

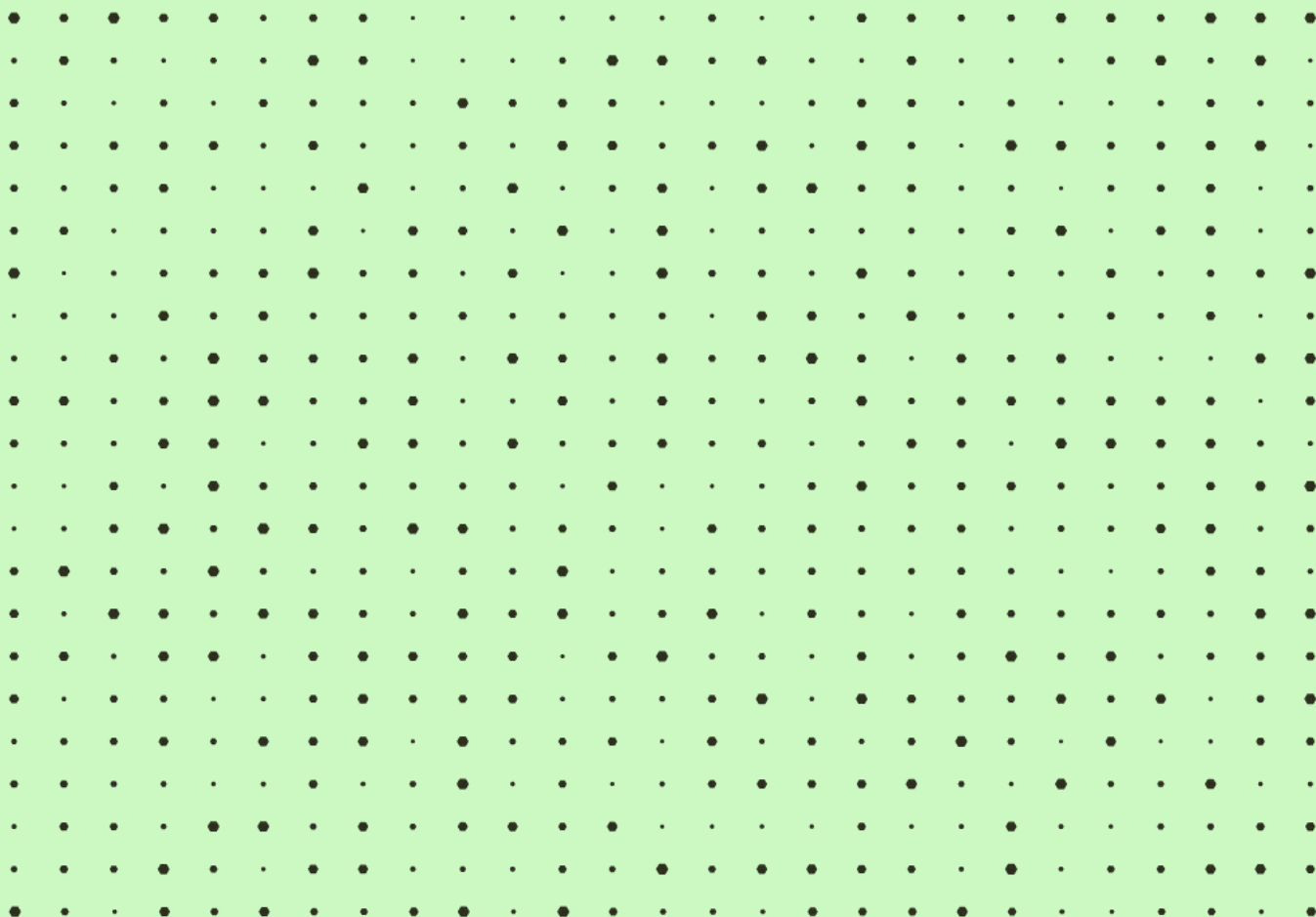
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Fenfluramin (Fintepla)

til behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder

ID2022_068

14.06.2024



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Fintepla (fenfluramin). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at fenfluramin har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av UCB Pharma AS (UCB).

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_068: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	UCB Pharma AS (UCB)
Preparat	Fintepla
Virkestoff	fenfluramin
ATC-kode	N03AX26
Aktuell indikasjon	Behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.
Virkningsmekanisme	Fenfluramin øker frisettingen av serotonin i hjernen, men den eksakte virkningsmekanismen er ikke kjent. Fenfluramin kan redusere epileptiske anfall ved å virke som en agonist på spesifikke serotoninreseptorer i hjernen, og også ved å virke på sigma-1-reseptoren.
Dosering	Mikstur som tas oralt to ganger daglig. Anbefalt vedlikeholdsdose etter opptitrering er 0,7 mg/kg/døgn (maksimalt 26 mg/døgn).
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnadssammenligning Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	UCB har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner fenfluramin med cannabidiol + klobazam hos pasienter med Lennox-Gastaut syndrom. DMP vurderer at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av fenfluramin

	sammenlignet med cannabidiol + klobazam, og har ikke vurdert den innsendte analysen. DMP presenterer i stedet en sammenligning av legemiddelkostnader for fenfluramin og cannabidiol.
--	---

Sykdom

Lennox-Gastaut syndrom	
Om sykdommen	Lennox-Gastaut syndrom er en alvorlig form for epilepsi. Syndromet starter vanligvis i 3-5 års alder og kan ha mange forskjellige årsaker. Kjennetegn er hyppige epileptiske anfall og flere ulike anfallstyper, samt kognitive og atferdsmessige vansker. Forventet levetid er redusert hos de fleste med Lennox-Gastaut syndrom.
Pasientgrunnlag i Norge	Omtrent 8 – 10 nye pasienter får diagnosen Lennox-Gastaut syndrom hvert år i Norge, og det antas å være totalt 200 – 300 norske pasienter med syndromet. Det er rimelig å anta at vel halvparten av pasientene vil være aktuelle for behandling ifølge de medisinske fagekspertene.
Behandling i norsk klinisk praksis	Anfallene er svært vanskelige å behandle. Valproat er gjerne førstevalg, og lamotrigin andrevalg. Andre mye brukte alternativer er rufinamid, topiramat, klobazam eller klonazepam. Det er vanlig å bruke tre legemidler samtidig, og å bytte mellom legemidler over tid. Fra januar 2022 er cannabidiol (Epidyolex), gitt sammen med klobazam, innført med start- og stoppkriterier, og er tilgjengelig som et tredjevalg. Norske medisinske fageeksperter forteller at fenfluramin kan få samme plassering i behandlingen som cannabidiol. Cannabidiol + klobazam er komparator i metodevurderingen.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av fenfluramin ved Lennox-Gastaut syndrom er undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie, Studie 1601. Resultatene viste en signifikant større reduksjon i fallanfall¹ med fenfluramin enn med placebo. Etter 14 uker behandling i Studie 1601 var median reduksjon i frekvensen av fallanfall 26,5 %-poeng med fenfluramin (0,7 mg/kg/døgn) og 7,6 %-poeng med placebo. Estimert forskjell mellom gruppene var median -19,9 %-poeng (95 % KI -31,0 til -8,7 %-poeng; P = 0,001). Dette er en klinisk relevant effekt ifølge de medisinske fagekspertene.

¹ Anfall (GTK, sekundær GTK, tonisk, atonisk eller tonisk-atonisk) som involverte hele kroppen, overkroppen eller hodet og som medførte fall, skade, sammensynking i en stol eller at pasientens hode treffer en flate, eller som kunne medført fall eller skade avhengig av pasientens posisjon ved tidspunktet for anfallet.

Det finnes ikke studier som direkte sammenligner fenfluramin med komparator cannabidiol. Relativ effekt av fenfluramin vs. cannabidiol er derfor estimert i en nettverksmetaanalyse. I analysen inngår Studie 1601 for fenfluramin og GWCare3 og GWCare4 for cannabidiol (subgrupper som også fikk klobazam).

Resultatene fra nettverksmetaanalysen gir ikke grunnlag for å hevde at fenfluramin har bedre effekt enn cannabidiol + klobazam, slik UCB gjør i innsendt dokumentasjon. Usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget gjør at det ikke er mulig å konkludere med om det ene legemidlet har bedre effekt enn det andre. Det kan ikke utelukkes at effekten av fenfluramin på reduksjon i fallanfall er dårligere enn effekten av cannabidiol + klobazam.

De hyppigst rapporterte bivirkningene med fenfluramin er redusert appetitt (28 %), fatigue (19 %), øvre luftveisinfeksjon (16 %), somnolens (14 %), diaré (12 %) og oppkast (11 %). Fenfluramin og cannabidiol har ulik bivirkningsprofil, men overordnet ser hyppighet og alvorlighetsgrad av bivirkningene ut til å være på omtrent tilsvarende nivå. Cannabidiol kan gi forhøyede nivåer av leverenzymmer. Hos pasienter som tar fenfluramin er det behov for regelmessig herteovervåkning.

DMPs vurdering av ressursbruk:

DMP vurderer at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol + klobazam (se over). Legemiddelkostnaden for fenfluramin kan derfor ikke være høyere enn for cannabidiol hvis prioriteringskriteriene skal være oppfylt.

DMP har sammenlignet årlig legemiddelkostnad for fenfluramin og cannabidiol, basert på maksimal AUP uten mva. Kostnadene er beregnet med en fenfluramin-dosering på 0,7 mg/kg/døgn (maksimalt 26 mg/døgn) og en cannabidiol-dosering på 10 mg/kg/døgn. Dette er i tråd med doseringer som ligger til grunn for estimering av relativ effekt i innsendt NMA, anbefalt vedlikeholdsdosering i preparatomtalene og innspill fra medisinske fageksperter. I tillegg er kostnadene ved en cannabidiol-dosering på 12 mg/kg/døgn og 15 mg/kg/døgn belyst i sammenligningen siden noen norske pasienter står på høyere dose enn 10 mg/kg/døgn i dag, og siden det ikke er kjent hva som vil bli gjennomsnittlig dosering av cannabidiol ved LGS på sikt i norsk klinisk praksis.

Tabell 1 Årlig legemiddelkostnad for intervensjon og komparator. Priser med maksimal AUP uten mva.

	Årlig legemiddelkostnad (NOK)	Årlig merkostnad fenfluramin (NOK)
Fenfluramin	565 574	
Cannabidiol 10 mg/kg/døgn	215 466	+ 350 108
Cannabidiol 12 mg/kg/døgn	258 560	+ 307 014
Cannabidiol 15 mg/kg/døgn	323 199	+ 242 375

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. I metodevurderingen av cannabidiol beregnet DMP at populasjonen med Lennox-Gastaut syndrom har et absolutt prognosetap (APT) i området 32 – 52 QALY (1).

