



Shire  
Pb 4446 Nydalen  
0403 OSLO

<b>Deres ref.:</b>	<b>Dato:</b>	<b>Vår ref.:</b>	<b>Seksjon/saksbehandler:</b>
	21.11.2016	16/12603-4	Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Bjørn Oddvar Strøm

Vi viser til Deres søknad av 30-09-2016 om forhåndsgodkjent refusjon av HyQvia (human normal immunoglobulin og human hyaluronidase) 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 HyQvia (human normal immunoglobulin og human hyaluronidase) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Ved immunsvikt: substitusjonsterapi ved hypogammaglobulinemi						
<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>
B99	Immunsvikt INA		136	D80	Immunsvikt med overveiende antistoffmangel	136
				D81	Kombinert immunsvikt	136
				D82	Immunsvikt forbundet med andre større defekter	136
				D83	Vanlig variabel immunsvikt	136
				D84	Annen immunsvikt	136
<u>Vilkår:</u>						
136	Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder					

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 433378, 474591, 434410, 154809 og 052519

**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.



21.11.2016

16/12603-4

Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Bjørn  
Oddvar Strøm

side 2 av 6

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

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 priser som fastsatt i vedtaket 14/12654-10, jf legemiddelforskriften § 14-22.

Vedtaket trer i kraft 15-12-2016. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

### **Begrunnelse**

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.

### Bakgrunn

Legemiddelverket innvilget 26. juni 2015 refusjon for human normal immunoglobulin og human hyaluronidase (rHuPH20) (HyQvia) til pasienter over 18 år for behandling av immunsvikt og hypogammaglobulinemi (1). Den 1. juni 2016 fikk HyQvia innvilget indikasjon for behandling av immunsvikt også til barn og ungdom under 18 år (2).

### Immunsvikt hos barn

Immunsvikt deles hovedsakelig i primær og sekundær immunsvikt.

Primær immunsvikt (PID) er en samlebetegnelse på en rekke immunsykdommer som karakteriseres av defekter i ulike deler av immunsystemet. Pasientgruppen er heterogen, men har til felles at de sliter med stadig tilbakevendende og uvanlige infeksjoner som responderer dårlig på antibiotika. Risikoen for kronisk sykdom og død er tilsynelatende høyere i denne gruppen enn populasjonen for øvrig. Autoimmune sykdommer og allergiske tilstander (spesielt astma) er dessuten vanlig. Barn med PID vokser seg ikke store og sterke på samme måte som andre barn. Søker anslår 500 norske PID pasienter, hvorav 100 er under 18 år.

Sekundær immunsvikt skyldes i hovedsak underliggende sykdom, i hovedsak kronisk lymfatisk leukemi eller multippelt myelom. Disse sykdommene rammer i hovedsak voksne, men søker anslår likevel at 20-25 barn vil kunne bli behandlet for sekundær immunsvikt hvert år.

### Behandling av immunsvikt hos barn

I de norske retningslinjene skilles det ikke mellom barn og voksne når det gjelder behandling med immunoglobuliner (3). For en nærmere beskrivelse av behandlingsretningslinjer for bruk av immunoglobuliner, inkludert ulike former for immunoglobuliner, vises det derfor til refusjonsvedtaket for HyQvia til voksne (1).

