

Refusjonsrapport

Nilotinib (Tasigna) til behandling av kronisk myeloid leukemi (KML).

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

1-11-2011

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 behandlingsmessige 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 nilotinib (Tasigna) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Tasigna er indisert ved behandling av voksne pasienter med:

- nylig diagnostisert Philadelphiakromosom positiv kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase,
- kronisk fase og akselerert fase Philadelphiakromosom positiv KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling, inkludert imatinib. Effektdata hos pasienter med KML i blastkrise foreligger ikke.

Bakgrunn:

Novartis har sendt inn en søknad om forhåndsgodkjent refusjon for Tasigna (nilotinib) for behandling av pasienter med kronisk fase og akselerert fase Philadelphiakromosom positiv KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling, inkludert imatinib.

Firma har sendt en kostnadsminimerings analyse hvor komparator som brukes er imatinib (Glivec) og dasatinib (Sprycel).

Firma har sendt inn effekt- og sikkerhetsdata i henhold til Tasigna versus Glivec. Firma har sendt inn ekspertuttalelser for effekt og sikkerhet i henhold til Tasigna versus Sprycel.

Det finnes ikke publiserte head to head RCT studier Tasigna – Sprycel.

Legemiddelverket har vurdert innsendt informasjon og evaluert i sær usikkerhet rundt effekt- og bivirkningsdata for Tasigna mot Sprycel.

Legemiddelverket har besluttet at innsendt dokumentasjon samt ekspertuttalelser er tilstrekkelig for å godta den innsendte kostnadsminimeringsanalysen. En totalvurdering av den viser at kostnadene for Tasigna står i rimelig forhold til behandlingmessig verdi og til kostnader for alternativ behandling. Legemiddelverket velger derfor å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Tasigna som følger:

Vedtak:

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

Refusjonsberettiget bruk: Kronisk fase og akselerert fase Philadelphiakromosom positiv KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling, inkludert imatinib.

Refusjonskoder:

		ICPC				ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst		Vilkår
B73	Leukemi myelogen kronisk		-	C92.1	Kronisk myelogen leukemi		-

Vilkår: ingen

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM (KRONISK MYELOGEN LEUKEMI) [1].....	7
1.2 BEHANDLING [1, 2].....	8
1.2.1 <i>Behandling med NILOTINIB(TASIGNA)</i>	9
1.2.2 <i>Behandling med komparator (IMATINIB/GLIVEC OG DASATINIB/SPRYCEL)</i>	9
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR NILOTINIB (TASIGNA)	10
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	10
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	12
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV NILOTINIB (TASIGNA)	13
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	13
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	13
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	13
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	13
3.1.4 <i>Komparator</i>	13
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	13
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	14
3.2 RESULTATER	14
3.2.1 <i>Kostnader</i>	14
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	15
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	15
3.4.1 <i>Kostnadsdata</i>	15
3.4.2 <i>Resultater av analysen</i>	16
3.4.3 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	16
3.5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	16
3.6 OPPSUMMERING	17
4 DISKUSJON	17
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	17
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	18
6 KONKLUSJON	20
REFERANSER	22
APPENDIKS	22

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Novartis Norge AS

Preparat: Tasigna

Virkestoff: Nilotinib

Indikasjon: Kronisk fase og akselerert fase Philadelphiakromosom positiv KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling, inkludert imatinib. Effektdata hos pasienter med KML i blastkrise foreligger ikke.

ATC-nr: L01XE08

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 01-03-2011

Saksbehandling startet: 08-03-2011

Opphold i saksbehandlingen: 26 dager

Vedtak fattet: 01-11-2011

Saksbehandlingstid: 212 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Underliggende helseproblem (Kronisk Myelogen Leukemi) [1]

Kronisk myelogen leukemi (KML) er en sykdom i hematopoietiske stamceller som i 90 % tilfeller er følge av en balansert kromosomisk translokasjon (Philadelphia kromosom). Resultatet av translokasjonen er et nytt hybridgen som koder for et fusjonsprotein, bcr-abl, med høy tyrosinkinaseaktivitet.

Det diagnostiseres omtrent 40 nye tilfeller av KML i Norge per år. Insidensen er høyest i aldersgruppen 40-60 år.

KML er aktuell diagnose ved leukocytose, trombocytose, splenomegali eller allmennsymptomer. Symptomene kan være uttalte, med slapphet, feber, nattesvette, blødningstendens, vekttap og eventuelt skjelettsmerter og tyngdefornemmelse under venstre kostalbue. Ofte mangler symptomer helt og i mange tilfeller oppdages KML tilfeldig i forbindelse med rutinemessig blodprøvetaking.

Ubehandlet KML gjennomgår vanligvis tre faser:

Kronisk fase er betegnelse på stabil sykdom med tilnærmet normal allmenntilstand og normale blodverdier.