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

Hvis legemiddelkostnaden for fenfluramin og cannabidiol er lik, og pasientene får fenfluramin i stedet for cannabidiol, vil det ikke bli budsjettvirkninger av betydning for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk fenfluramin til behandling av Lennox-Gastaut syndrom.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Resultatene fra innsendt nettverksmetaanalyse viser stor spredning i effektestimaterne, og DMP mener at usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget ikke gjør det mulig å vurdere om det ene legemidlet har bedre effekt enn det andre. Det kan ikke utelukkes at det er skjevheter i pasientkarakteristika mellom studiene og at dette kan ha betydning for relativ effekt. Usikkerheten er blant annet knyttet til følgende:

- Cannabidiol har markedsføringstillatelse kun som tilleggshandling sammen med klobazam for pasienter med Lennox-Gastaut syndrom. Det er derfor klobazam-subgruppene fra GWPCARE3 og GWPCARE4 som er relevante å sammenligne med fenfluramin. Dette er viktig for vurderingen av relativ effekt siden behandlingseffekten øker når cannabidiol og klobazam tas sammen. Klobazam-subgruppene i GWPCARE3 og GWPCARE4 har imidlertid få pasienter, mangler statistisk styrke og er ikke stratifiserte.
- Pasienter med LGS er en heterogen gruppe med svært stor variasjon i anfallsfrekvens mellom pasientene. Anfallsfrekvensen varierer fra et fåtall fallanfall per 28 dager hos noen av studiepasientene til flere tusen fallanfall i samme periode hos andre pasienter.
- Pasientene i Studie 1601 har brukt flere antiepileptika tidligere (median 7) enn pasientene i klobazam-subgruppene i GWPCARE3 og GWPCARE4 (median fra 4,5 til 6).
- Det er mangelfull informasjon om samtidig brukte antiepileptika i klobazam-subgruppene i GWPCARE3 og GWPCARE4.
- Placeboresponsen er betydelig lavere i Studie 1601 (7,6 %) enn i klobazam-subgruppene i GWPCARE3 (22,7 %) og GWPCARE4 (30,7 %).
- Relevante resultater fra nettverksmetaanalysen er tilgjengelig for kun ett endepunkt (median prosentvis reduksjon i frekvensen av fallanfall)

De beregnede legemiddelkostnadene og kostnadssammenligningen er svært avhengig av antagelser om gjennomsnittlig dosering for henholdsvis fenfluramin og cannabidiol, pasientvekt og fordelingen av pasientpopulasjonen per aldersgruppe. Disse forholdene kan også variere over tid i den norske populasjonen. Dette bidrar til usikkerhet i kostnadssammenligningen.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Sykdom	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	5
INNHALDSFORTEGNELSE	8
LISTE OVER TABELLER.....	10
LISTE OVER FIGURER	11
LOGG.....	12
ORDLISTE	14
1 BAKGRUNN	15
1.1 Oversikt over oppdraget.....	15
1.1.1 Intervensjon.....	15
1.1.2 Oppdragsramme.....	15
1.1.3 Endring av oppdragsrammen	16
1.2 Lennox-Gastaut syndrom.....	16
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	16
1.4 Behandling av Lennox-Gastaut syndrom i norsk klinisk praksis	17
1.5 Forventet plassering av fenfluramin i behandlingsalgoritmen	17
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	19
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	19
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier.....	19
2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt.....	21
2.3.1 Sammenligning av inkluderte studier.....	23
2.3.2 Sammenligning av pasientkarakteristika.....	27
2.3.3 Relativ effekt	30

2.3.4	Uønskede medisinske hendelser	35
3	ØKONOMISK ANALYSE	37
4	BUDSJETT.....	41
	REFERANSER	42
	APPENDIKS 1: LITTERATURSØK.....	44
	VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA DMP TIL VEDLEGG FRA UCB (VEDLEGG 2)	48
	VEDLEGG 2: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	50

Liste over tabeller

Tabell 1 Årlig legemiddelkostnad for intervensjon og komparator. Priser med maksimal AUP uten mva. ...	6
Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	15
Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	15
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier for fenfluramin som er relevante for metodevurderingen	19
Tabell 5 Oversikt over innsendte studier for cannabidiol som er relevante for metodevurderingen.....	21
Tabell 6 Sammenlignbarhet av studiedesign Studie 1601, GW CARE3 og GW CARE4	24
Tabell 7 Baseline pasientkarakteristika i fenfluramin- og cannabidiolstudiene	28
Tabell 8 Studieresultater og resultater fra innsendt NMA.....	31
Tabell 9 Andel pasienter med ≥ 50 % reduksjon i frekvensen av fallanfall, ved ulike definisjoner	33
Tabell 10 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator. Priser med maksimal AUP uten mva. ...	37
Tabell 11 Aldersfordeling i Studie 1601 (fenfluramin).....	39
Tabell 12 Legemiddelkostnad per år (maks AUP eks. mva.)	40
Tabell 13 Kilder litteratursøk.....	44
Tabell 14 Inklusjons- og eksklusjonskriterier (Kilde: UCB)	45
Tabell 15 PRISMA flytskjema (Kilde: UCB)	46

Liste over figurer

Figur 1 Nettverket i innsendte analyser.....	23
Figur 2 Balansediagram for median prosentvis reduksjon i frekvensen av fallanfall (Kilde: innsendt NMA).	32

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	24-01-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20-06-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	03-11-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	26-01-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	07-02-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	16-02-2024
Rapport ferdigstilt	14-06-2024
Total tid hos DMP ²	224 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP³	217 dager
Herunder ⁴ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	84 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	96 dager

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁴ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Cecilie Johannessen Landmark	Spesialsykehuset for epilepsi (SSE), Oslo Universitetssykehus
Marit Bjørnvold	Spesialsykehuset for epilepsi (SSE), Oslo Universitetssykehus
Silja Torvik Griffiths	Haukeland Universitetssjukehus
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Kirsti Hjelme	Saksutreder	Seniorrådgiver
Geir Smedslund	Saksutreder	Forsker
Randi Krontveit	Saksveileder	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
EEG	Elektroencefalografi
ESC	Epilepsy Study Consortium
GTK-anfall	Generaliserte tonisk-kloniske anfall
ITT	Intention to treat
LGS	Lennox-Gastaut syndrom
MVA	Merverdiavgift
NMA	Nettverksmetaanalyse
OLE-studie	Open Label Extension Study
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at fenfluramin har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av UCB Pharma AS (UCB).

1.1.1 Intervensjon

Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Fenfluramin (Fintepla)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggshandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for fenfluramin	Behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom som tilleggshandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder, ID2019 111 , besluttet innført med vilkår 18-03-2024.
Virkningsmekanisme	Fenfluramin øker frisettingen av serotonin i hjernen, men den eksakte virkningsmekanismen er ikke kjent. Fenfluramin kan redusere epileptiske anfall ved å virke som en agonist på spesifikke serotoninreseptorer i hjernen, og også ved å virke på sigma-1-reseptoren.
Dosering ved relevant indikasjon	Mikstur som tas oralt to ganger daglig. Anbefalt vedlikeholdsdose etter opptitrering er 0,7 mg/kg/døgn (maksimalt 26 mg/døgn).

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 24-01-2023. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
Bestilling	ID2022_068: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggshandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY analyse, budsjettkonsekvensanalyse

PICO i metodevurderingen	
Populasjon	Pasienter fra 2 års alder med Lennox-Gastaut syndrom
Intervensjon	Fenfluramin, som tilleggsbehandling til andre antiepileptika
Komparator	Cannabidiol (Epidyolex), som tilleggsbehandling til klobazam og andre antiepileptika
Utfallsmål	Fallanfall, legemiddelkostnader

Det finnes ikke studier som direkte sammenligner fenfluramin med cannabidiol. Relativ effekt av fenfluramin vs. cannabidiol er derfor estimert i en nettverksmetaanalyse. I analysen inngår Studie 1601 for fenfluramin og GWCare 3 og GWCare 4 for cannabidiol (klobazam-subgrupper). Disse er alle randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase 3-studier.

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

UCB har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner fenfluramin med cannabidiol + klobazam hos pasienter med Lennox-Gastaut syndrom. DMP vurderer at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol + klobazam (kapittel 2.3.3), og har ikke vurdert den innsendte kostnad per QALY-analysen. DMP presenterer i stedet en sammenligning av legemiddelkostnader for fenfluramin og cannabidiol (kapittel 3).

1.2 Lennox-Gastaut syndrom

Lennox-Gastaut syndrom (LGS) er en encefalopati (hjernesykdom) med følgende kjennetegn (2):

- Hyppige epileptiske anfall og flere ulike anfallstyper
- EEG med karakteristisk mønster
- Kognitive og atferdsmessige vansker

Epilepsitypen debuterer før 8 årsalder, som oftest i 3-5 årsalder. Syndromet kan ha mange forskjellige årsaker, og hyppigst er forskjellige strukturelle hjerneforandringer (70 %)(2).

Pasienter med LGS har minst to av følgende epileptiske anfallstyper: toniske anfall (særlig nattlige), atypiske absenser og atoniske anfall. Pasientene kan i tillegg ha generaliserte tonisk-kloniske anfall, myoklonier, og fra ungdomsalder fokale anfall. Anfallene er terapieresistente (2).

Medisinske fageksperter anslår at 8 – 10 nye pasienter får diagnosen LGS hvert år, og at det totalt er 200 – 300 pasienter med LGS i Norge. Dette er samme anslag som i metodevurderingen av cannabidiol (Epidyolex) ved LGS, ID2018_081 (1).

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

Prognosen er alvorlig (2). Nesten alle (90 %) har fortsatt anfall og omfattende kognitive og atferdsmessige vansker som voksne. Det er en betydelig økt risiko for utvikling av status epilepticus og psykiatriske problemer. De fleste med LGS vil ha forkortede leveutsikter.

I metodevurderingen av cannabidiol ved LGS beregnet DMP at populasjonen med LGS har et absolutt prognosetap (APT) i området 32 – 52 QALY (1).

1.4 Behandling av Lennox-Gastaut syndrom i norsk klinisk praksis

Spesialsykehuset for epilepsi (SSE) ved Oslo universitetssykehus har i 2019 utarbeidet en kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi, etter mandat fra Helsedirektoratet (2). Retningslinjen inneholder anbefalinger om behandling av LGS. De medisinske fagekspertene som DMP har snakket med, bekrefter at denne retningslinjen brukes i norsk klinisk praksis. I tillegg brukes NevroNEL og Legemiddelhåndboka.

Ved behandling med antiepileptiske legemidler er valproat foreslått som førstevalg, og lamotrigin som andrevalg. Rufinamid, topiramat, klobazam eller klonazepam er foreslått som tredjevalg. Andre alternativer er zonisamid, levetiracetam, fenobarbital, felbamat og etosuksimid (for atypiske absenser).

Tilstanden er uttalt terapieresistent og ikke-medikamentelle behandlinger som vagusnervestimulering, kirurgi eller diett bør også vurderes ifølge retningslinjene.

De medisinske fagekspertene forteller at epilepsi ved LGS er vanskelig å behandle. Pasientene prøver mange legemidler, og bruker gjerne tre legemidler samtidig, der valproat som regel er basis. Fagekspertene erfarer at når en pasient prøver et nytt legemiddel så virker det vanligvis i noen måneder, før behandlingen må endres igjen.

Etter januar 2022 er også cannabidiol (Epidyolex), gitt sammen med klobazam, et tilgjengelig alternativ ved terapieresistent epilepsi hos pasienter med LGS fra 2 års alder som har forsøkt minst to adekvate epilepsilegemidler i terapeutisk dosering uten å oppnå anfallsfrihet (3). Cannabidiol er ikke tatt inn i retningslinjene enda (oppdatering pågår), men de medisinske fagekspertene bekrefter at cannabidiol er tatt i bruk til pasienter med LGS i norsk klinisk praksis.

1.5 Forventet plassering av fenfluramin i behandlingsalgoritmen

Fenfluramin har markedsføringstillatelse som tilleggsbehandling til andre antiepileptika ved epileptiske anfall forbundet med LGS. Dette er tilsvarende indikasjon som for cannabidiol. Cannabidiol er innført med start- og stoppkriterier, se under. De medisinske fagekspertene som har gitt innspill til DMP i denne metodevurderingen, vurderer at tilsvarende start- og stoppkriterier også vil være relevante for fenfluramin. Det vil i så fall bety at fenfluramin kan få samme plassering i behandlingsalgoritmen som cannabidiol, det vil si som et tredjevalg. Fenfluramin og cannabidiol har ulik bivirkningsprofil (se kapittel **Feil! Fant ikke referanse kilden.**), så undersøkelser som skal gjennomføres før oppstart og i løpet av behandlingen må tilpasses fenfluramin.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 17-01-2022 for cannabidiol (3):

- Cannabidiol (Epidyolex) innføres som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre.
- Behandling med cannabidiol skal bare iverksettes av nevrolog/barnelege med erfaring i behandling av pasienter med Lennox-Gastaut syndrom og Dravet syndrom.