### Behandling med HyQvia (4)



Det er ingen forskjeller i doseringen mellom HyQvia til barn eller voksne. HyQvia, som også benevnes som fasilisert subkutan immunglobulin (SCIG), er en ny immunglobulinbehandling til subkutan administrasjon som består av rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20) og normalt (humant) immunglobulin (IG 10 %) i hvert sitt hetteglass. rHuPH20 bryter ned hyaluronsyren i huden og gjør områdene mellom cellene forbigående mer flytende. Dette øker biotilgjengeligheten av immunglobulinet samtidig som et større volum kan injiseres, og doseringshyppigheten reduseres versus konvensjonell SCIG. I tillegg vil det kreves et lavere antall stikksteder (anslått 1-2 per administrasjon) sammenlignet med SCIG uten rHuPH20. Doseringen er individuell og basert på klinisk respons. Det tilstrebes i utgangspunktet en «trough level» på 6 g/l tilsvarende en dose i størrelsesorden 0,4-0,8 g/kg/måned. Dersom infeksjonstendensen er høy er det aktuelt å sikte høyere. HyQvia kommer i fem ulike styrker, hver med sin tilmålte mengde rHuPH20. De to komponentene av legemidlet må administreres etter hverandre gjennom samme nål, først rekombinant human hyaluronidase og deretter IG 10 %. Hvis to infusjonssteder brukes må den totale dosen av både rHuPH20 og IG 10 % deles før start av infusjonen. De hyppigst rapporterte bivirkningene ved bruk av HyQvia er lokale reaksjoner. Av systemiske bivirkninger er hodepine, utmattelse og pyreksi hyppigst. Flertallet av bivirkningene er milde til moderate.

#### Komparator

På bakgrunn av at bruken av IVIG hovedsakelig begrenses til pasienter som ikke kan motta subkutan behandling hjemme, anser Legemiddelverket SCIG som relevant komparator hva angår refusjonssøknaden. I Norge i dag er det to SCIG-preparater tilgjengelig, Gammanorm og Hizentra som begge har forhåndsgodkjent refusjon. Gammanorm har per i dag hovedandelen av markedet og søker argumenterer for at det er sannsynlig at HyQvia hovedsakelig vil fortrenge denne.

Legemiddelverket er enig med søker i at Gammanorm er riktig komparator.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

For en nærmere beskrivelse av den tilgjengelige kliniske dokumentasjonene vises det til refusjonsvedtaket for HyQvia til voksne (1).

I de kliniske studiene var det inkludert 24 barn, hvorav 13 mellom 2 og 11 år, og 11 mellom 13 og 18 år. Europeiske legemiddelmyndigheter mener dataene for barn viser effekter som er sammenlignbare med effekten hos voksne pasienter og tidligere studier på andre immunglobuliner til behandling av immunsvikt (2).



Antall pasienter som ligger til grunn for vurderingen av HyQvia hos barn er lavt, og antagelsen om lik effekt mellom IVIG, SCIG og HyQvia må i stor grad gjøres basert på data fra voksne pasienter. Siden HyQvia og andre immunoglobuliner i prinsippet er samme legemiddel, og virker ved å erstatte manglende immunoglobulin mener Legemiddelverket at denne tilnærmingen er akseptabel, og legger, på samme måte som hos voksne pasienter, til grunn at det er sammenlignbar effekt mellom behandling med HyQvia, konvensjonell SCIG og IVIG.

#### Helseøkonomisk analyse

Til voksne ble HyQvia gitt refusjon med en refusjonspris som er 116 kr per gram høyere enn sammenligningsalternativet Gammanorm. Denne vurderingen er basert på at injeksjonsfrekvensen med SCIG er betydelig hyppigere enn for HyQvia, og kostnader knyttet til tidsbruk og materiell var inkludert i en kostnadsminimeringsanalyse (1).

Søker har ikke sendt inn en fullstendig ny kostnadsminimeringsanalyse, men mener at siden infusjonshastigheten hos barn er lavere enn hos voksne vil tidsbruken per gram som injiseres bli større.

Legemiddelverket mener dette er en rimelig tilnærming. I de kliniske studiene for HyQvia brukte barn under 12 år 1,73 timer (median) på infusjonen, men pasienter over 12 år brukte 2,13 timer (median) en forskjell på 24 minutter (5). Gjennomsnittlig dose gikk ned mer enn dette, slik at tids- og materialbruk per injiserte gram er høyere enn for barn enn for voksne. Legemiddelverket legger videre til grunn at barn vil trenge hjelp til å sette injeksjonene og at foreldrene derfor vil få et fritidstap, på samme måte som voksne pasienter som administrer legemiddelet selv. Barns fritid har også en egenverdi, slik at det er rimelig å regne med samme kostnad for fritidstap for barn, inkludert barn som er i stand til å sette legemiddelet på egenhånd (6).