Akselerert fase er en oftest kortvarig overgangsfase mellom kronisk fase og blastfase.

Blastfase eller blastkrise: Ved blastfase utgjør blaster > 30 % av leukocytter i perifert blod og/eller av kjerneholdige celler i benmargen eller ekstramedullær sykdom, uten blastøkning i BM.

Sykdomsutviklingen er forbundet med økende behandlingsresistens.

De fleste er i *kronisk fase* på diagnosetidspunktet; om sykdommen forblir ubehandlet, inntreer som regel en *akselerert fase* der symptomene tiltar og behandlingsresponsen blir dårligere. Denne fasen kan vare i inntil ett år og går ofte over i *blastfase*. Når blastfase oppstår, likner sykdomsbildet akutt leukemi.

Behandlingen av KML pasienter følges ved en rekke laboratorieprøver. Respons kan inndeles som følger:

Hematologisk respons (HR) forutsetter Hb >11 g/dl, leukocytter innenfor referanseområdet med < 5 % metamyelocytter og stavkjernede nøytrofile granulocytter, ingen blaster i blod, normalt blodplattell, ikke palpabel milt.

Cytogenetisk respons (CyR) kan være komplett (CCyR) eller partiell. Begrepet ”major” cytogenetisk respons (MCgR) omfatter både komplett og partiell respons. CCyR er en sentral variabel ved behandling av KML pasienter. Oppnåelse av CCyR betyr at pasienten responderer på behandlingen.

Molekylær respons (MR): Det skilles mellom ”major molekylær remisjon” (MMR) og ”komplett molekylær remisjon” (CMR). Dersom pasienten oppnår MMR er risikoen for tilbakefall / progresjon meget lav ved fortsatt behandling med imatinib.

Inntil nylig ble KML betraktet som en dødelig sykdom med dårlig prognose. Median overlevelse var 3-5 år uten behandling. Den eneste kurative behandlingen var alogen beinmargstransplantasjon, med kurasjonsrate på mellom 40-70 % hos behandlede pasienter. Prosedyren var assosiert med betydelig mortalitet og i årene mellom 2000 og 2003 døde 30 % av de transplanterte pasientene på grunn av transplantasjonsrelaterte årsaker.

For pasienter som ikke er transplantasjonskandidater har medisinsk behandling (med tiroksinkinase hemmere) vist seg å forlenge livet.

KML blir nå oppfattet å være en kronisk sykdom, med 90 % av pasientene i live fem år etter diagnose. Antall pasienter som lever med KML har doblet seg etter 2001 (året da den første tyrosinkinasehemmeren ble introdusert) og det er forventet at denne trenden skal fortsette. Den økende prevalensen av KML reflekterer de viktige fremskrittene i behandlingen av KML.

1.2 Behandling [1, 2]

Legemiddelverket fokuserer på behandling av KML hos pasienter som ikke får effekt av Glivec når den doseres med 200 mg, eller pasienter som ikke lenger får effekt av Glivec. Det antas at, etter cirka 6 år, kan opp til 30 % av pasienter som bruker Glivec få manglende effekt.

Det er disse pasienter refusjonssøknaden referer til.

Legemiddelverket vil også påpeke at muligheten for allogen stamcelletransplantasjon bør kartlegges når førstelinjebehandlingen svikter. Gitt at det er få pasienter hvor dette kan bli aktuelt velger legemiddelverket å vurdere bruken av medikamenter som annenlinjebehandling.

Imatinibresistens

Det finnes mange definisjoner for imatinibresistens i litteraturen. Vi anser det derfor som viktig å formidle en definisjon som etter hvert brukes i mange kliniske handlingsprogrammer. Såkalt primær resistens, det vil si absolutt ingen respons etter oppstart av imatinib er meget sjelden. Begrepet imatinibresistens bør brukes så snart en ervervet respons går tapt, enten hematologisk (stigning i antall hvite blodceller eller blodplater), cytogenetisk (stigende antall Ph positive celler) eller molekylært (økende antall BCR-ABL transkripter). Pasienter som svarer på behandlingen, men ikke oppnår ønsket respons på et gitt tidspunkt i behandlingen, bør kalles suboptimale respondere, men ikke resistente. På denne måten vil vi kunne dele KML pasientene som er behandlet med

imatinib i tre grupper etter graden av respons: noen få pasienter med primær resistens, en større gruppe med suboptimal respons og den største gruppen med god respons på behandlingen. Individuer i gruppe to og tre som etter hvert taper responsen er sekundært resistente og utgjør hovedparten av den imatinibresistente populasjonen.