- Behandlingen skal gjennomføres i tråd med følgende start/stoppkriterier:
 1. Cannabidiol skal gis som tilleggshandling sammen med klobazam ved terapiresistent epilepsi til pasienter med Lennox-Gastaut syndrom eller Dravet syndrom fra 2 års alder som har forsøkt minst 2 adekvate epilepsilegemidler i terapeutisk dosering uten å oppnå anfallsfrihet.
 2. Før oppstart av behandling med cannabidiol skal anfallstype og anfallsfrekvens registreres i 4 uker. Pasienten skal ha 4 eller flere konvulsive anfall (toniske, kloniske, tonisk-kloniske og atoniske) i løpet av denne 4 ukers perioden.
 3. Før oppstart av behandling med cannabidiol skal følgende undersøkelse gjennomføres:
 - a. Klinisk undersøkelse: Somatisk og nevrologisk
 - b. Vekt og høyde (barn i vekst)
 - c. Blodprøver: Hematologi, ASAT/ALAT, gamma-GT (hos voksne), albumin, bilirubin, kreatinin, natrium, kalium, kalsium
 - d. Serumnivåer av annen behandling
 - e. Ved høy klobazam/desmetyl klobazam-konsentrasjon før start må dosereduksjon ved oppstart vurderes og må følges. Evt. ta CYP2C19-genotyping for test om poor/rapid metabolizer
 - f. EEG siste 6 måneder
 - g. EKG anbefales hos voksne (fra 18 år)
 - h. Screening av bivirkninger
 4. Anfallskalender skal føres i hele behandlingsperioden
 5. Det skal gjennomføres en evaluering med hensyn på anfallsfrekvens og bivirkninger samt blodprøver som inkluderer serumnivåer av alle medikamenter og biokjemiske analyser av pasientene etter 1 måned, 3 måneder og 6 måneder. Eventuelt tettere oppfølging ved behov.
 6. Behandlingen skal avsluttes:
 - a. dersom pasienten ikke har oppnådd minst 30 % reduksjon i konvulsive anfall etter 6 måneders behandling sammenlignet med anfallsfrekvensen i registrert periode før oppstart av behandlingen
 - b. ved betydelige tegn til leverpåvirkning (transaminasenivåer >3x og bilirubin >2x referanseverdier) og symptomer.

De medisinske fagekspertene nevner at også rufinamid (Inovelon) er et relevant tredjevalg for aktuelle pasienter. Rufinamid fikk markedsføringstillatelse i 2007, som tilleggshandling ved epileptiske anfall forbundet med LGS hos pasienter fra 1 år. Finansieringsansvaret ble overført til helseforetakene fra 01-02-2019, og før dette hadde rufinamid forhåndsgodkjent refusjon på blå resept. Beslutningsforum innførte rufinamid 20-06-2022 basert på prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF (ID2022_096). Vurderingen var at rufinamid var etablert behandling i spesialisthelsetjenesten, og at prioriteringskriteriene med rimelig sannsynlighet var oppfylt med gjeldende prisnivå. Rufinamid er ikke valgt som komparator i metodevurderingen, og var heller ikke komparator i metodevurderingen av cannabidiol ved LGS. Komparator i cannabidiol-vurderingen var standardbehandling med antiepileptika, og var basert på antall og type antiepileptika som pasientene mottok i komparatorarmen i de kliniske studiene (GWCARE 3 og GWCARE 4). Rufinamid inngikk som en av de mest brukte samtidige antiepileptika i både intervensjons- og komparatorarmen i disse studiene, se Tabell 7. I fenfluramin-studien 1601 var det 20 % av pasientene som fikk samtidig behandling med rufinamid, se Tabell 7.

DMPs konklusjon om komparator

Det vil være relevant med tilsvarende start- og stoppkriterier for fenfluramin som for cannabidiol. Fenfluramin kan dermed få samme plassering i behandlingsalgoritmen som cannabidiol. DMP vurderer at cannabidiol gitt sammen med klobazam er relevant komparator.

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

UCB har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Se Appendiks 1 for vurdering av litteratursøk.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier for fenfluramin som er relevante for metodevurderingen

ZX008-1601, del 1 (4, 5)	
Studie ID	NCT03355209
Design	Fase 3, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert Varighet: 4 uker baselineperiode + 2 uker titrering + 12 uker vedlikeholdsbehandling
Studielokasjon	Global
Populasjon	Pasienter med LGS i alderen 2 til 35 år Utilstrekkelig kontrollert med minst ett antiepileptisk legemiddel, med eller uten vagusnervestimulering og/eller ketogen diett Minst 8 fallanfall i løpet av baselineperioden (4 uker). Stratifisert på vekt (<37,5 kg, ≥37,5 kg) N=263
Intervensjon	Fenfluramin 0,2 mg/kg/døgn (n=89) Fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn (n=87) Maksimal daglig dose 26 mg Som tillegg til standardbehandling med antiepileptika
Komparator	Placebo (n=87) Som tillegg til standardbehandling med antiepileptika
Primært endepunkt	Prosentvis endring fra baseline i frekvensen av fallanfall per 28 dager i løpet av behandlingsperioden (14 uker), hos pasienter som fikk fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn versus placebo.
Noen sekundære endepunkter	Andel pasienter med ≥50 % reduksjon fra baseline i frekvensen av fallanfall per 28 dager CGI-I (Clinical Global Impression - Improvement) Antall anfallsfrie dager

Observasjonstid	Behandlingsvarighet 14 uker (2 uker titrering + 12 uker vedlikehold). Deretter 2 uker overgangsperiode (til OLE-studie) eller 2 uker nedtrapping og 3 – 6 måneder oppfølging av sikkerhet etter siste dose.
Datakutt	30. januar 2020. Studien er avsluttet.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie
ZX008-1601, del 2 (OLE-studie) (6, 7)	
Studie ID	NCT03936777
Design	Åpen forlengelsesstudie (OLE-studie)
Studielokasjon	Global
Populasjon	Pasienter som har deltatt i ZX008-1601, del 1 (se over) N=247 (94 % av pasientene fra del 1)
Intervensjon	Fenfluramin 0,2 mg/kg/døgn i 1 måned, deretter kunne utprøver justere dosen individuelt basert på effekt, sikkerhet og toleranse til maksimalt 0,7 mg/kg/døgn (maksimalt 26 mg/døgn). Som tillegg til standardbehandling med antiepileptika.
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Sikkerhet
Noen sekundære endepunkter	Endring fra baseline i fallanfallsfrekvens CGI-I (Clinical Global Impression - Improvement) Antall anfallsfrie dager
Observasjonstid	12 måneder
Datakutt	19. oktober 2020. Forventet studieslutt Q1 2025.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, støttestudie

DMPs vurdering

Studie 1601 ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av fenfluramin, og er vurdert av EMA. Komparator i studien (placebo) er ikke relevant for metodevurderingen, hvor komparator er cannabidiol i kombinasjon med klobazam. Det er ikke identifisert direkte sammenlignende studier mot relevant komparator. En evidenssyntese er derfor nødvendig for å etablere relativ effekt. Se kapittel 2.3.

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

En evidenssyntese er nødvendig da det ikke foreligger direkte sammenliknende studier mot relevant komparator på nåværende tidspunkt. Evidenssyntesen er basert på litteratursøk beskrevet i Appendiks 1 og kapittel 2.1.

UCB har levert en nettverksmetaanalyse (NMA) som har følgende PICO som basecase:

- Pasientpopulasjon: Barn og/eller voksne med LGS
- Intervensjon: Fenfluramin
- Komparator: Cannabidiol (basecase). Cannabidiol + klobazam (scenario)
- Utfallsmål:
 - Prosentvis endring i anfallsfrekvens (fallanfall og GTK-anfall)
 - Responsrater ($\geq 25\%$, $\geq 50\%$ og $\geq 75\%$ reduksjon i fallanfall, $\geq 50\%$ reduksjon i GTK-anfall)
 - Seponering (alle årsaker og pga. bivirkninger)
 - Bivirkninger (status epilepticus, somnolens, nedsatt appetitt, nedsatt vekt, letargi, alvorlige bivirkninger)

UCB har også levert analyser basert på større nettverk, der fenfluramin er sammenlignet med andre antiepileptika som brukes ved LGS: valproat, lamotrigin, rufinamid, topiramat, felbammat, klobazam og levetiracetam.

I analysen av fenfluramin versus cannabidiol inngår Studie 1601 for fenfluramin (Tabell 4, se over) og studiene GWPCARE3 og GWPCARE4 for cannabidiol (Tabell 5, se under).

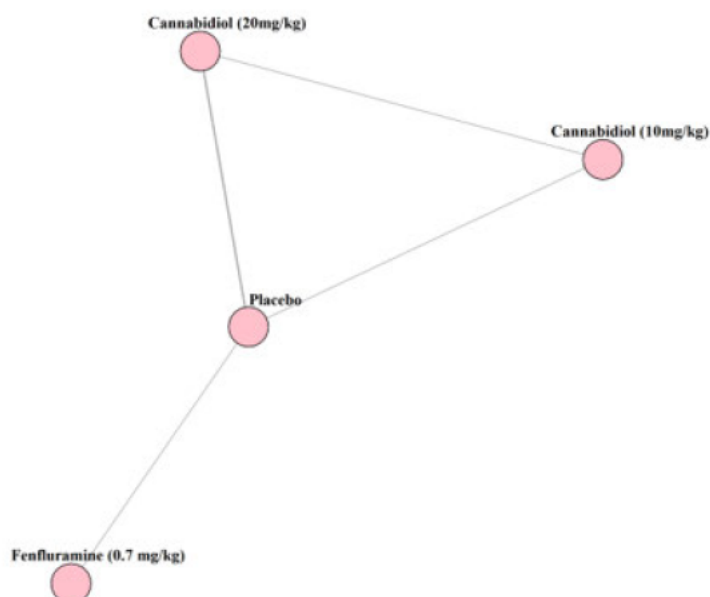
Tabell 5 Oversikt over innsendte studier for cannabidiol som er relevante for metodevurderingen

GWPCARE3 (7, 8)	
Studie ID	NCT02224560
Design	Fase 3, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert Varighet: 4 uker baselineperiode + 2 uker titrering + 12 uker vedlikeholdsbehandling
Studielokasjon	USA, UK, Frankrike, Spania
Populasjon	Pasienter med LGS i alderen 2 til 55 år Utlstrekkelig kontrollert med minst ett antiepileptisk legemiddel, med eller uten vagusnervestimulering og/eller ketogen diett Minst 2 fallanfall per uke i løpet av baselineperioden (4 uker). ITT: N=225 Klobazam-subgruppe: N=110 (49 %)
Intervensjon	Cannabidiol 10 mg/kg/døgn (n=73) Cannabidiol 20 mg/kg/døgn (n=76) Som tillegg til standardbehandling med antiepileptika
Komparator	Placebo (n=76) Som tillegg til standardbehandling med antiepileptika

Primært endepunkt	Prosentvis endring fra baseline i frekvensen av fallanfall per 28 dager i løpet av behandlingsperioden (14 uker)
Noen sekundære endepunkter	Andel pasienter med ≥ 50 % reduksjon fra baseline i frekvensen av fallanfall per 28 dager CGI-I (Clinical Global Impression - Improvement)
Observasjonstid	Behandlingsvarighet 14 uker (2 uker titrering + 12 uker vedlikehold)
Datakutt	19. mai 2016. Studien er avsluttet.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
GWPCARE4 (7, 9)	
Studie ID	NCT02224690
Design	Fase 3, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert Varighet: 4 uker baselineperiode + 2 uker titrering + 12 uker vedlikeholdsbehandling
Studielokasjon	USA, Nederland og Polen
Populasjon	Pasienter med LGS i alderen 2 til 55 år Utilstrekkelig kontrollert med minst ett antiepileptisk legemiddel, med eller uten vagusnervestimulering og/eller ketogen diett Minst 2 fallanfall per uke i løpet av baselineperioden (4 uker). ITT: N=171 Klobazam-subgruppe: N=84 (49 %)
Intervensjon	Cannabidiol 20 mg/kg/døgn (n=86) Som tillegg til standardbehandling med antiepileptika
Komparator	Placebo (n=85) Som tillegg til standardbehandling med antiepileptika
Primært endepunkt	Prosentvis endring fra baseline i frekvensen av fallanfall per 28 dager i løpet av behandlingsperioden (14 uker)
Noen sekundære endepunkter	Andel pasienter med ≥ 50 % reduksjon fra baseline i frekvensen av fallanfall per 28 dager CGI-I (Clinical Global Impression - Improvement)
Observasjonstid	Behandlingsvarighet 14 uker (2 uker titrering + 12 uker vedlikehold)
Datakutt	18. mars 2016. Studien er avsluttet.

Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
---	----

Nettverket består av Studie 1601 (fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn), GPWCARE3 (cannabidiol 10 mg/kg/døgn og 20 mg/kg/døgn) og GPWCARE4 (cannabidiol 20 mg/kg/døgn), se Figur 1.



Figur 1 Nettverket i innsendte analyser

NMA ble utført ved bruk av Bayesiansk statistikk og fixed-effekt modeller. Metodene som ble brukt er relevante for å gjøre NMA.

