



NOVARTIS NORGE AS
Postboks 4284 Nydalen
0401 Oslo

Deres ref.:
Dato: 06.12.2016
Vår ref.: 16/08738-4
Seksjon/saksbehandler: Seksjon for metodevurdering og refusjon/
Helle Endresen

REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til ny innsendt dokumentasjon av 29-06-2016 om revurdering av forhåndsgodkjent refusjon av nilotinib (Tasigna) 150 mg 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, videreføres midlertidig forhåndsgodkjent refusjon for nilotinib (Tasigna) 150 mg frem til 31-12-2017 etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

| | | | | | | |
|--|--------------|-------------|---------------|-------------|--------------------------|---------------|
| <u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert Philadelphia-kromosom positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i kronisk fase. | | | | | | |
| <u>Refusjonskoder:</u> | | | | | | |
| | | ICPC | | | ICD | |
| Kode | Tekst | | Vilkår | Kode | Tekst | Vilkår |
| B73 | Leukemi | | - | C92.1 | Kronisk myelogen leukemi | |
| <u>Vilkår:</u> | | | | | | |

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 523758

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieill.

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

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.



Preparatet er gitt refusjon med vedlagte priser som i tabell under, jf legemiddelforskriften § 14-22. Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet 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.

| Varenummer | Maks AIP | Maks AUP/ refusjonspris pris |
|------------|-----------|------------------------------|
| 523758 | 17 500,00 | 22 464,40 |

Refusjonsvedtaket trer i kraft 01-01-2017. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premisene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

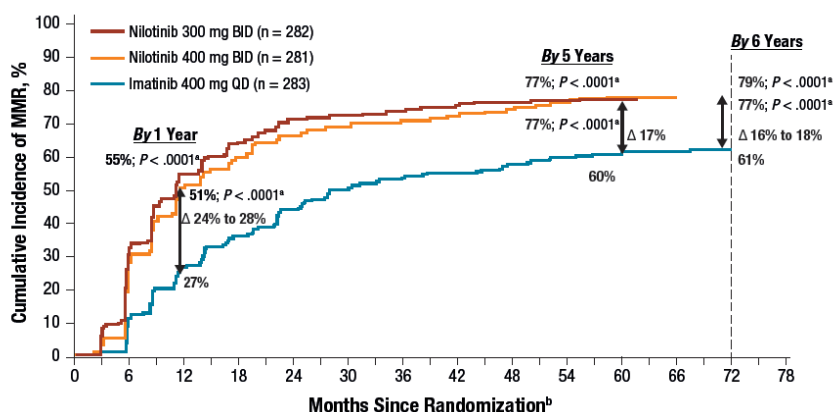
Begrunnelse

Det vises til refusjonsvedtak og refusjonsrapport for nilotinib (Tasigna) (1) hvor Legemiddelverket innvilget midlertidig forhåndsgodkjent refusjon fra 01-01-2014 frem til 31-12-2016 for nilotinib 150 mg til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i kronisk fase. Legemiddelverket innvilget midlertidig refusjon med den begrunnelse at nilotinib oppfylte alle vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon, så lenge prisen var på et nivå med imatinib. Dersom prisen på imatinib skulle falle ved et patentutløp, representerer ikke lenger nilotinib et kostnadseffektivt alternativ til imatinib. Novartis har i den forbindelse sendt inn ny dokumentasjon for revurdering av refusjonsstatus for nilotinib.

- Nye kliniske effektdata

Novartis har levert inn oppdatert resultater fra ENESTnd studien (2) som inngikk i Legemiddelverkets vurdering av nilotinib fra 2013. I denne fase III studien sammenlignes nilotinib direkte med imatinib hos nydiagnostiserte pasienter med kronisk myelogen leukemi (KML). Det henvises til refusjonsrapporten for nilotinib for ytterligere beskrivelse av studien.

Oppdaterte resultater fra ENESTnd studien viser at pasienter som fikk nilotinib fortsatt har signifikant større sannsynlighet for å oppnå Major Molecular Response (MMR) som er et viktig behandlingsmål ved KML (3). Pasienter på nilotinib fikk raskere og dypere respons med færre progresjoner til akselerert fase og blastkrise.