1.2.1 Behandling med NILOTINIB(TASIGNA)

Behandling i den søkte indikasjonen for Tassigna:

Behandling av voksne med kronisk fase og akselerert fase Philadelphia-kromosom positiv kronisk myelogen leukemi (KML) med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling, inkl. imatinib) bør initieres av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av KML. Anbefalt dose: 400 mg 2 ganger daglig, med ca. 12 timers mellomrom. Behandlingen skal pågå så lenge den er til nytte for pasienten.

Nilotinib (Tassigna) ble utviklet med tanke på å finne et mer potent legemiddel enn imatinib. Nilotinib har aktivitet mot 32 av 33 imatinib resistente BCR-ABL mutasjoner in vitro (Tassigna SPC). Nilotinib er godkjent for behandling av pasienter med kronisk fase og akselerert fase Philadelphia-kromosom positiv KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling, inkludert imatinib.

Tassigna er nå også godkjent for førstelinjebehandling, men denne indikasjonen faller utenfor omfanget av refusjonssøknaden.

1.2.2 Behandling med komparator (IMATINIB/GLIVEC OG DASATINIB/SPRYCEL)

1.2.2.1 Behandling med Glivec

Denne rapporten ser på behandling med Glivec hos KML pasienter når dosen på 400 mg ikke lenger er effektiv.

Etter ekspertuttalelse i Blåreseptnemnda (10. juni 2009)¹ og med utgangspunkt i retningslinjer for KML behandling er det vanlig å øke Glivec dosen til 600 eller 800 mg når Glivec i 200 mg regime begynner å ikke ha tilfredsstillende effekt. Refusjonssøknaden foreslår at disse pasientene byttes over til Tassigna.

Legemiddelverket anser at overføring av disse pasientene kun skjer etter en meget detaljert sykdomsredegjøring, og at kun pasienter hvor det virker rimelig å forvente en effekt av Tassigna får tilgang til behandlingen.

¹ Refusjonssøknad for Glivec.

1.2.2.2 Behandling med Sprycel

Generelt er bruk av Sprycel hos pasienter som ikke tåler eller ikke kan bruke Glivec en behandlingsterapi som er individuell. Behandlingsvalget gjøres hos spesialisten. Det foreligger intet behandlingsregime spesifisert i retningslinjene. Behandling med Sprycel hos disse pasientene anses å være i henhold til SPC.

Om pasienter får Sprycel eller Tassigna skjer kun etter en meget grundig redegjøring av sykdomsforløp og en avveining av effekt/bivirknings profil.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR NILOTINIB (TASIGNA)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Firma refererer i sin søknad til en rekke artikler som viser til effekt og sikkerhet av nilotinib hos pasienter med imatinib - resistent eller imatinib- intolerans kronisk fase og akselerert fase av KML. Legemiddelverket anser som de mest relevante av disse referansene [3-6].

Studiene disse artiklene baserer seg på er fase II studier hvor man har studert effekten av høyere dosering med Glivec sammenlignet med Tassigna.

Legemiddelverket vil påpeke at EMA har godtatt fase II studier for sin MT vurdering, dette er gjort med bakgrunn i at Tassigna har status som ”orphan drug”.

Legemiddelverket anser disse studiene og artiklene som relevante for å vise effekten av Tassigna hos pasienter som ikke får tilfredsstillende effekt av Glivec.

Firma har ikke sendt dokumentasjon om effekt- og bivirkningsforskjeller mellom Tassigna og Sprycel (head to head studier). For å redegjøre om bruken av Tassigna versus Sprycel har firma kontaktet spesialistene Tobias Gedde Dahl.

Legemiddelverket har gjennomført litteratursøk uten å finne direkte head to head studier Tassigna – Sprycel.

Legemiddelverket har også hentet EPAR dokumentene for MT for Tassigna (annenlinjebehandling) [7].

Et utdrag fra EMA sin vurdering følger:

"Efficacy

Efficacy claimed for nilotinib in adult patients for the orphan indications: CML-Chronic Phase (CMLCP) and CML-Accelerated Phase (CML-AP) in patients who are resistant to or intolerant to imatinib was based on the basis of two pivotal phase II studies (study 2101E2, study 2101E1). This application is made on the basis of updated interim analyses in both studies and the final analysis reports.

The primary endpoint for patients with CML-CP was major cytogenetic response (complete or partial) (MCyR). The efficacy data of the pivotal study arm of patients (n=132) and the overall enrolment (n=320) were based on a mean nilotinib exposure of 460 and 341 days respectively. The best MCyR response was 44.7% (59/132), 95% CI 36.0-53.6 for the primary enrolment population and 48.8% (156/320), 95% CI 43.2-54.4 for the overall enrolment population. The complete haematologic response (CHR) rate was 70.9% for CML-CP patients without CHR at baseline. The primary endpoint for patients with CML-AP was CHR. The efficacy data of the pivotal study arm of patients (n=64) and the overall enrolment (n=119) were based on a mean nilotinib exposure of 211 and 202 days respectively. The best CHR was 51.6% (33/64), 95% CI 38.7-64.2 for the primary enrolment population and 42.0% (50/119), 95% CI 33.0-51.4 for the overall enrolment population.