DMPs vurdering

DMP vurderer at relevante studier for intervensjon og komparator har blitt identifisert og inkludert i NMA. UCB har brukt ITT-populasjonen fra cannabidiol-studiene GPWCARE3 og GPWCARE4 i sin NMA basecase. Cannabidiol har imidlertid markedsføringstillatelse kun som tilleggsbehandling sammen med klobazam for pasienter med LGS, og det er derfor klobazam-subgruppene fra GPWCARE3 og GPWCARE4 som er relevante å bruke i sammenligningen. Dette er viktig for vurderingen av relativ effekt siden behandlingseffekten øker når cannabidiol og klobazam tas sammen. UCB har levert NMA scenarioanalyser der fenfluramin sammenlignes med cannabidiol + klobazam basert på subgruppedata fra GPWCARE3 og GPWCARE4, og det er disse analysene DMP vektlegger i metodevurderingen.

2.3.1 Sammenligning av inkluderte studier

En forutsetning for å kunne gjøre indirekte sammenligninger er at antagelsen om exchangeability (similarity, homogeneity, consistency) vurderes å være oppfylt. Det betyr at studiedesign og pasientegenskaper må være tilstrekkelig sammenlignbare. DMP har sammenlignet studiedesign og vurdert om forskjellene kan ha medført skjevhet som favoriserte det ene legemiddelet fremfor det andre, se Tabell 6.

Tabell 6 Sammenlignbarhet av studiedesign Studie 1601, GW CARE3 og GW CARE4

	Fenfluramin Studie 1601	Cannabidiol GW CARE3	Cannabidiol GW CARE4	Betydning for indirekte sammenligning
Studiedesign	Fase 3, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert	Fase 3, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert Klobazam-subgruppe ikke predefinert	Fase 3, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert Klobazam-subgruppe ikke predefinert	Sammenlignbare. Bruk av subgruppedata bidrar til usikkerhet.
Stratifisering	Stratifisert på vekt (<37,5 kg, ≥37,5 kg)	Stratifisert på aldersgruppe (2-5 år, 6-11 år, 12-17 år, 18-55 år)	Stratifisert på aldersgruppe (2-5 år, 6-11 år, 12-17 år, 18-55 år)	Det er uklart om stratifisering på hhv. vekt og alder kan gi skjevheter av betydning
Studiefaser	4 uker baseline + 2 uker titrering + 12 uker vedlikehold	4 uker baseline + 2 uker titrering + 12 uker vedlikehold	4 uker baseline + 2 uker titrering + 12 uker vedlikehold	Sammenlignbare.
Antall randomiserte pasienter	ITT: Fenfluramin 0,2mg/kg/d, n=89 Fenfluramin 0,7mg/kg/d, n=87 Placebo, n=87	ITT: Cannabidiol 10 mg/kg/d, n=73 Cannabidiol 20 mg/kg/d, n=76 Placebo, n=76 Klobazam-subgruppe: Cannabidiol 10 mg/kg/d, n=37 Cannabidiol 20 mg/kg/d, n=36 Placebo, n=37	ITT: Cannabidiol 20 mg/kg/d, n=86 Placebo, n=85 Klobazam-subgruppe: Cannabidiol 20 mg/kg/d, n=42 Placebo, n=42	ITT-populasjonene er sammenlignbare. Klobazam-subgruppene har få pasienter, mangler statistisk styrke og er ikke stratifisert. Effektestimatene er derfor usikre.
Inklusjonskriterier	Klinisk diagnose LGS (se neste rad) Alder 2 til 35 år Utilstrekkelig kontrollert med 1 – 4 antiepileptiske legemidler, med eller uten vagusnervestimulering og/eller ketogen diett Minst 2 fallanfall per uke i løpet av baselineperioden (4 uker)	Klinisk diagnose LGS (se neste rad) Alder 2 til 55 år Utilstrekkelig kontrollert med 1 – 4 antiepileptiske legemidler, med eller uten vagusnervestimulering og/eller ketogen diett Minst 2 fallanfall per uke i løpet av baselineperioden (4 uker)	Klinisk diagnose LGS (se neste rad) Alder 2 til 55 år Utilstrekkelig kontrollert med 1 – 4 antiepileptiske legemidler, med eller uten vagusnervestimulering og/eller ketogen diett Minst 2 fallanfall per uke i løpet av baselineperioden (4 uker)	Sammenlignbare. Øvre aldersgrense er forskjellig, men dette antas ikke å gi skjevheter av betydning.

	Fenfluramin Studie 1601	Cannabidiol GWCARE3	Cannabidiol GWCARE4	Betydning for indirekte sammenligning
LGS definisjon	Anfall startet ved alder ≤ 11 år Flere ulike anfallstyper (må inkludere toniske eller toniske/atoniske anfall), inkludert tellbare motoriske anfall som medfører fall (GTK, toniske, kloniske, atoniske, fokale med motoriske symptomer, myoklone med fall) Avvikende kognitiv utvikling EEG med langsomt pigg-bølge-mønster (spike-wave-aktivitet) $< 2,5$ Hz	Minst to typer generaliserte anfall, inkludert fallanfall (atoniske, toniske, eller tonisk-kloniske) i minst 6 måneder. EEG med langsomt pigg-bølge-mønster (spike-wave-aktivitet) < 3 Hz	Mer enn én type generaliserte anfall, inkludert fallanfall, i minst 6 måneder. EEG med langsomt pigg-bølge-mønster (spike-wave-aktivitet) < 3 Hz	Ulik detaljeringsgrad i LGS definisjon kan gi skjevhet i hvilke pasienter som ble inkludert. Uklart om dette kan være i favør av enten intervensjon eller komparator.
Fallanfall definisjon	Inkluderer følgende typer anfall: GTK, sekundær GTK (fokalt til bilateralt tonisk-klonisk), tonisk, atonisk eller tonisk-atonisk. Omsorgspersonen skulle registrere om anfallet medførte fall, eller ville ha medført fall hvis det ikke var for pasientens posisjon (f.eks. i en stol). Dette inkluderte anfall som involverer hele kroppen, overkroppen eller hodet og som medfører fall, skade, sammensynking i en stol eller at pasientens hode treffer en flate, eller som kunne medført fall eller skade avhengig av pasientens posisjon ved tidspunktet for anfallet.	Et epileptisk anfall (atonisk, tonisk eller tonisk-klonisk) som involverer hele kroppen, overkroppen eller hodet, og som medfører eller kunne medført fall, skade eller sammensynking i en stol.	Et anfall (atonisk, tonisk eller tonisk-klonisk) som involverer hele kroppen, overkroppen eller hodet, og som medfører eller kunne medført fall, skade, sammensynking i en stol eller at pasientens hode treffer en flate.	Sammenlignbare.

	Fenfluramin Studie 1601	Cannabidiol GWCARE3	Cannabidiol GWCARE4	Betydning for indirekte sammenligning
Eksklusjonskriterier	Degenerativ nevrologisk sykdom Hemikloniske anfall første leveår Fallanfall kun i kluster Kardiovaskulære eller -pulmonære avvik, nåværende eller tidligere Samtidig bruk av cannabidiol Samtidig bruk av felbamat i mindre enn 1 år	Ustabil medisinsk tilstand siste 4 uker før screening Alkohol- eller stoffmisbruk Bruk av cannabis siste 3 måneder Samtidig bruk av felbamat i mindre enn 1 år	Ustabil medisinsk tilstand siste 4 uker før screening Alkohol- eller stoffmisbruk Bruk av cannabis Bruk av kortikotropiner siste 6 måneder Samtidig bruk av felbamat i mindre enn 1 år	Forskjellene i eksklusjonskriterier forventes ikke å gi skjevheter av betydning. Fenfluramin og cannabidiol har ulik sikkerhetsprofil og dette kan forklare noen av forskjellene i eksklusjonskriterier.
Primært endepunkt	Prosentvis endring fra baseline i frekvensen av fallanfall per 28 dager i løpet av behandlingsperioden (14 uker).	Prosentvis endring fra baseline i frekvensen av fallanfall per 28 dager i løpet av behandlingsperioden (14 uker).	Prosentvis endring fra baseline i frekvensen av fallanfall per 28 dager i løpet av behandlingsperioden (14 uker).	Sammenlignbare.

Studiedesign i Studie 1601, GWPCARE3 og GWPCARE4 er i hovedsak sammenlignbare.

Klobazam-subgruppene i GWPCARE3 og GWPCARE4 er ikke stratifisert, har få pasienter og mangler statistisk styrke. Dette gir risiko for skjevheter.

LGS er et heterogent syndrom som har ulike årsaker og der anfallstyper og anfallsfrekvens varierer mellom pasientene og hos den enkelte pasient over tid. Kjennetegn ved LGS er at pasienten har flere ulike anfallstyper, EEG med karakteristisk mønster (langsomt pigg-bølge-mønster) samt kognitive og atferdsmessige vansker, men omforente diagnosekriterier finnes ikke. Studiene inkluderte pasienter med klinisk diagnose LGS. Diagnosen er imidlertid definert mer detaljert i inklusjonskriteriene i Studie 1601 enn i GWPCARE3 og GWPCARE4. Vi vet ikke om dette kan ha medført forskjeller mellom studiene i hvilke pasienter som er inkludert. Pasientkarakteristika i studiene er sammenlignet i kapittel 2.3.2.

DMPs konklusjon om sammenlignbarhet av studiedesign

DMP vurderer at studiedesign for Studie 1601, GPWCARE3 og GPWCARE4 (klobazam-subgrupper) er sammenlignbare nok til at studiene kan inngå i NMA.

2.3.2 Sammenligning av pasientkarakteristika

Pasientkarakteristika ved baseline i Studie 1601 for fenfluramin, og studiene GWPCARE3 og GWPCARE4 for cannabidiol (klobazam-subgrupper), er vist i Tabell 7.

Tabell 7 Baseline pasientkarakteristika i fenfluramin- og cannabidiolstudiene

	Fenfluramin Studie 1601 (ITT)			Cannabidiol GWCARE3 (klobazam-subgruppe)			Cannabidiol GWCARE4 (klobazam-subgruppe)	
	Fenfluramin 0,7 mg/kg/d	Fenfluramin 0,2 mg/kg/d	Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/d	Cannabidiol 10 mg/kg/d	Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/d	Placebo
N	87	89	87	36	37	37	42	42
Alder, gj.sn. (SD) spredning	13 (7) 2 – 35	13 (8) 3 – 35	14 (8) 2 – 35	16,1 (10,8) 2,6 – 47,8	14,7 (7,8) 4,5 – 34,1	13,0 (7,5) 2,6 – 43,2	14,4 (7,9) 3,0 – 38,5	12,1 (7,5) 3,0 – 45,1
Kjønn, menn, n (%)	54 (62 %)	46 (52 %)	46 (53 %)	21 (58 %)	16 (43 %)	21 (57 %)	22 (52 %)	21 (50 %)
Anfallsfrekvens								
Fallanfall per 28 dager, median (spredning)	83 (7 – 1803)	85 (4 – 2943)	53 (2 – 1761)	69,0 (13,5 – 682,3)	87,0 (14,0 – 7494,0)	76,3 (8,7 – 1278,3)	59,0 (10,3 – 551,0)	83,5 (22,0 – 3174,6)
Antiepileptika								
Tidligere, n median (spredning)	7 (1 – 20)	7 (1 – 18)	6 (1 – 19)	5 (1 – 18)	6 (1 – 19)	5 (1 – 16)	5 (1 – 16)	4,5 (0 – 14)
Samtidige, n median (spredning)	3 (1 – 4)	3 (1 – 5)	3 (1 – 4)	3 (1 – 5)	3 (1 – 5)	3 (1 – 5)	3 (2 – 5)	3 (2 – 4)
<i>Valproat</i>	46 (53 %)	52 (58 %)	49 (56 %)	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Klobazam</i>	45 (52 %)	36 (40 %)	38 (44 %)	36 (100 %)	37 (100 %)	37 (100 %)	42 (100 %)	42 (100 %)
<i>Lamotrigin</i>	29 (33 %)	30 (34 %)	29 (33 %)	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Levetiracetam</i>	23 (26 %)	17 (19 %)	20 (23 %)	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Rufinamid</i>	18 (21 %)	17 (19 %)	18 (21 %)	NA	NA	NA	NA	NA

Studie 1601 inkluderte pasienter i alderen 2 – 35 år, og median alder i studiepopulasjonen er 13 år. De medisinske fagekspertene kommenterer at alder i studiepopulasjonen er lav, og at det i klinisk praksis vil være en større andel voksne som er aktuelle for behandling med fenfluramin, også pasienter over 35 år. Diagnostisering av LGS og utprøving av ulike behandlinger tar tid, så behandlingsstart med fenfluramin så tidlig som ved 2-årsalder er derfor ikke sannsynlig. Overførbarheten av effektresultater fra studien til norsk klinisk praksis vurderes imidlertid ikke å bli påvirket av at det kan være forskjell i alder mellom studiepopulasjonen og norsk populasjon. GWPCARE3 og GWPCARE4 tillot inklusjon av pasienter i alderen 2 – 55 år, og hadde dermed en høyere øvre aldersgrense enn Studie 1601. Det er likevel ikke noen forskjell av betydning i median alder og aldersspredning mellom studiepopulasjonene i GWPCARE3 og GWPCARE4 (klobazam-subgrupper) og Studie 1601, se Tabell 7.

