Forslag om nasjonal metodevurdering

**Viktig informasjon – se på dette først!**

* Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): [x]
* Forslagsstiller har fylt ut punkt 17 nedenfor «Interesser og eventuelle
 interessekonflikter» (kryss av): [x]
* Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.

## Kontaktinformasjon:

**Navn på forslagsstiller** (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

sanofi-aventis Norge AS (Sanofi Genzyme)

**Navn på kontaktperson:**

Hege Kristin Hagen

**Telefonnummer:**

90881473

**E-postadresse:**

hege.hagen@sanofi.com

**Dato og sted:**

Lysaker 12 juni 2017

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*
\*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

**Dupilumab til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne >18 år**

1. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Dupilumab er det første biologiske legemiddel til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD).

Dupilumab er et humant rekombinant IgG4 monoklonalt antistoff som selektivt er rettet mot interleukin-4 og -13 reseptorene. Dupilumab hemmer interleukin-4 og interleukin-13 signaler ved spesifikt å binde til IL-4R alpha sub-unit som deles av IL-4 og IL-13 reseptorkompleksene. Dupilumab hemmer IL-4 signalisering via Type I reseptor (IL-4Rα/γc), og både IL-4 og IL-13 signalisering via Type II reseptor (IL-4Rα/IL-13Rα).

Dupilumab administreres subkutant og selvadministrering er mulig.

Forventet indikasjon i MT-søknad: Dupilumab er indisert til behandling av moderat til alvorlig AD hos voksne >18 år som er kandidater til systemisk behandling. Dupilumab kan brukes med eller uten topikal kortikosteroidbehandling.

I Norge forventes dupilumab brukt til behandling av alvorlig AD hos voksne over 18 år, som ikke responderer tilstrekkelig på topikal kortikosteroidbehandling, fototerapi, systemisk immunsupprimerende behandling, eller der systemisk behandling er uegnet.

1. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

**Sykdomsbeskrivelse, pasientpopulasjon og dagens behandling**

AD er en kronisk inflammatorisk hudsykdom, som kjennetegnes ved utbrudd eller forverringer av eksem over flere år og karakterisert av utpreget kontinuerlig kløe. Sykdommen varierer mellom mild grad av skjelling/kløe og alvorligere grad av kløe og svie. Vanlige forverrende faktorer er varme, støv, såpe og stress. Infeksjoner gir ofte oppbluss av sykdommen, og over tid vil sykdommen redusere hudbarrierens evne til å beskytte mot infeksjoner. Kløen kan begynne før man kan se forandringer i huden. Etter hvert blir huden rød, det kan danne seg små nupper, sprekker og i verste fall væskende åpne eksemsår og skorper som er infiserte og smertefulle. Kløen er mest uttalt om natten. Smerte og kontinuerlig uttalt kløe er assosiert med redusert livskvalitet og sykemeldinger blant annet pga. søvnforstyrrelser, fatigue, stigma, angst, depresjon og selvmordstanker. De mest alvorlige AD pasientene har en sykdomsbyrde som fører til arbeidsuførhet og uføretrygd.

Den atopiske huden er tørr, har redusert barrierefunksjon og er ofte lokalisert til ansikt, hals, hender og på bøyesiden av albuer, håndledd og knær. Kløen korrelerer med alvorlighetsgrad og det er den underliggende inflammasjonen som driver kløesyklusen.

Sykdommen kan ikke helbredes. Mål med behandling er symptomlindring. Pasienter med alvorlig AD har en høy grad av sykdomsbyrde, nedsatt livskvalitet og det er et betydelig udekket medisinsk behov.

Det finnes i dag ingen nasjonale behandlingsretningslinjer innen alvorlig AD. Behandlingen retter seg mot å fjerne kløe, dempe inflammasjon og normalisere hudbarrieren. Sykdomsforløpet veksler mellom kronisk, sub-akutt og akutt tilstand. Det må forventes at det er nødvendig med vedlikeholdsbehandling og behandling av tilbakefall over lang tid. Topikale kortikosteroider er førstevalgsbehandling. Alvorlighetsgrad av sykdommen, lokalisasjon på kroppen og pasientens alder vil virke inn på hvor sterke steroidkremer som brukes. Lokal behandling med kalcineurininhibitorer benyttes som korttidsbehandling av pasienter som ikke kan benytte steroider, og brukes ved moderat til alvorlig AD som ikke responderer tilstrekkelig på topikale kortikosteroider. Fototerapi bidrar til økt epidermistykkelse og er et nyttig supplement til topikal behandling.