Figur 1: Kumulativ insidens av MMR, 6 års oppfølging

Novartis har for tiden to pågående studier som undersøker muligheten for å stoppe behandling etter oppnådd dyp og varig respons med nilotinib, dette omtales som behandlingsfri remisjon (Treatment Free Remission, TFR). Resultater fra studiene ENESTfreedom (4) og ENESTstop (5) viser at det tilsynelatende er trygt å forsøke å stoppe behandling med nilotinib, gitt tett oppfølging av pasientene. Ved tilbakefall etter behandlingsopphold viser det seg at de fleste pasienter gjenvinner rask respons. Behandlingsrespons på MR 4,5 er en viktig målsetning i studiene sett i forhold til å kunne avslutte behandlingen. I ENESTnd studien fikk 56 % av nilotinib pasientene denne responsen etter 6 år sammenlignet med 33 % for imatinib. Dette innebærer at nesten dobbelt så mange pasienter som starter på nilotinib sammenlignet med imatinib vil være aktuelle for å avslutte behandling.

- Analyse fra reseptregisteret

Novartis har hentet ut data fra reseptregisteret for å kunne si noe om bruken av nilotinib i Norge. I 2015 ble det registrert 300 pasienter med refusjonskoder relatert til leukemi for imatinib (Glivec) og 103 pasienter for nilotinib. Novartis har hentet ut informasjon om hvilket legemiddel en ny bruker på nilotinib 150 mg har hentet ut i tidsperioden 180 dager før oppstart samt gjennomsnittsalder. Resultatet av analysen er vist i Tabell 1.

Tabell 1: Antall nye brukere av nilotinib 150 mg fordelt etter tidligere mottatt behandling og gjennomsnittsalder per gruppe

| År | Tidligere behandling (180 dager) | Antall nye brukere Tasigna 150 mg | Gjennomsnittlig alder |
|------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| 2015 | Glivec | 17 | 57,9 |
| 2015 | Sprycel | <5 | 67 |
| 2015 | Ingen (Glivec/Sprycel) | 14 | 44,6 |

Analysen viser at gjennomsnittsalder for pasienter som starter opp med nilotinib er lavere enn gjennomsnittsalderen til en nydiagnostisert KML pasient i Norge. Novartis vurderer dette som at nilotinib trolig gis til yngre pasienter som trenger rask, dyp og varig respons med størst sannsynlighet for å kunne være i stand til å avslutte behandling.

- Salgs- og prisutvikling



06.12.2016

16/08738-4

Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Helle
Endresen

side 4 av 7

Nilotinib markedsføres i to styrker på henholdsvis 150 mg og 200 mg, hvor Novartis har tilbudt en lavere refusjonspris på 150 mg enn hva den europeiske referanseprisen er. Refusjonsprisen for 200 mg er fastsatt etter europeisk referansepris. Dersom nilotinib 150 mg går over til å finansieres via individuell refusjon vil det føre til en høyere refusjonspris på individuell refusjon enn om preparatet beholdes på forhåndsgodkjent refusjon. [REDACTED]

[REDACTED]. Med 150 mg på forhåndsgodkjent refusjon antas det også at flere andrelinjepasienter vil benytte denne dosen. Dette gir lavere legemiddelkostnader enn 200 mg og gjør det enklere for legen å velge best mulig dose for hver enkelt pasient.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket og Novartis ble før innsending av ny dokumentasjon enige om at en ny helseøkonomisk modell basert på oppdaterte kliniske data ville være ressurskrevende for begge parter. Imidlertid har Legemiddelverket i vurdering av ny innsendt dokumentasjon gått grundigere gjennom vurderingen som lå til grunn for midlertidig refusjon i 2013. I Legemiddelverkets tidligere vurdering ble det ikke inngående vurdert framskrivning av overlevelseskurver og langtidseffekter for hverken nilotinib eller imatinib ettersom det kun ble innvilget midlertidig refusjon for 3 år fram i tid, samtidig som det forelå klinisk effektdokumentasjon for 3 år. I den helseøkonomiske modellen ble det med Novartis sin framskrivning av langtidseffekter vurdert at nilotinib ikke var kostnadseffektiv behandling sammenlignet med imatinib dersom imatinib fikk trinnpris. Fra refusjonsrapporten: «Legemiddelverket vurderer at kostnadene ved bruk av nilotinib står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi for perioden frem til imatinib mister patent og faller i pris...» Legemiddelverket valgte å innvilge midlertidig refusjon for nilotinib 150 mg ettersom de faglige kriteriene var oppfylt og nilotinib var kostnadseffektiv behandling fram til generisk imatinib kom på markedet. Det var noe usikkert rundt når eventuelt imatinib ville få trinnpris og refusjon ble derfor innvilget midlertidig frem til 31-12-2016. Imatinib fikk trinnpris 1. oktober 2016, og neste kutt i prisen er forventet 1. mars 2017 og da med et kutt på 59 % av utgangsprisen.