Anfallsfrekvens per 28 dager ved studiestart varierer mellom studiene og mellom behandlingsgruppene. I Studie 1601 er anfallsfrekvensen høyere i fenfluramin-armen enn i placebo-armen. Median (spredning) antall fallanfall per 28 dager var 83 (7-1803) og 85 (4-2943) i fenfluramin-armene og 53 (2-1761) i placebo-armen. Dette kan være tilfeldig siden det er svært stor variasjon i anfallsfrekvens mellom pasientene. Samtidig kan det ikke utelukkes at denne ubalansen kan påvirke effektestimaterne. Dette kan for eksempel indikere at pasientene i fenfluramin-armene i gjennomsnitt har større sykdomsbyrde enn pasientene i placebo-armen.

Spredningen i anfallsfrekvens blant pasientene i de aktuelle behandlingsgruppene er svært stor, fra et fåtall fallanfall per 28 dager hos noen av studiepasientene til flere tusen fallanfall i samme periode hos andre pasienter. Utfordringer med å telle og registrere anfall, og hvordan dette kan påvirke utfallsmålet, er diskutert i kapittel 2.3.3. Heterogeniteten i pasientgruppen når det gjelder anfallsfrekvens kan være med på å forklare at det er stor spredning i effektestimaterne, se kapittel 2.3.3. Variasjonen i anfallsfrekvens ved baseline bidrar også til usikkerhet i estimatet for relativ effekt. Det er imidlertid ingen tydelig systematisk forskjell i favør av enten intervensjon eller komparator.

Når det gjelder tidligere behandling, er det en tendens til at pasientene i Studie 1601 har brukt flere antiepileptika tidligere enn pasientene i klobazam-subgruppene i GWPCARE3 og GWPCARE4. I Studie 1601 hadde pasientene brukt median 7 antiepileptika tidligere, mens median er fra 4,5 til 6 i de ulike behandlingsarmene i klobazam-subgruppene i GWPCARE3 og GWPCARE4. Dette kan bety at pasientene i intervensjonsstudien er mer behandlingsrefraktære enn pasientene i komparatorstudiene, noe som i så fall vil være i favør av komparator. Det kan ikke utelukkes at denne forskjellen mellom studiene kan påvirke estimatet for relativ effekt. I Studie 1601 var det 27 % av pasientene som hadde brukt cannabidiol tidligere (7). I norsk klinisk praksis vil det også være aktuelt at pasienter får fenfluramin etter å ha brukt cannabidiol tidligere. Fagekspertene tror andelen kan være høyere i norsk klinisk praksis enn i studien.

Pasientene fikk samtidig behandling med median 3 antiepileptika i både fenfluramin- og cannabidiolstudiene. I studie 1601 var de hyppigst brukte samtidige antiepileptika valproat (56 %), klobazam (45 %) og lamotrigin (34 %). Legemidlene som gis i studien er de samme som brukes i norsk klinisk praksis, og som er anbefalt i de norske retningslinjene (2), se kapittel 1.4. De medisinske fagekspertene forteller at i norsk klinisk praksis behandles pasientene gjerne med tre legemidler samtidig, og at valproat som regel er basis. I klinisk praksis er det nok derfor en større andel av pasientene som får valproat, og kanskje også klobazam, enn i Studie 1601. I klobazam-subgruppene i GWPCARE3 og GWPCARE4 får alle pasientene klobazam sammen med cannabidiol eller placebo, og de mest brukte samtidige antiepileptika er valproat, levetiracetam, lamotrigin og rufinamid. Dette er de samme antiepileptika som også var mest brukt i Studie 1601, men vi mangler informasjon om andelen pasienter som fikk hver av disse legemidlene. Hvis det var ulik bruk av samtidige antiepileptika mellom fenfluramin- og cannabidiolstudiene kan dette påvirke relativ effekt. Dette er særlig relevant innenfor dette terapiområdet siden noen antiepileptika er enzyminduserere eller -hemmere, og dermed kan påvirke effekten av andre samtidig brukte antiepileptika.

Studiepopulasjonene ser i hovedsak ut til å være representative for aktuell norsk populasjon, selv om det er identifisert noen forskjeller (alder, samtidig brukte antiepileptika). Effektrésultatene fra studiene vurderes å være overførbare til norsk klinisk praksis.

DMPs konklusjon om sammenlignbarhet av pasientkarakteristika

Det er svært stor variasjon i anfallsfrekvens blant studiepasientene, noe forskjell i antall tidligere brukte antiepileptika mellom intervensjons- og komparatorstudiene og mangelfull informasjon om samtidig brukte antiepileptika i klobazam-subgruppene i GPWCARE3 og GPWCARE4. Videre er klobazam-subgruppene i GPWCARE3 og GPWCARE4 ikke stratifisert. Det kan derfor ikke utelukkes at det er skjevheter i pasientkarakteristika som kan ha betydning for relativ effekt. Heterogeniteten som ses blant studiepasientene, er imidlertid vanlig for LGS-pasienter. DMP vurderer at pasientkarakteristika i Studie 1601, GPWCARE3 og GPWCARE4 er sammenlignbare nok til at studiene kan inngå i NMA, men at stor variasjon og mulige skjevheter i pasientkarakteristika gjør at resultatene må tolkes med forsiktighet.

2.3.3 Relativ effekt

Resultatene fra Studie 1601 viste en signifikant større reduksjon i fallanfall med fenfluramin enn med placebo:

- Median prosentvis reduksjon i frekvensen av fallanfall per 28 dager var 26,5 %-poeng i fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn-gruppen og 7,6 %-poeng i placebo-gruppen fra baseline til behandlingsperiodens slutt (14 uker). Estimert forskjell mellom gruppene var - 19,9 %-poeng (95 % KI -31,0 til -8,7 %-poeng; $P = 0,001$) (primært endepunkt).
- Andel pasienter med ≥ 50 % reduksjon fra baseline i frekvensen av fallanfall per 28 dager var 25,3 % i fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn-gruppen og 10,3 % i placebo-gruppen ($p=0,0150$) (sekundært nøkkelpunkt).
- Det var ikke signifikant forskjell i andel pasienter med forbedring på CGI-I-skår vurdert av utprøver ved slutten av behandlingsperioden, 48,8 % i fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn-gruppen og 33,8 % i placebo-gruppen ($p=0,0567$) (sekundært nøkkelpunkt).
- Median prosentvis økning fra baseline i antall dager uten fallanfall var 38,9 % (median 1,4 dager, spredning -10,4 – 20,3) i fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn-gruppen og 13,8 % (median 0,6 dager, spredning -11,3 – 14,7) i placebo-gruppen ($p=0,0293$) (sekundært endepunkt).

Resultatene for studiearmen som fikk den lavere dosen med fenfluramin (0,2 mg/kg/døgn) under vedlikeholdsperioden viste ikke statistisk signifikant forskjell sammenlignet med placebo. Denne dosen ble derfor ikke anbefalt av EMA.

Tabellen under oppsummerer studieresultater og resultatene fra NMA for følgende endepunkt:

- median prosentvis reduksjon i frekvensen av fallanfall
- andel pasienter med ≥ 50 % reduksjon i frekvensen av fallanfall (responderanalyse)

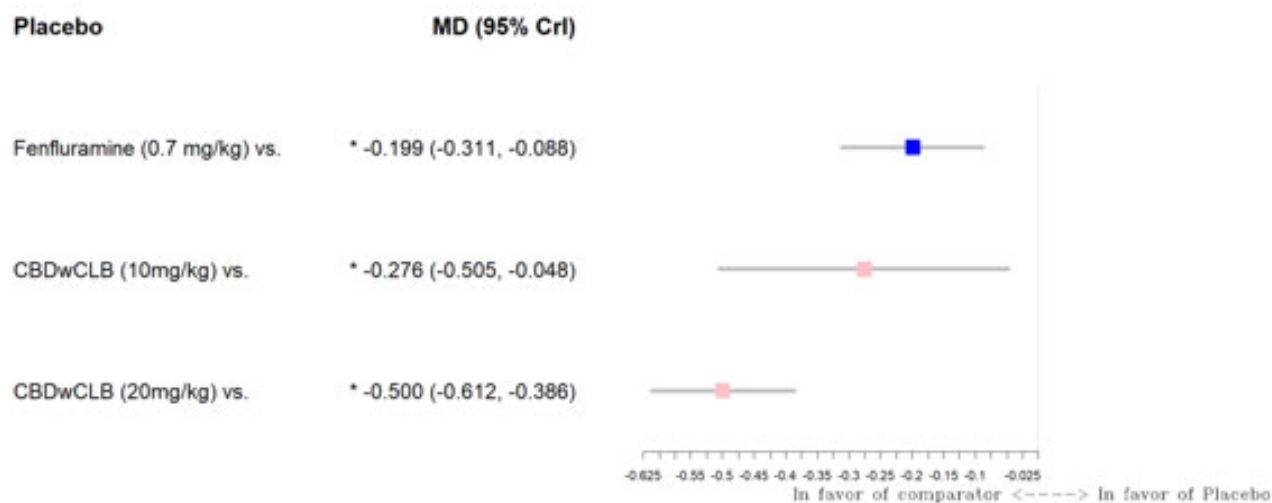
Tabell 8 Studieresultater og resultater fra innsendt NMA

	Fenfluramin Studie 1601 (ITT)		Cannabidiol GWCARE3 (klobazam-subgruppe)			Cannabidiol GWCARE4 (klobazam-subgruppe)	
	Fenfluramin 0,7 mg/kg/d	Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/d	Cannabidiol 10 mg/kg/d	Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/d	Placebo
N	87	87	36	37	37	42	42
Median prosentvis reduksjon i frekvensen av fallanfall							
Studieresultater forskjell vs. placebo	-26,5 %	-7,6 %	-64,3 %	-45,6 %	-22,7 %	-62,4 %	-30,7 %
	-19,9 % (-31,0 %, -8,7 %)		20 mg/kg/d: -53,8 % (-66,8 %, -35,7 %) 10 mg/kg/d: -29,6 % (-49,6 %, -2,4 %)			-45,7 % (-59,6 %, -27,0 %)	
NMA resultater, forskjell vs. placebo	-19,9 % (-31,1 %, -8,8 %)		20 mg/kg/d: -50,0 % (-61,2 %, -38,6 %) 10 mg/kg/d: -27,6 % (-50,5 %, -4,8 %)				
Andel pasienter med ≥ 50 % reduksjon i frekvensen av fallanfall (responderanalyse)							
Studieresultater	26,44 %*	9,20 %*	55,56 %	40,54 %	21,62 %	54,76 %	28,6 %
NMA resultater, RR (95 % KI), forskjell vs. placebo	2,945 (1,454, 6,823)		20 mg/kg/d: 2,170 (1,439, 3,455) 10 mg/kg/d: 1,637 (0,904, 2,936)				

*Basert på antall fallanfall i Studie 1601, uavhengig av om de er bekreftet av ESC (Epilepsy Study Consortium) eller ikke. Avviker fra resultater basert på ESC-bekreftede fallanfall i Knupp et al (4) og EPAR (7).

KI: kredibilitetsintervall, RR: risk ratio

Balansediagram (forest plot) for median prosentvis reduksjon i frekvensen av fallanfall er vist i Figur 2.



CBDwCLB: subgruppe cannabidiol + klobazam. CrI: kredibilitetsintervall. MD: gjennomsnittlig forskjell

Figur 2 Balansediagram for median prosentvis reduksjon i frekvensen av fallanfall (Kilde: innsendt NMA).