Ved alvorlig behandlingsresistent AD kan forsøksvis kortvarig behandling med systemiske immunmodulerende legemidler være aktuelt gjennom spesialisthelsetjenesten. Hos voksne inkluderer dette behandling med systemiske kortikosteroider, azatioprin, ciklosporin, mycofenolat mofetil eller methotrexat.

Ciklosporin er det eneste systemiske behandlingsalternativet som har godkjent indikasjon for AD. Lokale midler brukes samtidig for å forhindre residiv etter at det immunmodulerende legemiddelet er blitt seponert. De systemiske behandlingene som benyttes til behandling av AD i dag er forbundet med alvorlige bivirkninger og kan derfor ofte kun benyttes i en begrenset periode.

Korte kurer med perorale steroider som prednisolon kan være aktuelt ved akutt forverring av atopisk eksem hos voksne mens man samtidig behandler med lokale midler, eller i oppstartsfasen av et annet systemisk immunmodulerende middel. Langvarig behandling bør unngås på grunn bivirkningsprofilen til systemiske kortikosteroider.

I Norge forventes dupilumab brukt til behandling av alvorlig AD hos voksne over 18 år, som ikke responderer tilstrekkelig på topikal behandling, fototerapi/systemisk immunsupprimerende behandling, eller der systemisk behandling er uegnet.

I praksis betyr dette at dupilumab vil bli benyttet etter at eksiterende behandlingstilbud er forsøkt eller funnet uhensiktsmessig.

1. Hva gjelder forslaget? Ja Nei

En helt ny metode? [x]  [ ]

Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode? [ ]  [x]

En sammenligning mellom flere metoder? [ ]  [x]

Er metoden tatt i bruk? [x]  [ ]

 Hvis ja – metode tatt i bruk i klinisk praksis? [x]  [ ]

 Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving? [x]  [ ]

I USA dupilumab er godkjent av FDA og i klinisk bruk. I EU er dupilumab under EMAs godkjenningsprosess.

1. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel [x]

Medisinsk utstyr/teknologi [ ]

Prosedyre [ ]

Screening [ ]

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud [ ]

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten [ ]

Annet (beskriv) [ ]

1. Metodens bruksområde:

Forebygging [ ]

Utredning og diagnostikk [ ]

Behandling [x]

Rehabilitering [ ]

Spesialisthelsetjenesten [x]

Primærhelsetjenesten [ ]

Sanofi Genzyme henstiller Helsedirektoratet v/Nye Metoder og Helse- og Omsorgsdepartementet om å plassere finansieringen av dupilumab i sykehussektoren. Dupilumab vil bli det første biologiske behandlingsalternativet for alvorlig AD.

Annen biologisk behandling innen dermatologi (som f.eks. psoriasisbehandling) blir i hovedsak initiert og finansiert gjennom sykehussystemet. Det forventes at hudavdelingene ved norske sykehus vil være ledende i bruken av dupilumab. Alvorlige AD-pasienter utenfor sykehus vil utelukkende bli behandlet av spesialister i hudsykdommer.

De mest alvorlige tilfellene av atopisk dermatitt behandles i dag i spesialisthelsetjenesten. Scoringssystemer for AD finnes og brukes i kliniske studier, men brukes i liten grad i klinikken og praksis rundt dette må etableres. Dermatologene har erfaring med å innføre nye scoringssystemer, deriblant PASI-score ved psoriasis.

Ved introduksjon av dupilumab som det første biologiske legemiddelet til behandling av AD, er det viktig å sikre at legemiddelet kun vil bli brukt til de alvorlige tilfellene der man i dag ikke har fullverdig medisinsk behandling. Behandlingsretningslinjer og bruk av klinisk relevante scoringskriterier må derfor etableres.

Sykehusinnkjøp HF har innkjøpsprosesser og rutiner på plass for å sikre at retningslinjer for bruk blir fulgt i spesialisthelsetjenesten, og vil kunne redusere sannsynligheten for at dupilumab brukes til behandling utenfor godkjente refusjonskriterier.