*Legemiddelverket mener derfor at det er sannsynlig at HyQvia er kostnadseffektiv behandling til barn under 18 år, med refusjonsprisen som er fastsatt for voksne.*

#### Budsjettkonsekvenser

I sin budsjettanalyse har søker antatt at markedet ikke vil øke som følge av at HyQvia innvilges refusjon. Videre er det anslått at alle som vil få HyQvia alternativt ville fått Gammanorm.

Som nevnt over anslår søker at det er omtrent 120 pasienter under 18 år som er aktuelle for behandling med immunoglobuliner. Av disse anta søkeren at noe over 20 % i løpet av 5 år vil bruke HyQvia, grad av fortregning som er valgt er i samsvar med det som ble lagt til grunn hos voksne.

Med bakgrunn i en gjennomsnittsdose på 240 g/måned (20 g i måneden), anslår søkeren en salgsutvikling fra 960 gram første år til 6600 gram femte år. Dersom hele salget ellers ville vært Gammanorm blir differansen i år fem 924 000 kroner. Dette er under bagatellgrensen.

År	Salg (g)	Gammanorm	HyQvia	Differanse
----	----------	-----------	--------	------------



21.11.2016

16/12603-4

Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Bjørn  
Oddvar Strøm

side 5 av 6

<b>2017</b>	960	kr	453 408	kr	587 808	kr	134 400
<b>2018</b>	2400	kr	1 133 520	kr	1 469 520	kr	336 000
<b>2019</b>	4200	kr	1 983 660	kr	2 571 660	kr	588 000
<b>2020</b>	5400	kr	2 550 420	kr	3 306 420	kr	756 000
<b>2021</b>	6600	kr	3 117 180	kr	4 041 180	kr	924 000

Dersom HyQvia tar hele markedet for barn og ungdom under 18 år vil konsekvensene fortsatt være under 5 millioner kroner, og dermed under bagatellgrensen.

### Konklusjon

Refusjonssøknaden oppfyller alle kravene i legemiddelforskriften § 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.

### **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 07-10-2016. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 45 dager.

### **Publisering**

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: [www.legemiddelverket.no](http://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."*

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk

Med vennlig hilsen



21.11.2016

16/12603-4

Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Bjørn  
Oddvar Strøm

side 6 av 6

## STATENS LEGEMIDDELVERK

Audun Hågå (e.f.)  
direktør

Elisabeth Bryn  
avdelingsdirektør

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet: Dersom HOD er mottaker sendes til [postmottak@hod.dep.no](mailto:postmottak@hod.dep.no) Dersom HOD kopimottaker sendes til [Guro-Lindland.Nordeng@hod.dep.no](mailto:Guro-Lindland.Nordeng@hod.dep.no)  
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelsefusjon  
[Harald.Lislevand@helsedir.no](mailto:Harald.Lislevand@helsedir.no)  
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde, [helene.winde@helfo.no](mailto:helene.winde@helfo.no)

## Referanse

1. Statens Legemiddelverk. Refusjonsvedtak - HyQvia. 2015.
2. European Medicines Agency. HyQvia - assesment report, variation 2016. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002491/WC500212065.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002491/WC500212065.pdf).
3. Norsk Immunsviktforening. Norske retningslinjer for diagnostikk og behandling av primær immunsvikt 2015. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/immunsvikt/forside>.
4. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale HyQvia 2016. Available from: <https://www.legemiddelsok.no>.
5. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, Gupta S, Puck J, Engl W, et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2012;130(4):951-7.e11.
6. Staten Legemiddelverk. Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser 2012. Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Refusjonss%C3%B8knad/Retningslinjer%20per%20mars%202012.pdf>.