Resultatene fra Studie 1601 viste en median prosentvis reduksjon i frekvensen av fallanfall på 26,5 %-poeng med fenfluramin og 7,6 %-poeng med placebo. Ifølge de medisinske fagekspertene er en mereffekt på 20 %-poeng reduksjon i frekvensen av fallanfall for fenfluramin sammenlignet med placebo en betydelig bedring for en pasientgruppe som er så vanskelig å behandle som LGS-pasienter.

Median prosentvis reduksjon i frekvensen av fallanfall var primært endepunkt i alle studiene, og er et klinisk relevant utfallsmål ved LGS. Fallanfall er uforutsigbare og kan medføre at pasienten skader seg, og bidrar til redusert livskvalitet hos både pasienten og omsorgspersoner. I de kliniske studiene er det pasientens omsorgspersoner som registrerer daglig anfallsaktivitet i en elektronisk dagbok. De medisinske fagekspertene påpeker at det kan stilles spørsmål ved hvor lett det er for en omsorgsperson å telle anfall og å definere et anfall som fallanfall når det for noen av studiepasientene er snakk om over tusen anfall per måned, se Tabell 7. DMP mener dette bidrar til usikkerhet i målingen av det primære endepunktet, både for fenfluramin og cannabidiol. Sammen med heterogeniteten i pasientgruppen når det gjelder anfallsfrekvens (se kapittel 2.3.2), kan dette være med på å forklare at det er stor spredning i effektestimatene.

De medisinske fagekspertene forteller at det diskuteres i fagmiljøet hva som er egnede utfallsmål for LGS-pasienter i kliniske studier. Anfallsfrie dager har blitt foreslått som et endepunkt som er lettere å registrere, og som også er klinisk relevant. Økning i antall anfallsfrie dager kan ha større betydning for daglig fungering, og for livskvalitet til både pasienten og omsorgspersoner, enn reduksjon i anfallsfrekvens (10). Det er imidlertid uklart hvor mange ekstra anfallsfrie dager som må til for å gi en meningsfull forbedring i helserelatert livskvalitet. I Studie 1601 ble det vist en statistisk signifikant økning i antall dager uten fallanfall for fenfluramin sammenlignet med placebo, median hhv. 1,4 dager og 0,6 dager i løpet av 14 uker (98 dager). Dette endepunktet er ikke inkludert i NMA.

NMA-resultater for median prosentvis reduksjon i frekvensen av fallanfall viser at fenfluramin og cannabidiol + klobazam har bedre effekt enn placebo, og at cannabidiol + klobazam viser størst forbedring.

UCB har presentert relativ effekt for henholdsvis fenfluramin og cannabidiol + klobazam sammenlignet med placebo, og ikke for fenfluramin sammenlignet med cannabidiol + klobazam. Det er relativ effekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol + klobazam som er relevant for metodevurderingen, og DMP ville foretrukket en slik analyse. DMP har imidlertid ikke etterspurt dette i denne saken siden usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget ikke gir grunnlag for å kvantifisere relativ effekt av fenfluramin vs. cannabidiol + klobazam. DMP vurderer derfor at resultatene slik de er presentert av UCB i innsendt dokumentasjon, herunder balansediagram, er tilstrekkelig i denne saken.

Placeboresponsen er betydelig lavere i Studie 1601 enn i klobazam-subgruppene i GWPCARE3 og GWPCARE4. I placeboarmene er median prosentvis reduksjon i frekvensen av fallanfall -7,6 %-poeng i Studie 1601, mens den er -22,7 %-poeng og -30,7 %-poeng i henholdsvis GWPCARE3 og GWPCARE4 (Tabell 8). Det er flere grunner til å ha begrenset tillit til denne NMA-analysen. Subgruppene i scenarioanalysen var ikke predefinerte. Randomiseringen er også brutt. Fordi det ikke er noen «closed loops», kan vi ikke vurdere om det er konsistens mellom direkte og indirekte evidens, og fordi placeboresponsene varierer så mye, blir vår tillit til de indirekte sammenlikningene mellom fenfluramin og cannabidiol + klobazam vesentlig svekket.

For fenfluramin fant DMP avvik mellom input-data til NMA og publiserte studieresultater. På forespørsel fra DMP forklarer UCB at de har brukt en annen definisjon av fallanfall i NMA-en enn slik fallanfall var definert i primærendepunktet i Studie 1601. For primærendepunktet i studien skulle fallanfall være bekreftet av Epilepsy Study Consortium (ESC), mens i NMA-en har UCB brukt fallanfall uavhengig av om de var bekreftet av ESC eller ikke. UCB har ikke begrunnet hvorfor de har brukt en annen definisjon i NMA-en. For endepunktet ≥ 50 % reduksjon i frekvensen av fallanfall er endringen i favør av fenfluramin siden mereffekten av fenfluramin versus placebo blir større med de dataene UCB bruker i NMA-en, se Tabell 9. Endringen i definisjon påvirker ifølge UCB ikke de andre input-dataene fra Studie 1601 som brukes i NMA-en. I cannabidiol-studiene ble fallanfall bekreftet av ESC (7-9). DMP mener at det er ESC-bekreftede fallanfall fra fenfluramin-studien som skulle vært brukt i NMA-en. Det er mindre risiko for bias hvis fallanfall er bekreftet av uavhengige eksperter, og vi ville unngått en skjevhet i favør av fenfluramin i sammenlikningen med cannabidiol. DMP vurderer at risk ratio for fenfluramin versus placebo i andel respondere er lavere enn det UCB har presentert (Tabell 8). Dette påvirker vurderingen av relativ effekt av fenfluramin versus cannabidiol + klobazam for dette endepunktet. DMP har ikke bedt UCB om å gjøre en ny NMA-analyse basert på ESC-bekreftede fallanfall fra fenfluramin-studien siden dette ikke ville endret metodevurderingens konklusjon om relativ effekt.

Tabell 9 Andel pasienter med ≥ 50 % reduksjon i frekvensen av fallanfall, ved ulike definisjoner

	Andel pasienter med ≥ 50 % reduksjon i frekvensen av fallanfall	
	Fallanfall, uavhengig av om bekreftet av ESC Input-data NMA	Fallanfall, bekreftet av ESC (4, 5)
Fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn	26,44 %	25,3 %
Placebo	9,20 %	10,3 %
Forskjell	17,24 %	15,0 %

ESC: Epilepsy Study Consortium, [The Epilepsy Study Consortium \(TESC\) - The Epilepsy Study Consortium \(epilepsyconsortium.org\)](http://www.epilepsyconsortium.org/)

I innsendt dokumentasjon har UCB fokusert på effekten av fenfluramin på GTK-anfall. I Studie 1601 ble det gjort subgruppeanalyser på anfallstyper, og resultatene viser at fenfluramin virker bedre på GTK-anfall

enn på andre anfallstyper. Det var 46 % (n = 120) av studiepasientene som hadde GTK-anfall. Frekvensen av GTK-anfall ble redusert med 45,7 %-poeng med fenfluramin og økte med 3,7 %-poeng med placebo. Estimert median forskjell var -50,3 %-poeng (95 % KI -76,7 til -23,8 %-poeng, P = 0,001). GTK-anfall medfører ofte sykehusinnleggelse og at pasienten skader seg, og er også en viktig risikofaktor for SUDEP (plutselig død hos personer med epilepsi). De medisinske fagekspertene støtter at reduksjon av GTK-anfall er et viktig utfallsmål. Det er imidlertid ikke mulig å estimere relativ effekt av fenfluramin vs. cannabidiol + klobazam på GTK-anfall siden det mangler data for dette utfallsmålet fra klobazam-subgruppen i GWPCARE3 og GWPCARE4. UCB har likevel gjort en NMA der effekten av fenfluramin på GTK-anfall i Studie 1601 er sammenlignet med effekten av cannabidiol på tonisk-kloniske anfall i ITT-populasjonen fra GWPCARE3 og GWPCARE4. Det er dette resultatet som inngår i den innsendte helseøkonomiske analysen fra UCB. DMP mener denne sammenligningen ikke er gyldig siden det er brukt feil populasjon (ITT-populasjon og ikke klobazam-subgruppe) og feil utfallsmål (tonisk-kloniske anfall og ikke GTK-anfall) for komparator i analysen. På grunn av dette er effekten av komparator underestimert i analysen fra UCB.

Dette betyr at relativ effekt av fenfluramin vs. cannabidiol + klobazam kan vurderes basert på kun ett endepunkt i innsendt NMA: median prosentvis reduksjon i frekvensen av fallanfall (primærendepunktet). At sammenligningsgrunnlaget er så begrenset, er også en viktig svakhet ved dokumentasjonen. Det hadde vært ønskelig å kunne vurdere relativ effekt med støtte i flere endepunkter.

Oppsummert:

Resultatene fra innsendt NMA på primærendepunktet indikerer at fenfluramin kan ha noe dårligere effekt enn cannabidiol + klobazam. Det er imidlertid stor spredning i effektestimaterne, og DMP mener at usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget ikke gjør det mulig å vurdere om det ene legemidlet har bedre effekt enn det andre. Det kan ikke utelukkes at det er skjevheter i pasientkarakteristika som kan ha betydning for relativ effekt. Usikkerheten er blant annet knyttet til følgende:

- Klobazam-subgruppene i GWPCARE3 og GWPCARE4 har få pasienter, mangler statistisk styrke og er ikke stratifiserte.
- Pasientpopulasjonen er heterogen med svært stor variasjon i anfallsfrekvens mellom pasientene.
- Pasientene i Studie 1601 har brukt flere antiepileptika tidligere enn pasientene i klobazam-subgruppene i GWPCARE3 og GWPCARE4.
- Mangelfull informasjon om samtidig brukte antiepileptika i klobazam-subgruppene i GWPCARE3 og GWPCARE4.
- Placeboresponsen er betydelig lavere i Studie 1601 (7,6 %) enn i klobazam-subgruppene i GWPCARE3 (22,7 %) og GWPCARE4 (30,7 %).
- Relevante resultater fra nettverksmetaanalysen er tilgjengelig for kun ett endepunkt (median prosentvis reduksjon i frekvensen av fallanfall)

Basert på klinisk erfaring og tilgjengelige studiedata, forventer de medisinske fagekspertene at fenfluramin vil ha omtrent sammenlignbar effekt som cannabidiol + klobazam. Fagekspertene viser til at i kliniske studier har cannabidiol + klobazam vist lignende effekt hos LGS-pasienter som hos pasienter med Dravet syndrom (DS), mens fenfluramin ser ut til å ha noe dårligere effekt hos LGS-pasienter enn hos DS-pasienter.

DMPs konklusjon om relativ effekt

Innsendt dokumentasjon gir ikke grunnlag for å hevde at fenfluramin har bedre effekt enn cannabidiol + klobazam, slik UCB gjør i innsendt dokumentasjon. Usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget gjør at det ikke er mulig å konkludere med om det ene legemidlet har bedre effekt enn det andre. Basert på resultatene fra NMA kan det ikke utelukkes at effekten av fenfluramin på fallanfall er dårligere enn for cannabidiol + klobazam.

2.3.4 Uønskede medisinske hendelser

De hyppigst rapporterte bivirkningene ved behandling av LGS med fenfluramin er redusert appetitt (27,8 %), fatigue (18,8 %), øvre luftveisinfeksjon (15,9 %), somnolens (13,6 %), diaré (11,9 %) og oppkast (10,8 %) (11). Det var det 5 (5,7 %) pasienter i fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn-gruppen som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger i Studie 1601.

Fenfluramin er et gammelt virkestoff som ble godkjent i Europa på 1960-tallet som et appetittdependerende legemiddel til behandling av fedme hos voksne (5). Doseringen av fenfluramin ved denne indikasjonen var 60 – 120 mg/dag. Legemidlet var i utstrakt klinisk bruk i rundt 30 år, men ble trukket fra det globale markedet i 1997 på grunn av risiko for hjerteklaffsykdom og pulmonal arteriell hypertensjon. Maksimal dosering av fenfluramin ved behandling av LGS (26 mg/døgn) er vesentlig lavere enn doseringen som ble brukt til å behandle fedme (60 – 120 mg/dag). Hos pasienter med Dravet syndrom eller LGS var det ingen pasienter som utviklet hjerteklaffsykdom eller pulmonal arteriell hypertensjon i de placebokontrollerte eller åpne forlengelsesstudiene av fenfluramin med eksponering i inntil 3 år. EMA påpeker imidlertid at selv om tilgjengelige data ikke indikerer kardiovaskulær toksisitet av fenfluramin ved LGS, så er antall pasienter behandlet og behandlingsvarighet ikke tilstrekkelig til å fastslå om fenfluramin øker denne risikoen også ved bruk til behandling av LGS. Ifølge preparatomtalen skal det derfor foretas hjerterovervåkning ved hjelp av ekkokardiografi av pasienten før behandlingsstart, hver 6. måned de første 2 årene, og deretter årlig (11).