Novartis har fremlagt nye kliniske data som viser at behandling med nilotinib 150 mg får flere pasienter i dypere respons enn behandling med imatinib. Det er også vist at det er mulig med behandlingsfrie perioder på nilotinib, noe som ville forbedret kostnadseffektiviteten i favør nilotinib. [REDACTED]

[REDACTED] Legemiddelverket betviler ikke den kliniske mereffekten nilotinib har, men den relative effekten i forhold til imatinib i et livstidsperspektiv er ikke dokumentert. Legemiddelverket har ikke mulighet å kunne vurdere om nilotinib ikke lenger er kostnadseffektiv behandling sammenlignet med imatinib når prisen på imatinib er redusert betraktelig. Uten en helseøkonomisk modell som modellerer disse mereffektene nilotinib eventuelt har, blir det spekulativt å avgjøre om nilotinib er kostnadseffektiv eller ikke sammenlignet med imatinib på trinnpris.



Dersom nilotinib 150 mg overføres til individuell refusjon vil det med sikkerhet skje en vridning i bruken mot 200 mg, som har forhåndsgodkjent refusjon for andrelinjebehandling KML. De fleste av pasientene som får utlevert nilotinib får det i andrelinje ut fra reseptregisteranalysen Novartis har levert inn. Legemiddelverket mener at dersom det skjer en vridning i forskrivning av nilotinib fra 150 mg over til 200 mg, vil det resultere i større utgifter på folketrygdens legemiddelbudsjettet totalt sett. Ved en eventuell overflytting av forhåndsgodkjent refusjon over til individuell refusjon, resulterer det i at tilbudt refusjonspris ikke lenger er gyldig. Slik ordningen med individuell refusjon er i dag vil alle pasienter fortsatt kunne få vedtak på nilotinib 150 mg og således vil man totalt sett få økte legemiddelutgifter ved å flytte over refusjonen.

Oppsummering

Legemiddelverket mener etter en totalvurdering at forhåndsgodkjent refusjon for nilotinib 150 mg til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert Philadelphia-kromosom positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i kronisk fase kan forlenges frem til og med 31-12-2017, dette i påvente av ny helseøkonomisk modell som tar hensyn til de nye kliniske dataene blir levert inn. Det blir spekulativt å innvilge forhåndsgodkjent refusjon basert på nye data fra ENESTnd studien og studiene som undersøker muligheten for å stoppe behandling med nilotinib når disse dataene ikke inngår i noen modell for beregning av kostnadseffektivitet. I 2013 var Legemiddelverkets konklusjon klar på at gitt Novartis sin framskrivning av langtidseffekt for nilotinib og imatinib, vil nilotinib ikke være kostnadseffektiv behandling sammenlignet med imatinib når imatinib får trinnpris.

I påvente av ny helseøkonomisk modell opprettholdes midlertidig forhåndsgodkjent refusjon for nilotinib 150 mg frem til og med 31-12-2017.

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 oppfylder 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 videreføre legemiddelet på 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 06-07-2016. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 153 dager.



06.12.2016

16/08738-4

Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Helle
Endresen

side 6 av 7

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket 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."

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.

Kopi:
HELFO (Helseøkonomiforvaltningen)
Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet - Divisjon for finansiering og helseøkonomi, avd ref



Referanser

1. Statens Legemiddelverk. Refusjonsrapport nilotinib til behandling av KML 2013. Available from: <https://legemiddelverket.no/refusjon-og-pris/helseokonomiske-rapporter>.
2. Larson R, et al. Efficacy and Safety of Nilotinib (NIL) vs Imatinib (IM) in Patients (pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): Long-Term Follow-Up (f/u) of ENESTnd. Poster Presentation. Abstract #4541. 2014 American Society of Hematology Annual Meeting San Francisco, Calif.
3. Larson RA, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, Llacer PED, Etienne G, et al. Efficacy and safety of nilotinib (NIL) vs imatinib (IM) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): long-term follow-up (f/u) of ENESTnd. Blood. 2014;124(21):4541-.
4. Hochhaus A. et al. ASCO 2016, Chicago. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/166320-176>.
5. Hughes Tea. ASCO 2016, Chicago 2016. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/164769-176>.