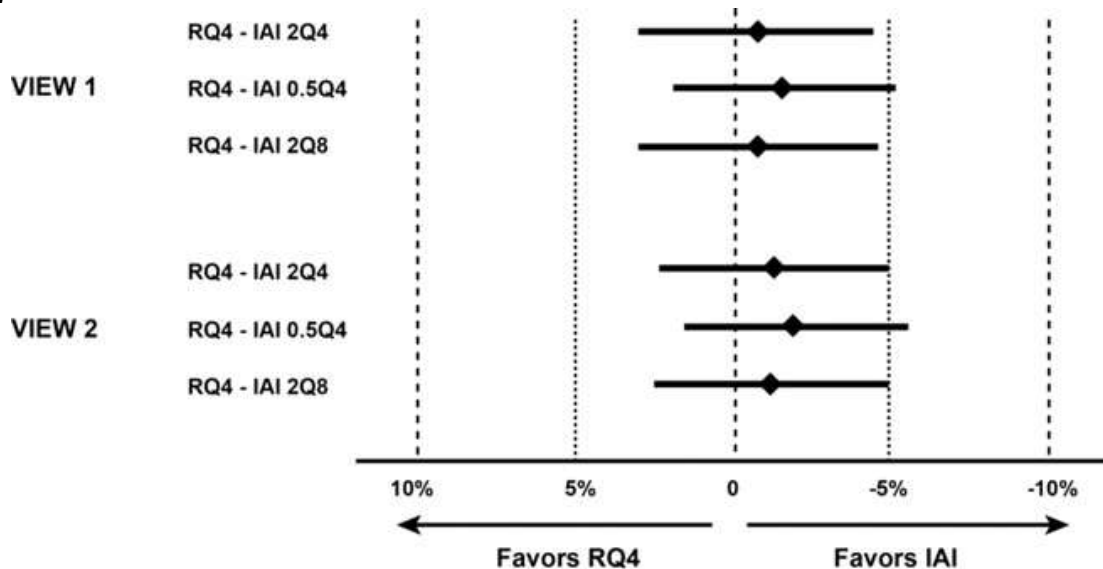
Begge studiene var non-inferiority-studier med margin på 10 %. Primært utfallsmål var andel pasienter som beholder synet ved uke 52, definert som et tap < 15 bokstaver på Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) score sammenlignet med baseline. Et viktig sekundært endepunkt var endring i Best Corrected Visual Acuity (BCVA) ved uke 52.

Totalt 1 217 pasienter ble inkludert i VIEW-1 og 1 240 pasienter i VIEW-2. Pasientene i de to studiene var inkludert ut ifra identiske kriterier, dvs. pasienter ≥ 50 år med våt AMD.

I begge studiene ble pasientene behandlet etter et fastsatt doseringsregime det første året. Etter uke 52 kunne injeksjonene bli gitt med en frekvens fra 4 til 12 uker avhengig av spesifikke kriterier for redosering.

Baseline demografi var balansert mellom behandlingsgruppene. I figur 1 vises resultatene fra VIEW-1 og VIEW-2 for primært endepunkt [4].

Figur 1: Resultat fra VIEW-1 og VIEW-2, viser forskjell i andel pasienter som beholdt synet ved uke 52



RQ4	0,5 mg ranibizumab dosert månedlig (hver 4. uke)
2Q4	2 mg aflibercept dosert månedlig (hver 4. uke)
0,5Q4	0,5 mg aflibercept dosert månedlig (hver 4. uke)
2Q8	2 mg aflibercept dosert hver annen måned etter 3 initielle månedlige doser

I tabell 1 vises andel av pasienter med et synstap < 15 bokstaver på ETDRS score ved uke 96 versus baseline.