The MCyR rate was 31.3% (95% CI: 20.2% - 44.1%) for patients with CML-AP.

The CHMP is of the opinion that Tasigna is not similar to Sprycel within the meaning of Article 3 of Commission Regulation (EC) No. 847/2000. See appendix 5.2. Tasigna and Sprycel do not share the same principal molecular structural features and the only major common element is the aniline-amide · EMEA 2007 51/52 portion of the molecules, which corresponds to 22% of Tasigna and to 24% of Sprycel as assessed by molecular weight.

Recommendation

Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considered by consensus that the risk-benefit balance of Tasigna in the "treatment of adults with chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukaemia (CML) with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib. Efficacy data in patients with CML in blast crisis are not available." was favourable and therefore recommended the granting of the marketing authorisation.

In addition, the CHMP, with reference to Article 8 of Regulation EC No 141/2000, considers Tasigna not to be similar (as defined in Article 3 of Commission Regulation EC No. 847/2000) to Sprycel for the same therapeutic indication.

In addition, the CHMP, with reference to Article 8 of Regulation EC No 141/2000, considers Tasigna to be similar (as defined in Article 3 of Commission Regulation EC No. 847/2000) to Glivec

for the same therapeutic indication. However, the holder of the marketing authorisation for Glivec has given his consent to the applicant.”

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket anser innsendt effekt- og sikkerhetsdokumentasjon for Tasigna i annenlinjebehandling som relevant.

Legemiddelverket vil påpeke at studiene som finnes for den søkte indikasjon er kun fase II studier. Dette i seg selv er en mangel og gir mer usikre resultater enn om det hadde vært mulig å få innsendte RCT studier.

Når det gjelder effekten av Tasigna versus Glivec har Legemiddelverket samme kommentarer som ovenfor.

Når det gjelder effekten av Tasigna versus Sprycel, finner Legemiddelverket at det var mangel på dokumentasjon i den innsendte søknaden.

Legemiddelverket har heller ikke funnet head to head fase III studier Tasigna – Sprycel for den søkte indikasjon.

I retningslinjer for KML behandling fant Legemiddelverket lite informasjon om annenlinjebehandling og valg av preparatet, samt effekt- og sikkerhetsforskjeller mellom Tasigna og Sprycel.

I den innsendte søknaden var det en detaljert redegjøring om valget av annenlinjebehandling etter ekspertuttalelse fra overlege dr. med. Tobias Gedde – Dahl (Oslo universitetssykehus HF) ved imatinibresistens eller – intoleranse.

Legemiddelverket har også prøvd å kontakte spesialister på dette feltet. I den forbindelse har Legemiddelverket fått innspill fra prof. dr. med. Bjørn Tore Gjertsen (Haukeland universitetssykehus). 2

En samlet vurdering av ekspertuttalelsene viser at bruken av Tasigna og Sprycel som annenlinjebehandling følger en vurdering av spesialisten for hver enkelt pasient. Spesialistene anser effekten av Sprycel og Tasigna, gitt foreliggende dokumentasjon pt. omtrent like, men at det muligens er en bedre bivirkningsprofil for Tasigna.

² Bjørn Tore Gjertsen har selv opplyst følgende: ”Habilitet: jeg er med som koinvestigator i Novartis sin studie ENEST1st, og i NCML006 (akdemikerinitiert) som sammenligner dasatinib og imatinib. Jeg har holdt innlegg for Novartis men ikke mottatt personlig kompensasjon eller lønn fra Novartis. Møtet EHA 2011 i London var støttet av Mundapharma.”

Leggemiddelverket har vurdert dette og anser at for en enkelt uttalelse om behandlingsforløp er overnevnte binding ikke relevante i henhold til habilitet.

Legemiddelverket mener at selv om ekspertuttalelsene er relevante for denne søknaden, finnes det usikkerheter i forhold til lik effekt og bivirkningsprofiler.

Gitt at:

- *søkeren har valgt en kostnadsminimeringsanalyse, og legemiddelverket anser innsendt informasjon samt ekspertuttalelser som gode nok til å akseptere en slik analyse.*
- *Valget mellom Sprycel og Tasigna i hovedsak er basert på legens utredning og vurdering av sykdomsforløpet for hver enkelt pasient.*

Så gjør dette, sammen med effekt- og sikkerhetsdata fra studiene, at Legemiddelverket mener at informasjonen som finnes er god nok til å akseptere resultatene fra kostnadsminimeringsanalysen.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV NILOTINIB (TASIGNA)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Søker har valgt å levere en kostnadsminimeringsanalyse. Dette er begrunnet med at søker mener Tasigna medisinsk sett er bedre eller minst like godt alternativ til komparatorene, Sprycel og Glivec, og i tillegg er i samme priskorridor eller billigere. Dette mener søker forsvarer en kostnadsminimering selv om det normalt anbefales å gjøre dette kun i tilfeller der effekt og sikkerhet er tilnærmet identisk.