Finansiering gjennom H-reseptordningen vil også sikre at man følger prinsippet om at forskrivning av dupilumab i sykehussektoren skal finansieres av sykehussystemet, som er i tråd med gjeldende høringsnotat for legemiddelforskriften og blåreseptforskriften (høringsfrist juli 2017).

1. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? [ ]

(Kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering.)

Nei

1. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?)

Metoden er ny biologisk behandling innen dermatologi; atopisk dermatitt. ATC kode D11 AH05.

Pasientene (voksne >18 år) som berøres av den nye metoden har alvorlig AD og et svært begrenset behandlingstilbud i dag. Pasienter med alvorlig AD har en høy grad av sykdomsbyrde, nedsatt livskvalitet og det er et betydelig udekket medisinsk behov.

Prevalensen av atopisk dermatitt øker i den generelle befolkningen, og er i følge norsk legemiddelhåndbok på 10-15 % av norske barn. Man antar at 2 % av voksne har sykdommen. Av disse har majoriteten en mild til moderat sykdom. Antall voksne pasienter med alvorlig terapiresistent AD er forbundet med usikkerhet, men antas å være i området 750-1500 pasienter.

1. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

Klinisk effekt [x]

Sikkerhet/bivirkninger [x]

Kostnader/ressursbruk [x]

Kostnadseffektivitet [x]

Organisatoriske konsekvenser [ ]

Etiske [ ]

Juridiske [ ]

1. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 8):

Er dupilumab en kostnadseffektiv metode til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne >18 år?

* En avgrensing av antall pasienter i forhold til forventet indikasjon, dvs. til personer med alvorlig atopisk dermatitt – der man ikke kommer til mål med dagens behandlingstilbud
* Identifisere objektive seleksjonskriterier for behandling med dupilumab
	+ Spesifikasjon av tidligere gjennomgått behandling
	+ Terskelverdier for relevante scoringsparametere
1. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Pasienter med alvorlig AD har en høy grad av sykdomsbyrde, nedsatt livskvalitet og det er et betydelig udekket medisinsk behov. Disse pasientene behandles allerede i dag innenfor spesialisthelsetjenesten.

1. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

For pasienter hvor dupilumab vil kunne bli vurdert er AD alvorlighetsgraden høy. Klinikere vurderer det dit at det er på nivå med pasienter som mottar biologisk behandling for psoriasis innenfor spesialisthelsetjenesten

Forventet effekt

Dupilumab brukt både som monoterapi og sammen med topikale kortikosteroider, har i kliniske studier vist å være en effektiv behandling hos voksne pasienter med moderat til alvorlig AD som ikke responderer på topikal behandling eller når denne behandling ikke lenger er tilrådelig.

Dupilumab har vist rask, robust og vedvarende forbedring på tvers av alle endepunkter, dvs. sykdomsaktivitetsmål som vurderer omfang og alvorlighetsgrad av AD og på helserelatert livskvalitet.

Forbedringene var konsistente på tvers av studier og de viktigste effektresultatene gjenspeilte alvorlighetsgraden av atopisk dermatitt og pasientens sykdomsbyrde i studiene.

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Kliniske studier viser at dupilumab tolereres godt enten som monoterapi eller sammen med topikale kortikosterioder hos pasienter med moderat til alvorlig AD.

I de kliniske studiene var bivirkningene lavere i gruppene som fikk dupilumab sammenlignet mot placebogruppen, med unntak av konjunktivitt som ble oftere rapportert (8,6%) i Dupilumab gruppen mot (2,1%) i placebogruppen. Se referanse 1-3. De vanligste bivirkningene (forekomst ≥1%) er reaksjoner på injeksjonsstedet, konjunktivitt, blefaritt (inflammasjon i øyelokket), oral herpes utbrudd, keratitt, øye kløe, andre herpes simplex utbrudd og tørre øyne (ref US SPC3).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Antall voksne pasienter med alvorlig terapiresistent AD er forbundet med usikkerhet, men antas å være i området 750-1500 pasienter.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Dupilumab vil bli plassert øverst i den såkalte behandlingstrappen for AD, dvs. de mest alvorlige pasientene som ikke kommer til mål med dagens behandling. Denne behandlingen vil dermed komme etter og i tillegg til dagens behandlingsalternativer.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Behandlingsretningslinjer og klinisk relevante scoringskriterier må etableres.