Fenfluramin må forskrives og utleveres i henhold til Finteplaprogrammet for begrenset tilgang (11). Dette programmet har blitt etablert for å:

- 1) hindre ikke-godkjent bruk til vektreduksjon hos overvektige pasienter, og
- 2) bekrefte at forskrivende leger har blitt informert om behovet for regelmessig hjerterovervåkning hos pasienter som tar fenfluramin.

UCB har belyst sikkerhet av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol i den innsendte NMAen. Det er ITT-populasjonen fra GW CARE3 og GW CARE4 som inngår i analysen, og ikke klobazam-subgruppen. Følgende endepunkter for sikkerhet er undersøkt: avslutning av behandling på grunn av bivirkninger, status epilepticus, somnolens, nedsatt appetitt, vekttap og alvorlige bivirkninger. Resultatene viser overlappende spredningsintervall for alle disse endepunktene. Sammenlignet med hverandre er det imidlertid en tendens til at cannabidiol gir mer somnolens og at fenfluramin gir mer vekttap.

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til fenfluramin er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk som er mest relevant.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

Fenfluramin og cannabidiol har ulik bivirkningsprofil, men overordnet ser hyppighet og alvorlighetsgrad av bivirkningene ut til å være på omtrent tilsvarende nivå. Cannabidiol kan gi forhøyede nivå av leverenzymmer. Hos pasienter som tar fenfluramin er det behov for regelmessig hjerteovervåkning.

3 Økonomisk analyse

UCB har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner fenfluramin med cannabidiol + klobazam hos pasienter med LGS. I innsendt analyse har UCB lagt til grunn mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol + klobazam i reduksjon av GTK-anfall basert på NMA.

DMP vurderer at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol + klobazam (se kapittel 2.3.3). Dette er basert på tilgjengelige studiedata og innspill fra medisinske fageksperter. DMP har derfor ikke vurdert innsendt kostnad per QALY-analyse fra UCB.

DMP presenterer i stedet en sammenligning av legemiddelkostnader for fenfluramin og cannabidiol. Øvrige kostnader for behandling og oppfølging er ikke tatt med, men antas å være omtrent like mellom disse legemiddelbehandlingene.

Legemiddelkostnader

Legemiddelprisene er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.). Kostnadene for fenfluramin og cannabidiol som brukes i kostnadssammenligningen er vist i tabellen under.

Tabell 10 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator. Priser med maksimal AUP uten mva.

Legemiddel	Legemiddelform og pakningsstørrelse	Styrke	Pris (NOK) pr pakning, maks AUP med mva.
Fenfluramin	Mikstur, 120 ml	2,2 mg/ml	69 749,90
Fenfluramin	Mikstur, 360 ml	2,2 mg/ml	23 290,00
Cannabidiol	Mikstur, 100 ml	100 mg/ml	15 544,90

Dosering fenfluramin

Anbefalt dosering i preparatomtalen er 0,7 mg/kg/døgn etter opptitrering, maksimalt 26 mg/døgn (11), og det antas at fenfluramin vil doseres i henhold til preparatomtalen i norsk klinisk praksis. Det er denne fenfluramin-doseringen som ligger til grunn for estimering av relativ effekt i innsendt NMA, se kapittel 2.3.3.

I den innsendte helseøkonomiske analysen har UCB brukt en lavere fenfluramin-dose for å beregne legemiddelkostnaden; 0,5 mg/kg/døgn. DMP mener at dette er problematisk siden det kan bety at legemiddelkostnaden for fenfluramin er underestimert i analysen, eller at effekten av fenfluramin er overestimert. UCB begrunner valget av 0,5 mg/kg/døgn med at de forventer at dosering i klinisk praksis vil være i tråd med doseringen som ble observert i OLE-studien (6). I denne studien fikk pasientene 0,2 mg/kg/døgn fenfluramin i en måned, og deretter ble doseringen individuelt tilpasset. Ved median behandlingsvarighet 364 dager, var det 6 (2,4 %) pasienter som fikk $\leq 0,2$ mg/kg/døgn, 67 (27,1 %) pasienter som fikk $>0,2$ - $<0,3$ mg/kg/døgn, 113 (45,7 %) pasienter som fikk 0,3-0,5 mg/kg/døgn og 60 (24,3 %) pasienter som fikk $>0,5$ -0,7 mg/kg/døgn. OLE-studien har ingen kontrollgruppe, så relativ effekt av fenfluramin kan ikke vurderes basert på disse dataene.

Det er viktig at det er samsvar mellom dosering som ligger til grunn for å estimere relativ effekt og dosering som brukes til å beregne kostnader. Dette ivaretar intern validitet. DMP bruker derfor anbefalt dosering i preparatomtalen (0,7 mg/kg/døgn, maksimalt 26 mg/døgn) for å beregne legemiddelkostnaden for fenfluramin. De medisinske fagekspertene støtter dette, men forteller at de ofte erfarer at det er brukt høyere doser i de kliniske studiene enn det som senere blir brukt i klinisk praksis. I klinisk praksis blir behandlingen trappet opp saktere, og pasienten blir fulgt nøye opp med tanke på effekt og bivirkninger. Det er sjelden at maksimal anbefalt dosering brukes i vedlikeholdsbehandling. Dette er for eksempel erfaringen med cannabidiol.

Dosering cannabidiol

Anbefalt vedlikeholdsdosering ifølge preparatomtalen er 10 mg/kg/døgn (12). På bakgrunn av individuell klinisk respons og tolerabilitet kan dosen økes opptil en anbefalt maksimaldose på 20 mg/kg/døgn. I innsendt NMA er relativ effekt estimert for henholdsvis 10 mg/kg/døgn og 20 mg/kg/døgn, se kapittel 2.3.3.

Medisinske fagekspertene forteller at i klinisk praksis doseres cannabidiol opp til 10 – 12 mg/kg/døgn (gjennomsnitt), sjelden over 10 mg/kg/døgn. Dette gjelder for både barn og voksne med LGS. Erfaringen er at økt dose gir liten forskjell i effekt, men mye mer bivirkninger. Diaré er en vanlig bivirkning, og dette kan redusere opptaket av cannabidiol fra tarmen til blodet, et opptak som allerede i utgangspunktet er lavt. Fagekspertene er likevel kjent med at det finnes noen barn med LGS som får 15 – 20 mg/kg/døgn cannabidiol i norsk klinisk praksis. Pasientene får informasjon om å ta cannabidiol sammen med fettrik mat for å øke opptaket og for å gi et jevnt opptak og dermed en jevnere serumkonsentrasjon og effekt av legemidlet (13, 14).

I den innsendte helseøkonomiske analysen har UCB brukt 16 mg/kg/døgn cannabidiol for å beregne legemiddelkostnaden. UCB viser til at cannabidiol er innført nokså nylig i Norge (februar 2022), og at nåværende praksis med at pasientene i hovedsak får vedlikeholdsdose 10 mg/kg/døgn kan endres over tid. UCB viser til erfaringer fra andre land, som har brukt cannabidiol i behandlingen av LGS i en lengre periode. Avtagende effekt av cannabidiol over tid kan gjøre at gjennomsnittlig dosering øker på sikt.

DMP bruker dosering 10 mg/kg/døgn for å beregne legemiddelkostnaden for cannabidiol. Dette er i tråd med anbefalt vedlikeholdsdosering i preparatomtalen, og innspill fra medisinske fagekspertene. I tillegg undersøkes doseringene 12 mg/kg/døgn og 15 mg/kg/døgn i kostnadssammenligningen siden noen norske pasienter står på høyere dose enn 10 mg/kg/døgn i dag, og siden det ikke er kjent hva som vil bli gjennomsnittlig dosering cannabidiol ved LGS på sikt i norsk klinisk praksis.

Aldersfordeling og kroppsvekt

Doseringsanbefalinger for både fenfluramin og cannabidiol er basert på pasientens kroppsvekt. Beregning av legemiddelkostnadene er derfor avhengig av antagelser om pasientvekt og fordelingen av pasientpopulasjonen per aldersgruppe.

UCB har lagt til grunn aldersfordelingen i Studie 1601, se Tabell 11. Studie 1601 inkluderte pasienter i alderen 2 – 35 år, og median alder i studiepopulasjonen er 13 år. De medisinske fagekspertene kommenterer at alder i studiepopulasjonen er lav, og at det i klinisk praksis vil være en større andel voksne som er aktuelle for behandling med fenfluramin, også pasienter over 35 år. Diagnostisering av LGS og utprøving av ulike behandlinger tar tid, så behandlingsstart med fenfluramin så tidlig som ved 2-årsalder er derfor ikke sannsynlig.

Hvis andelen voksne, som er aktuelle for behandling med fenfluramin eller cannabidiol, er høyere i norsk LGS-populasjon enn i Studie 1601, vil dette ha størst betydning for cannabidiol-kostnaden.

Gjennomsnittskostnaden vil øke for begge legemidlene, men mest for cannabidiol. Maks. anbefalt dose fenfluramin er 26 mg per døgn, og pasientene vil nå maks. anbefalt dose ved kroppsvekt 37 kg, det vil si i 12-13 årsalder. For cannabidiol er doseringen basert på kroppsvekt i alle aldersgrupper, og det er ikke et tilsvarende «doseringstak».

I mangel på data om aldersfordeling i norsk LGS-populasjon, legger DMP til grunn aldersfordelingen i Studie 1601, slik UCB har gjort.

Tabell 11 Aldersfordeling i Studie 1601 (fenfluramin)

Aldersgruppe	Andel
2-5 år	14,4 %
6-11 år	27,4 %
12-17 år	29,3 %
>18 år	28,9 %

DMP har satt kroppsvekt til 80 kg for pasienter over 18 år og brukt kroppsvekt i forhold til alder for norske jenter og gutter for pasienter under 18 år (15, 16). Dette er de samme forutsetningene som ble lagt til grunn i metodevurderingen av fenfluramin ved Dravet syndrom, ID2019_111 (17).

Kostnadssammenligning

Oppsummert er følgende forutsetninger lagt til grunn i kostnadssammenligningen:

- Legemiddelkostnadene er basert på maksimal AUP uten mva.
- Dosering fenfluramin: 0,7 mg/kg/døgn, maksimalt 26 mg/døgn
- Dosering cannabidiol. Følgende doseringer er undersøkt:
 - 10 mg/kg/døgn – de medisinske fagekspertene forteller at det sjelden brukes høyere doser enn dette i norsk klinisk praksis grunnet behandlingsrelaterte bivirkninger.
 - 12 mg/kg/døgn
 - 15 mg/kg/døgn
- Aldersfordeling som i Studie 1601
- Kroppsvekt:
 - under 18 år: kroppsvekt i forhold til alder for norske jenter og gutter
 - over 18 år: 80 kg

Resultatene er vist i tabellen under.

Tabell 12 Legemiddelkostnad per år (maks AUP eks. mva.)

	Årlig legemiddelkostnad (NOK)	Årlig merkostnad fenfluramin (NOK)
Fenfluramin	565 574	
Cannabidiol 10 mg/kg/døgn	215 466	+ 350 108
Cannabidiol 12 mg/kg/døgn	258 560	+ 307 014
Cannabidiol 15 mg/kg/døgn	323 199	+ 242 375

De beregnede legemiddelkostnadene og kostnadssammenligningen er svært avhengig av antagelser om pasientvekt og fordelingen av pasientpopulasjonen per aldersgruppe. Disse forholdene kan variere over tid i den norske populasjonen. Dette bidrar til usikkerhet i kostnadssammenligningen.

Resultatene er basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

DMP vurderer at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol + klobazam. Basert på NMA-resultatene kan det heller ikke utelukkes at fenfluramin har en noe dårligere effekt i å redusere anfallsfrekvens enn cannabidiol + klobazam. Legemiddelkostnaden for fenfluramin kan derfor ikke være høyere enn for cannabidiol hvis prioriteringskriteriene skal være oppfylt.

4 Budsjett

Medisinske fageksperter anslår at 8 – 10 nye pasienter får diagnosen LGS hvert år, og at det totalt er 200 - 300 pasienter med LGS i Norge. Dette er samme anslag som i metodevurderingen av cannabidiol ved LGS, ID2018_081 (1).