Tabell 1: Resultat etter uke 96 for andel pasienter med tap < 15 bokstaver i ETDRS score

Study	Proportion of Subjects ^a With Loss of < 15 Letters in ETDRS Score at Week 96 vs. Baseline ^b			
	EYLEA 2Q8	EYLEA 2Q4	EYLEA 0.5Q4	Ranibizumab 0.5Q4
VIEW-1	91.4%	93.1%	90.0%	89.8%
VIEW-2	93.5%	91.3%	92.9%	93.5%
Formal combination of results from VIEW-1 and VIEW-2	92.4%	92.2%	91.5%	91.6%
Difference (formal combination) (95% CI) ^c	-0.8% (-3.8% to 2.3%)	-0.6% (-3.6% to 2.5%)	0.2% (-3.0% to 3.3%)	
P value ^d	0.67	0.08	0.79	

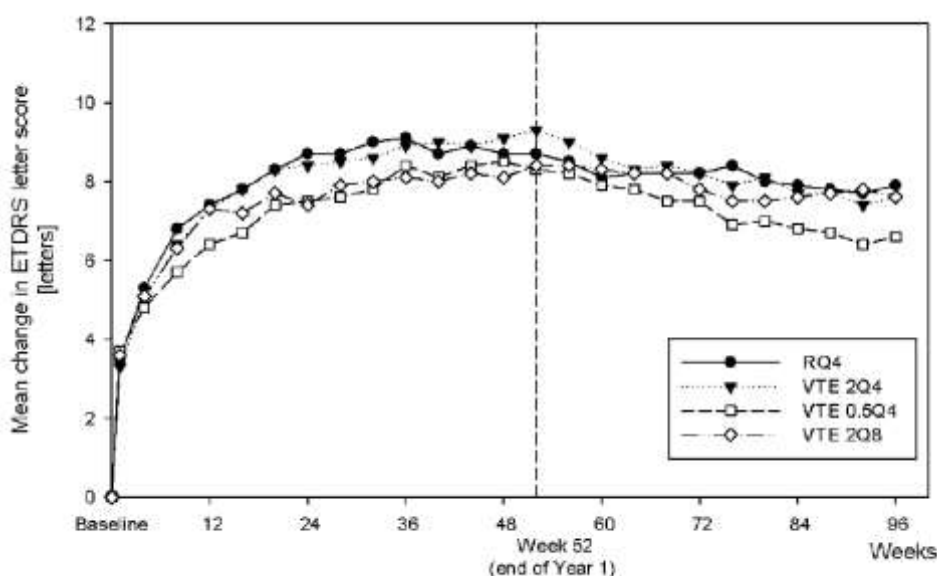
Note: Please note that the Q4 and Q8 dosing schedule only applies to the fixed regimen from week 0 to 52, whereas from week 52 to 96, subjects received the same dose but at intervals of 12 weeks at maximum, according to standard retreatment criteria.

^a In the full analysis set. ^b Last observation carried forward was used (baseline values were not carried forward). ^c Difference is ranibizumab minus EYLEA; CI = Cochran-Mantel-Haenszel confidence interval adjusted by study for each subgroup and adjusted by study and subgroup for overall CI. ^d Testing the homogeneity of odds ratios across studies. Source: The 2 year summary report for VIEW-1 and VIEW-1 (17 March 2012 version).

Kilde: Refusjonssøknaden for aflibercept (Eylea)

Effekten av aflibercept (Eylea) til behandling av våt AMD er demonstrert over to års data. Analysen av primært endepunkt viser at aflibercept er non-inferior til ranibizumab (Lucentis). Resultat for gjennomsnittlig endring i ETDRS score fra baseline til uke 96 er vist i figur 2 under. De sekundære endepunktene støtter også sammenlignbar effekt av ranibizumab og aflibercept. Studiene VIEW-1 og VIEW-2 bekrefter at tolerabilitet og sikkerhet av aflibercept er sammenlignbar med ranibizumab.

Figur 2: Gjennomsnittlig endring fra baseline til uke 96 målt med ETDRS bokstav score



Taken from 2 year VIEW-1/-2 summary report (17th March 2012 version).

Kilde: Refusjonssøknaden for aflibercept (Eylea)

Aflibercept tilfredsstillter legemiddelforskriftens § 14-13 faglige kriterier mht klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV AFLIBERCEPT (EYLEA)

For å belyse Eyleas kostnadseffektivitet har søker sammen med OptumInsight utviklet en Markovmodell for behandling av våt AMD for norske forhold. Aflibercept og ranibizumab i forskjellige doseringsregimer sammenlignes, og i tillegg sammenlignes aflibercept mot Best Supportive Care. Selv om de ulike kombinasjonene av doseringsfrekvens fører til noe forskjell i helsegevinst og kostnader, tilsier alle presenterte resultater at aflibercept representerer en kostnadseffektiv behandling i henhold til søker. Legemiddelverket er enig i denne vurderingen.