3.1.1 Analyseperspektiv

Ikke relevant – kostnadsminimering der det kun ses på legemiddelpris.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasienter som ikke kan bruke eller ikke får effekt av Glivec.

3.1.3 Intervensjon

Tasigna 400 mg x2.

3.1.4 Komparator

For legemiddelverkets redegjørelse av valget av komparator vises til avsnitt 2.2

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

For legemiddelverkets redegjørelse av valget av effekt, bivirkninger og helsenytt vises til avsnitt 2.2

3.1.6 Kostnader (input data)

Direkte legemiddelkostnader er det eneste som er vurdert i kostnadsminimeringsanalysen. Kostnadene som søker har benyttet i søknaden er vist i tabellen under.

Legemiddel - styrke	Pakning	Maks AUP (NOK)	AUP (NOK) per tablett
Tasigna 200 mg	112	35 903,10	320,56
Sprycel 20 mg	60	18 557,00	309,28
Sprycel 50 mg	60	37 463,80	624,40
Sprycel 70 mg	60	37 748,70	629,15
Glivec 100 mg	60	11 683,20	194,72
Glivec 400 mg	30	23 612,30	787,08

3.2 Resultater

3.2.1 Kostnader

Tasigna doseres både i 300 mg (150 mg x 2) og 400 mg (200 mg x 2) to ganger per dag. 600 mg dosering har ikke indikasjonen det er søkt om og Legemiddelverket påpekte i klokkestoppbrev 11. august at dette vil kunne få følger for individuell refusjon for denne styrken. Søker valgte å trekke denne styrken fra søknaden og den er derfor ekskludert fra analysen. Dosering med Tasigna på 800 mg (200 mg x 2 hver morgen og kveld) har en AUP per dag på 1282,25 NOK.

Når respons på Glivec begynner å avta eller respons ikke er tilfredsstillende, kan doseringen økes på Glivec til en daglig dose på 600 mg eller 800 mg. Med utgangspunkt i prisen på Glivec 400 mg gir dette en AUP per dag på 1180,62 NOK for 600 mg, og 1574,15 NOK for 800 mg.

Anbefalt dosering for Sprycel er 100 mg per dag, slik at ut fra pris på 50 mg gir dette en AUP per dag på 1248,79 NOK per dag for Sprycel. Dette er i underkant av 2,7 % lavere enn for Tasigna.

Søker har valgt ikke å oppgi kostnadene eksklusiv merverdiavgift fordi dette er en enkel prissammenligning. Prisene er vist i tabellen under.

Legemiddel - styrke	Beregning	AUP (NOK) per tablett	AUP (NOK) per dag
Tasigna 800 mg	4x200 mg	320,56	1 282,25
Sprycel 100 mg	2x50 mg	624,40	1 248,79
Glivec 400 mg	1x400 mg	787,08	787,08
Glivec 600 mg	1,5x400 mg	787,08	1 180,62
Glivec 800 mg	2x400 mg	787,08	1 574,15

Glivec i annenlinjebehandling gis ved en daglig dose på 600 mg eller 800 mg. Fordelingen mellom disse, slik den antas å være i klinisk praksis, henter søker fra klokkestoppbrev datert 30. oktober 2009 i refusjonsvurderingen av Glivec. Der estimerte Novartis at 11 % ville benytte 800 mg og 4 % ville benytte 600 mg. Dette gir en vektet pris på Glivec på 1469,21 NOK. Tabellen under viser prisene søker har benyttet inkludert vektet Glivec -pris.

Legemiddel - styrke	Beregning	AUP (NOK) per tablett	AUP (NOK) per dag
Tasigna 800 mg	4x200 mg	320,56	1 282,25
Sprycel 100 mg	2x50 mg	624,40	1 248,79
Glivec 400 mg	1x400 mg	787,08	787,08
Glivec 600 mg	1,5x400 mg	787,08	1 180,62
Glivec 800 mg	2x400 mg	787,08	1 574,15
Glivec vektet pris	600 mg: 26,7 % 800 mg: 73,3 %		1 469,21

3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har levert inn sensitivitetsanalyser der prisvektingen for legemidlene varieres. Sprycel er ikke variert fordi 2x50 mg både er anbefalt og mest solgt dosering, og 2x70 mg har kun marginalt høyere pris. Søker mener også vektingen av Glivec er godt nok begrunnet i Glivec -søknaden og denne er derfor heller ikke variert i sensitivitetsanalysen. Da søker trakk Tasigna 150mg x 2 fra søknaden så medførte dette at det eneste i sensitivitetsanalysen som var relevant var vektingen av Glivec (se avsnitt over).