De mest alvorlige tilfellene av AD behandles i dag i spesialisthelsetjenesten. Scoringssystemer for AD finnes, men brukes i liten grad i klinikken, og praksis rundt dette må etableres. Scoringssystemene brukes i kliniske studier. Norske dermatologer har erfaring med å innføre nye scoringssystemer, slik som PASI-score ved psoriasis.

Ved introduksjon av dupilumab som det første biologiske legemiddelet til behandling av alvorlig AD, er det viktig å sikre at legemiddelet kun vil bli brukt til de alvorlige tilfellene der man i dag ikke har fullverdig medisinsk behandling.

1. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Populasjon**(N =antall deltagere) | **Intervensjon** | **Kontrollgruppe** | **Hovedutfall** | **Studienummer\*** | **Forventet ferdig**  |
| N=671, voksne pasienter med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD) med utilstrekkelig respons av topikal behandling | Dupilumab 600 mg ‘loading dose’ dag 1, 300 mg QW, Q2W som monoterapi, subkutan injeksjon i 16 uker | Placebo QW, Q2W | Andel pasienter som oppnår IgA (0,1); EASI-75; reduksjon i Pruritus NRS; QOL | NCT02277743 | Avsluttet (1) |
| N=708, voksne pasienter med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD) med utilstrekkelig respons av topikal behandling | Dupilumab 600 mg ‘loading dose’ dag 1, 300 mg QW, Q2W som monoterapi, subkutan injeksjon i 16 uker | Placebo QW, Q2W | Andel pasienter som oppnår IgA (0,1); EASI-75; reduksjon i Pruritus NRS; QOL | NCT02277769 | Avsluttet(1) |
| N=740 voksne pasienter med moderat til alvorlig AD med utilstrekkelig respons av topikal behandling | Dupilumab 600 mg ‘loading dose’ dag 1, 300 mg QW, Q2W kombinert med  lokale glukokortikoider, subkutan injeksjon i 52 uker | Placebo QW, Q2W kombinert med lokale glukokortikoider | Andel pasienter som oppnår IgA (0,1); EASI-75; reduksjon i Pruritus NRS; QOL | NCT02260986 | Avsluttet(2) |
| N= 475 voksne pasienter med moderat til alvorlig AD som tidligere har deltatt og oppnådd hovedutfall i studie  NCT02277743 | Dupilumab 300 mg QW, Q4W, Q8W. Monoterapi, subkutan injeksjon i 36 uker | Placebo QW, Q4W, Q8W. | Andel pasienter med behandlingsrelaterte bivirkninger, lang tidssikkerhets data. Informasjon om vedlikeholdsdose av Dupilumab etter oppnådd behandlingseffekt | NCT02395133 | 2017 |
| N=325 voksne pasienter med alvorlig AD som ikke er tilstrekkelig behandlet med, ikke tåler eller er kontraindisert for bruk av oral ciklosporin | Dupilumab 600 mg ‘loading dose’ dag 1, 300 mg QW, Q2W kombinert med  lokale glukokortikoider, subkutan injeksjon i 24 uker | Placebo QW, Q2W | Andel pasienter som oppnår EASI-75, reduksjon i Pruritus NRS; QOL | NCT02755649 | 2017 |
| N~2000 voksne pasienter med moderat til alvorlig AD som har deltatt i tidligere dupilumab studier og fått enten aktiv eller placebo behandling  | Dupilumab300 mg QW, Q2W kombinert med  lokale glukokortikoider | Ingen | Andel pasienter med behandlingsrelaterte bivirkninger, lang tidssikkerhets data  | NCT01949311 | 2018 |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

1. Simpson et al (2016) N Eng J Med (375) 2335-2348

2. Blauvelt et al. (2017) Lancet (389) 2287-2303

3. US SPC available on request

1. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

sanofi-aventis Norge AS

1. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: (Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring).

CHMP – positive opinion forventes september/oktober 2017

EMA MT forventes desember 2017

Norsk MT januar 2018

1. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

1. Interesser og eventuelle interessekonflikter
Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Forslagsstiller vil være MT-innehaver