I den innsendte helseøkonomiske modellen er det flere valgmuligheter for doseringsfrekvens for både aflibercept og ranibizumab. Legemiddelverket har valgt å legge vekt på base case-analysen hvor doseringsregimet er 2Q8 for aflibercept. Denne doseringen tilsvarer dosering beskrevet i SPC, det vil si 2 mg aflibercept hver 8 uke etter tre innledende månedlige doser. De andre analysene er brukt som støtteanalyse for å underbygge funnene i hovedanalysen. Ranibizumab doseres som RQ4, det vil si månedlige injeksjoner med 0,5 mg ranibizumab det første året.

Kostnaden per dose med aflibercept er satt til 7339 NOK (AUP eks moms) noe som er like under doseprisen for ranibizumab som ligger på 7342.

	<i>Unit Cost/Dose</i>	<i>Treatment Administration</i>	<i>Cost of Patient Time per Injection</i>
VEGF Trap-Eye (2mg)	7 339 kr	2 406 kr	302 kr
Ranibizumab (0.5 mg)	7 342 kr	2 406 kr	302 kr

Kostnaden for doseadministrering, injeksjon og monitorering er lik for begge behandlingsalternativ.

	<i>Cost/Exam</i>
Physician Visit	260 kr
Fundus Photography	535 kr
OCT	535 kr
Fluorescein Angiography	535 kr
ICG Angiography	535 kr

Base case tar som utgangspunkt et 10 års samfunnsperspektiv og baserer seg på resultatene fra VIEW-studiene [4]. QALYs. Dette gir ifølge søker en merkostnad per QALY (ICER) på ca 15 millioner NOK dersom ranibizumab sammenliknes med aflibercept. Dette kommer av tilsvarende effekt mellom legemidlene, men en betydelig lavere behandlingstid for aflibercept på grunn av færre injeksjoner og færre monitoreringsbesøk sammenlignet med ranibizumab. Det sees også en liten effekt i QALYs mellom behandlingalternativene som stammer fra den ikke-signifikante effektforskjellen vist gjennom VIEW 1 og VIEW 2.

Tabell 2: Resultat fra helseøkonomisk analyse

Treatment	Cost (NOK)	QALY	ICER (Cost/QALY) (NOK)
Eylea (VIEW)	385 133	3,515	ref
Ranibizumab 0.5 q4 (VIEW)	446 719	3,519	15 316 490
Treatment	Cost	QALY	ICER (Cost/QALY) (NOK)
Eylea (VIEW)	385 133	3,515	ref
Ranibizumab (norsk regim)	394 239	3,491	dominant
Treatment	Cost	QALY	ICER (Cost/QALY) (NOK)
Eylea (VIEW)	385 133	3,515	ref
Ranibizumab PRN (CATT)	407 241	3,491	dominant
Treatment	Cost	QALY	ICER (Cost/QALY) (NOK)
Eylea (VIEW)	385 133	3,515	ref
Best Supportive Care	394 000	3,014	dominant

Tabellen over viser også resultater fra søkers støtteanalyser som legger til grunn ulike doseringsfrekvenser. Disse er laget for å vurdere kostnadseffektiviteten for aflibercept sammenlignet med ranibizumab dersom klinisk bruk skiller seg fra anbefalt dosering med hensyn på doserings- og monitoreringsfrekvenser. Ifølge analysene utgjør aflibercept et dominant behandlingsalternativ for samtlige av disse støtteanalysene. Effektvurderingen for støtteanalysene baserer seg på en indirekte sammenligning mellom aflibercept og ranibizumab som søker har utført. Norsk regime for ranibizumab i den ene analysen legger til grunn en dosering på 7 + 5 (7 injeksjoner 1. år + 5 injeksjoner 2. år) injeksjoner med 0,5 mg ranibizumab.

Legemiddelverket finner at effektdokumentasjonen for aflibercept sammenlignet med ranibizumab er mest pålitelig for doseringsfrekvensen i basisanalysen. Her er det gjort en direkte sammenlignende studie som viser at effekt av aflibercept er non-inferior sammenlignet med ranibizumab til et injeksjonsregime på henholdsvis 7 + 5 kontra 12 + 5. Da prisen for aflibercept ligger marginalt under ranibizumab, og det i tillegg må påberegnes flere monitoreringsbesøk ved bruk av ranibizumab, finner Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at aflibercept utgjør et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenlignet med ranibizumab. Denne antagelsen står seg selv om aflibercepts QALY gevinst settes lik som den for ranibizumab. Denne antagelsen styrkes gjennom støtteanalyser basert på den indirekte sammenligningen som også utforsker andre doseringsregimer.