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Kostnadsdata

Legemiddelverkets vurderer at kostnadsdataene benyttet er gode nok. Fordi det er gjort en kostnadsminimeringsanalyse er det kun legemiddelkostnadene som er lagt til grunn og de er oppdatert første kvartal 2011. I dette tilfellet er Legemiddelverket også enige i at det er i orden at prisene ikke oppgis eksklusiv merverdiavgift.

3.4.2 Resultater av analysen

Legemiddelverket er enige i at en kostnadsminimering er tilstrekkelig i dette tilfellet selv om Tasigna ikke er nær identisk med begge komparatorene (Sprycel). Når det gjelder Sprycel så er prisen under 2,7 % lavere enn for Tasigna, og Legemiddelverket mener dette er i samme priskorridor og derfor nok til å godta denne sammenlikningen. For Glivec er det vist at Tasigna, i søkers scenario, er vesentlig billigere. Resultatet av analysen er derfor at Tasigna er kostnadseffektivt.

3.4.3 Sensitivitetsberegninger

Legemiddelverket mener at når det gjelder Glivec kunne vektningen vært undersøkt nærmere i sensitivitetsanalysen (avsnitt 3.3, sensitivitets- og scenarioanalyser). Fordelingen man valgte ble sett på som et "worst-case" scenario, eller en konservativ antagelse, i Glivec-søknaden. I motsetning vil antagelsen i denne sammenhengen være mer et "best-case". IRIS -studien viste i data både ved oppfølging etter 19 måneder og 60 måneder en annen fordeling. Trenden der var i retning økende andel på 800 mg, men lavere enn andelen man valgte i denne søknaden. Det kunne derfor med fordel vært sett nærmere på forskjellig prisvektning også for Glivec i sensitivitetsanalysen.

3.5 Legemiddelverkets egne beregninger

Legemiddelverket viste over til IRIS -studien. Trenden var mot økt andel 800 mg, men etter 19 måneders oppfølging var fordelingen 600 mg 1,1 % og 800 mg 0,9 % av den totale pasientfordelingen, dette vil si henholdsvis 55,0 % og 45,0 %. Etter 60 måneders oppfølging var fordelingen 600 mg 6,0 % og 800 mg 4,0 % av den totale pasientfordelingen, dette vil si henholdsvis 60 % og 40 %. Klinikerne som uttalte seg i vedlegg til søknaden mente klinisk praksis ville være noe forskjellig fra studier og at andelen som bruker 800 mg er høyere. Likevel kunne man i en sensitivitetsanalyse sett på hva dataene fra IRIS-studien ville hatt å si.

Dersom man benytter 60 måneders oppfølgingsdata gir det en vektet pris i AUP per dag for Glivec på 1338,03 NOK, og 19 måneders oppfølgings data gir en vektet pris i AUP per dag for Glivec på 1357,71 NOK. Dette viser at selv ved å benytte (i denne sammenhengen) konservative data, så vil Tasigna likevel være kostnadseffektivt. Dette skyldes at Glivec må vektes med 74,17 % på 600 mg og 25,83 % på 800 mg før kostnaden er lik med Tasigna 800 mg.

Dette er et lite sannsynlig scenario og Legemiddelverket er derfor enige i søkers konklusjon om at Tasigna er et kostnadseffektivt alternativ sammenlignet med Glivec.

Legemiddel - styrke	Beregning	AUP (NOK) per tablett	AUP (NOK) per dag
Tasigna 800 mg	4x200 mg	320,56	1 282,25
Sprycel 100 mg	2x50 mg	624,40	1 248,79
Glivec 400 mg	1x400 mg	787,08	787,08
Glivec 600 mg	1,5x400 mg	787,08	1 180,62
Glivec 800 mg	2x400 mg	787,08	1 574,15
Glivec vektet pris søknad	600 mg: 26,7 % 800 mg: 73,3 %		1 469,21
Glivec vektet pris IRIS 19 mnd	600 mg: 55,0 % 800 mg: 45,0 %		1 357,71
Glivec vektet pris IRIS 60 mnd	600 mg: 60,0 % 800 mg: 40,0 %		1 338,03
Glivec vektet pris lik Tasigna	600 mg: 74,2 % 800 mg: 25,8 %		1 282,25

3.6 Oppsummering

Søker har levert en kostnadsminimeringsanalyse, og Legemiddelverket mener dette er tilstrekkelig for å vise at Tasigna er et kostnadseffektivt alternativ.