Aflibercept tilfredsstillende legemiddelforskriftens § 14-13 faglige kriterier mht at kostnadene ved bruk av legemidlet skal stå i et rimelig forhold til den forventede kliniske effekt.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Søker skriver at ettersom eksisterende behandling for våt AMD ikke finansieres av Folketrygden i dag, så vil alt salg på forhåndsgodkjent refusjon medføre en merutgift for Folketrygden. Videre skriver søker at forhåndsgodkjent refusjon for Eylea ikke kommer til å øke markedet nevneverdig, men at det kun vil dreie seg om en forflytting av behandlingen fra sykehus og ut til private øyelegesentra. Hvor stor denne forflyttingen kommer til å bli er tidligere diskutert av Legemiddelverket gjennom refusjonsrapporten for Lucentis [1]. Legemiddelverket har ikke nye opplysninger som påvirker antagelsen av størrelsesordenen på denne forflyttingen. Dette gir følgende budsjettkonsekvenser ved innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for Eylea. Analysen er utarbeidet av søker etter innspill fra Legemiddelverket. Tabellen viser to alternativer hvor forflytting av våt AMD behandling vil skje i varierende grad fra 50 % til 90 %. Dette baserer seg på innspill Legemiddelverket fikk fra det kliniske miljøet i forbindelse med budsjettkonsekvenser utarbeidet i vurderingen av ranibizumab (Lucentis) og står nærmere beskrevet i denne rapporten. Budsjettkonsekvensene for Eylea blir derfor tilsvarende de beregnet for ranibizumab (Lucentis).

	2014	2015	2016	2017	2018
0-50% privat vård (alt 1)					
World w/o Eylea	0	0	0	0	0
World with Eylea (NOK)	3 174 000	6 477 000	13 073 000	22 008 000	34 008 000
Budget Impact	3 174 000	6 477 000	13 073 000	22 008 000	34 008 000
0-90% privat vård (alt 2)					
World w/o Eylea	0	0	0	0	0
World with Eylea (NOK)	3 174 000	12 945 000	26 146 000	40 008 000	61 209 000
Budget Impact	3 174 000	12 945 000	26 146 000	40 008 000	61 209 000

Som analysen viser vil merutgiftene ved å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Eylea være betraktelig høyere enn 5 millioner NOK i år 5, og Legemiddelverket avslår derfor søknaden.

Legemiddelverket har ikke vurdert eventuell markedsdeling mellom Eylea og Lucentis, og tallet over representerer en sannsynlig total kostnad ved å åpne for behandling av våt-AMD utenfor sykehus.

5 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med aflibercept (Eylea) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon sammenlignet med ranibizumab (Lucentis).

Legemiddelverket vurderer også de budsjettmessige konsekvensene til å være godt over 5 millioner NOK i år fem, og saken oversendes Helse- og omsorgsdepartementet.

Dokumentet er godkjent og signert elektronisk.

Statens legemiddelverk, 11-11-2013

Med vennlig hilsen,

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Erik Sagdahl
Helle Endresen

saksbehandlere

REFERANSER

1. Statens Legemiddelverk. *Refusjonsrapport - Ranibizumab (Lucentis) til behandling av våt aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)*. 2012; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/blaaresept_forhaandsgodkjent_refusjon/refusjonsbeslutninger/Documents/2012-2011/Lucentis_våt_AMD_2012.pdf.
2. *SPC for Eylea 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning*. Available from: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Preparatomtale.aspx?pakningId=8fa18666-1c88-40d7-b71b-caebf65fe6a2&searchquery=Eylea&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;>.
3. *SPC for Lucentis 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning*. Available from: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Preparatomtale.aspx?pakningId=1391be4e-92a1-4e22-9f30-e553eb9cca87&searchquery=Lucentis&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;>.
4. Heier, J.S., et al., *Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration*. *Ophthalmology.*, 2012. **119**(12): p. 2537-48. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006. Epub 2012 Oct 17.