Firma har basert seg på de mest relevante og tilgjengelige kliniske - kostnadsdata.

Tasigna er i samme priskorridor som Sprycel.

Scenarioanalyse viser at Tasigna vil være rimeligere enn tilsvarende behandling med Glivec i alle sannsynlige scenarioer.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Legemiddelverket har vurdert innsendt refusjonssøknad for Tasigna til behandling av pasienter i henhold til følgende indikasjon:

Kronisk fase og akselerert fase i Philadelphiakormosom positiv KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling, inkludert imatinib. Effektdata hos pasienter med KML i blastkrise foreligger ikke.

Legemiddelverket mener at disse pasienter lider av en alvorlig sykdom med en behandlingsvarighet over 3 måneder (det er behov for langtidsbehandling).

Effekten av Tasigna, gitt foreliggende dokumentasjon per dagens dato, er godt dokumentert. Firma har valgt de mest aktuelle komparatorer og sendt relevant

dokumentasjon for dem, samt relevante ekspertuttalelser som støtter foreliggende klinisk dokumentasjon.

Firma har valgt å sende inn en kostnadsminimeringsanalyse. En total vurdering av den viser at kostnadene for Tasigna står i rimelig forhold til behandlingmessig verdi og til kostnader for alternativ behandling.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

I budsjettanalysen estimeres forventet salg av Tasigna fem år frem i tid, bl.a. på bakgrunn av tidligere salgsutvikling. Utgifter til fremskrevet individuell refusjon av Tasigna trekkes fra. Salg som skyldes fortregning av Glivec eller Sprycel kan også trekkes fra i budsjettanalysen, og det som da gjenstår vil være den relevante budsjettkonsekvensen av å innvilge generell refusjon for Tasigna.

Søker har tatt utgangspunkt i antall pasienter som hentet ut minst én resept på Tasigna i 2009 som iht. Reseptregisteret var 23 pasienter. Søker har antatt at 15 % stopper behandlingen hvert år og at det årlig vil komme til 8 nye pasienter. Behandlingstiden antas for nye pasienter å være 6 måneder, og for eksisterende pasienter antas behandlingstiden å være 10,2 måneder for å ta hensyn til de 15 % som avslutter behandlingen. Søker har valgt ikke å endre antagelsen om salgsutviklingen fra søknaden. Det er antatt at dette kun gjelder 200 mg, og søker mener dette vil overestimere prisen og dermed salget fordi noen pasienter vil få forskrevet lavere dosering enn 800 mg (200 mg x 4). Dette gir følgende tabell:

Tabell 1: Estimert salg av Tasigna

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Nye pasienter	8	8	8	8	8	8
Pasienter som fortsetter behandling fra forrige år	27	30	32	34	36	37
Antall pasienter	35	38	40	42	44	45
Pasientår*	27	29	31	33	34	35
Salg (AUP, 1000' kr)	12 613	13 707	14 637	15 428	16 099	16 670

* Med pasientår menes en teoretisk pasient som mottar behandling 365 dager i året. Det antas at nye pasienter i løpet av året blir behandlet i gjennomsnitt i 6 måneder og at eksisterende pasienter ved årets begynnelse blir behandlet i gjennomsnitt i 10,2 måneder for å justere for andelen på 15 % av pasientene som antas å slutte med behandling i løpet av året.

I 2016 beregnes det at Tasigna selger for over 16,5 millioner NOK.

Salget av Tasigna i AUP for de tre foregående år er vist i tabell under.

Tabell 2: Salg av Tasigna de tre siste år

AUP salg (NOK)	2008	2009	2010
Tasigna 200 mg	1 733 324	5 502 738	10 314 554

Kilde: Reseptregisteret

Det antas at alle som har hatt behov for Tasigna på individuell refusjon har fått det slik at salget ikke vil endre seg i særlig grad ved innvilgelse av generell refusjon. Det kan likevel tenkes at fordi generell refusjon gjør det enklere for forskriver så vil det være noe forskjell på salgsutviklingen ved generell refusjon kontra individuell refusjon.

Søker har antatt en fortregning på hhv. 20 % for Sprycel og 40 % for Glivec. En vektet pris av dette som fortregnes er 1395,74. Dette er i underkant av 9 % høyere pris enn Tasigna. Dette medfører at for 60 % av salget av Tasigna utover det som uansett ville blitt forskrevet på individuell refusjon gir en besparelse. Dette gir en fortregning av salget på 65,3 %. De resterende 40 % blir da å anse som økning i nye pasienter, noe som er et teknisk utfall av beregningsmetoden. Dersom en konservativt antar at bare 80 % av pasientene ville fått individuell refusjon gir dette en budsjettvirkning som i tabellen under:

Tabell 3

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Estimert salg Tasigna (1000' kr)	12 625	13 717	14 646	15 435	16 106	16 676
Fradrag individuell refusjon (1000' kr)	10 100	10 974	11 717	12 348	12 884	13 341
Økt salg av Tasigna (1000' kr)	2 525	2 743	2 929	3 087	3 221	3 335
Fradrag Sprycel og Glivec (65,3% av økt salg) (1000' kr)	1 650	1 793	1 914	2 017	2 105	2 179
Budsjettkonsekvens (1000' kr)	875	951	1 015	1 070	1 116	1 156

Budsjettvirkningene er altså litt over én million NOK. Dersom salget blir større, andelene som fortregnes lavere og forskjellen til individuell refusjon større vil konsekvensene bli større, men det skal store endringer til før økningen er betydelig. Disse økningene er i tillegg lite trolige. For det første har salgsøkningen etter at søknaden ble innlevert vært lavere enn antatt. Videre er det trolig at de aller fleste ville fått individuell refusjon dersom generell refusjon ikke ble innvilget. Og til slutt ville de aller fleste pasientene da fått

Tasigna i stedet for Glivec og Sprycel. Dersom dette er mer trolig vil Tasigna medføre besparelse på budsjettet. Og i tillegg vil man få ytterligere besparelse ved redusert ressursbruk knyttet til individuell refusjon.

Legemiddelverket mener at de aller fleste som har behov for Tasigna på individuell refusjon får dette forskrevet. Dette gjør at fradraget blir stort og den reelle budsjettvirkningen blir liten. En stor del av det økte salget vil erstatte salg av Sprycel og Glivec, slik at totalt sett blir budsjettvirkningen liten og sannsynligheten for at den er under bagatellgrensen på fem millioner er svært stor.

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket har vurdert innsendt refusjonssøknad for Tasigna til behandling av pasienter i henhold til følgende indikasjon:

Kronisk fase og akselerert fase i Philadelphiakormosom positiv KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling, inkludert imatinib. Effektdata hos pasienter med KML i blastkrise foreligger ikke.

Firma har basert seg på de mest relevante og tilgjengelige kliniske – kostnads- data.

Effekten av Tasigna, gitt foreliggende dokumentasjon per dagens dato, er godt dokumentert. Firma har valgt de mest aktuelle komparatorer og sendt relevant dokumentasjon for dem, samt relevante ekspertuttalelser som støtter foreliggende klinisk dokumentasjon.

Søker har levert en kostnadsminimeringsanalyse, og Legemiddelverket mener dette er tilstrekkelig for å vise at Tasigna er et kostnadseffektivt alternativ.

Scenarioanalyse viser at Tasigna vil være rimeligere enn tilsvarende behandling med Glivec i alle sannsynlige scenarioer.

Tasigna er i samme priskorridor som Sprycel.

En total vurdering av den innsendte kostnadsminimeringsanalyse viser at kostnadene for Tasigna står i rimelig forhold til behandlingsmessig verdi og til kostnader for alternativ behandling.

Legemiddelverket mener at det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med nilotinib (Tasigna) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon og velger derfor å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Tasigna som følger:

Refusjonsberettiget bruk:

Behandling av Kronisk fase og akselerert fase i Philadelphiakromosom positiv KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling, inkludert imatinib.

ICPC

B73 Leukemi myelogen kronisk

ICD

C92.1 Kronisk myelogen leukemi

Statens legemiddelverk, 1-11-2011

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Pilar Martín Vivaldi
forsker

Fredrik Holmboe
forsker

REFERANSER

APPENDIKS

1. Hjorth-Hansen, H., F. Gruber, and T. Gedde-Dahl. Nasjonalt handlingsprogram for kronisk myelogen leukemi. 2008 [cited; Available from: http://www.legeforeningen.no/asset/40233/1/40233_1.pdf.
2. Legemiddelverket. Preparatomtale - Tasigna 200 mg. 2011 [cited; Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=f2988d98-2978-40d6-9f97-ec28fb00d3e4.
3. Kantarjian, H.M., et al., Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*, 2007. 110(10): p. 3540.
4. Le Coutre, P., et al., Nilotinib in accelerated phase chronic myelogenous leukemia (CML-AP) patients with imatinib-resistance or-intolerance: update of a phase II study. *J Clin Oncol*, 2008. 26: p. 7050.
5. Kantarjian, H.M., et al., Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*, 2011. 117(4): p. 1141.
6. Larson, R., et al., A phase II study of nilotinib administered to imatinib resistant or intolerant patients with chronic myelogenous leukemia (CML) in blast crisis (BC) or relapsed/refractory Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(18_suppl): p. 7040.
7. EMEA. EPAR: Chronic myelogenous leukaemia - SCIENTIFIC DISCUSSION. 2007 [cited; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000798/WC500034398.pdf.