Fagekspertene anslår videre at minst halvparten av pasientene kan antas å ville forsøke fenfluramin. Tilnærmet alle barna, men færre av de voksne siden de gjerne har en mer stabil sykdom. Erfaringen etter innføringen av cannabidiol, er at færre har startet med denne behandlingen enn det som ble spådd på forhånd.

Basert på innspillene fra fagekspertene estimerer DMP at 100 – 150 LGS-pasienter er aktuelle for behandling med fenfluramin på sikt.

Gitt at legemiddelkostnaden for fenfluramin er lik eller lavere enn for cannabidiol, og at pasientene får fenfluramin i stedet for cannabidiol, vil det ikke bli budsjettkonsekvenser av betydning ved en eventuell innføring av fenfluramin ved LGS.

I klinisk praksis kan det tenkes at pasienter vil bytte behandling mellom fenfluramin og cannabidiol. Epilepsi ved LGS er vanskelig å behandle, og de medisinske fagekspertene forteller at det er vanlig å bytte mellom ulike legemidler over tid. Effekten kan gjerne vare noen måneder før behandlingen igjen må endres. Ulik virkningsmekanisme for fenfluramin og cannabidiol tilsier at det kan være aktuelt for pasienter å bytte fra det ene legemidlet til det andre. Hvis en eventuell innføring av fenfluramin fører til en økning i den totale behandlingstiden på fenfluramin og cannabidiol til sammen hos norske pasienter, vil dette øke sykehusenes legemiddelbudsjett. Det er imidlertid vanskelig å estimere omfanget av dette.

Referanser

1. Statens Legemiddelverk. ID2018_081 Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre. 2021 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_081_Cannabidion_Epidyolex_Adjuvant%20kombinasjonsbehandling%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20versjon.pdf].
2. Spesialsykehuset for epilepsi (SSE); Oslo universitetssykehus; Helsedirektoratet. Kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi 2019 [Available from: <https://epilepsibehandling.no/index.php?action=chapter&item=9AUr2zrE>].
3. Nye Metoder. ID2018_081 Cannabidiol (Epidyolex) 17.01.2022 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/cannabidiol-epidyolex>].
4. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan JE, Nickels KC, Lagae L, et al. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2022;79(6):554-64.
5. Det Europeiske Legemiddelbyrået. Fintepla - EPAR - Public Assessment Report 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/fintepla-h-c-3933-ii-0012-epar-assessment-report_en.pdf].
6. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan J, Nickels KC, Lagae L, et al. Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open - label extension study. Epilepsia. 2023;64(1):139-51.
7. Det Europeiske Legemiddelbyrået. Epidyolex - EPAR - Public Assessment Report 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf].
8. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. New England Journal of Medicine. 2018;378(20):1888-97.
9. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet. 2018;391(10125):1085-96.
10. Auvin S, Nortvedt C, Fuller DS, Sahebkar F. Seizure - free days as a novel outcome in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Post hoc analysis of patients receiving cannabidiol in two randomized controlled trials. Epilepsia. 2023;64(7):1812-20.
11. Det Europeiske Legemiddelbyrået. Preparatomtale Fintepla [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_no.pdf].
12. Det Europeiske Legemiddelbyrået. Preparatomtale Epidyolex [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_no.pdf].

13. Spesialsykehus for epilepsi (SSE); Oslo universitetssykehus. Informasjon om cannabidiol - et legemiddel mot epilepsi. For helsepersonell [Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/145493>].
14. Spesialsykehus for epilepsi (SSE); Oslo universitetssykehus. Informasjon om cannabidiol - et legemiddel mot epilepsi. For pasienter og pårørende [Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/145501>].
15. nettdoktor.no. Tabell over jenters høyde og vekt i forhold til alder [Available from: <https://www.nettdoktor.no/helseraad/fakta/jenterveksttabell.php>].
16. nettdoktor.no. Tabell over gutters høyde og vekt i forhold til alder [Available from: <https://www.nettdoktor.no/helseraad/fakta/gutterveksttabell.php>].
17. Statens legemiddelverk. Metodevurdering av enkeltlegemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. Fenfluramin (Fintepla). ID2019_111. Behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år. 2023 [Available from: https://www.nyemetoder.no/48f200/contentassets/632a40fda25e413f87738de666799af5/id2019_111_fenfluramin_fintepla_epileptiske-anfall-med-dravet-syndrom-subgruppe-oppdaterert---hurtig-metodevurdering---kun-offentlig-versjon.pdf].

Appendiks 1: Litteratursøk

Bakgrunn/formål

Formålet var å gjøre et systematisk litteratursøk (SLR) på klinisk effekt av fenfluramin og andre behandlinger for Lennox-Gastaut syndrom (LGS). Resultatet fra SLR danner grunnlag for en nettverksmetaanalyse (NMA) som sammenligner behandlingsalternativer ved LGS. SLR og NMA ble utført til bruk i metodevurderinger (HTA) av fenfluramin.

Kilder

Litteratursøket ble utført 5. oktober 2022. Det ble søkt i databaser, konferanser, studieregister og HTA-organisasjoner, supplert med manuelle søk i referanselister, kongresser og retningslinjer. Se Tabell 13.

Tabell 13 Kilder litteratursøk

Source	
Electronic databases	MEDLINE and MEDLINE In-process (via Ovid) EBM Reviews: Cochrane Central Register of Controlled Trials (via Ovid) EBM Reviews: Health Technology Assessments (via Ovid) EBM Reviews: Cochrane Database of Systematic Reviews (via Ovid) HTA Database of the INAHTA** (https://www.inahta.org/) National Institute of Health Research HTA (https://www.nihr.ac.uk/) EBM Reviews: DARE* (via Ovid)
Conferences	All conferences indexed via Embase in the last 3 years (2020–October 2022)
Trial registries	National Institutes of Health ClinicalTrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov/) was screened to review for upcoming trials for treatments of interest.
Other sources	Hand search of the bibliography list of relevant SLRs/meta-analyses identified by the database searches (2020–October 2022) Hand search of the proceedings of the last two editions of up to 6 congresses not (yet) indexed via Embase (e.g., American Epilepsy Society, The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research, International League Against Epilepsy, European Epilepsy Congress) Hand search of relevant guidelines, including but not limited to the European Medicines Agency International HTA Database (database.inahta.org)*
HTAs	The websites of the following HTA agencies were reviewed for recent appraisals in LGS (and similar indications, e.g., Dravet syndrome) to cross-check literature and information against the proposed SLRs: UK: National Institute for Health and Care Excellence Scotland: Scottish Medicines Consortium Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Australia: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care & Federal Joint Committee US: Institute for Clinical and Economic Review <u>France</u> : Haute Autorité de santé <u>Wales</u> : All Wales Therapeutics and Toxicology Centre

* DARE was discontinued in 2015 and only the archived versions is available.

** The INAHTA HTA database was searched using the search interface on <https://database.inahta.org/>

Abbreviations: DARE, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness; EBM, Evidence-Based Medicine; HTA, health technology assessment; INAHTA, International Network of Agencies for Health Technology Assessment; LGS, Lennox-Gastaut syndrome; SLR, systematic literature review; UK, United Kingdom; US, United States

Søkestrategi og -streng er godt dokumentert.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier (PICOS)

Tabellen under viser inklusjons- og eksklusjonskriterier som ble brukt i seleksjon av relevante studier.

Tabell 14 Inklusjons- og eksklusjonskriterier (Kilde: UCB)

Included		Exclusion
Population		
Children and/or adults with LGS		Other epilepsy types or syndromes including epileptic symptoms
Intervention		
- Pharmacological interventions including, but not limited to: - Fenfluramine (FINTEPLA®) - Cannabidiol - Sodium valproate - Lamotrigine - Rufinamide - Topiramate - Felbamate - Clobazam - Levetiracetam - Ketogenic diet - Vagus nerve stimulation Interventions may be given in addition to established clinical management. Interventions may also be given as monotherapy or in combination with each other.		
Comparators		
No restriction on comparator applied		None
Outcomes		
- Seizure frequency (overall and by seizure type [e.g., drop attacks]) - Response rate (overall and by seizure type) - Seizure severity - Behavioral impact - Incidence of status epilepticus - Mortality - AEs - Any TEAEs - Any SAEs - Any grade 3/4 AEs - AEs of special interest (i.e., somnolence, lethargy, status epilepticus, decreased weight, decreased appetite, psychiatric AE) - Treatment discontinuation or patient withdrawals		Studies not reporting on outcomes of interest
Study design		
- RCTs, including crossover within RCT and randomised dose finding and formulation studies with either a control or active control arm) - Open-label extension or follow-up of RCT* - Non-randomised controlled trials* - Single-arm clinical trials* - Systematic reviews/meta-analyses of RCTs or non-randomised studies		- RWE studies - Non-systematic reviews - In vitro studies - Studies in animals - Comments - Letters - Editorials - Case reports - Case series
Date		
Database search: no restriction		
Conference abstracts: 2020-October 2022		
Language		
No restriction**		
Other		
None		

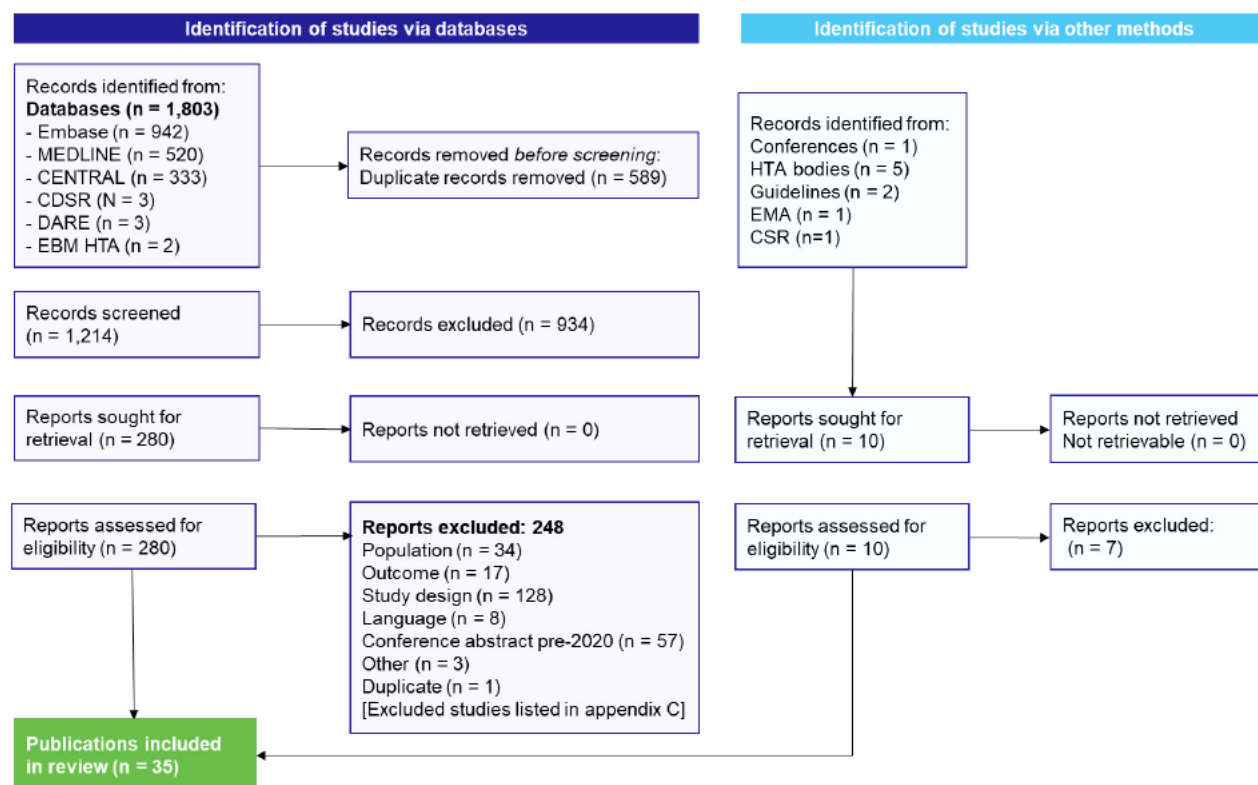
*A hierarchical screening approach was employed whereby available RCTs from the literature search were screened for inclusion first. Following completion of full-text screening and review of available evidence, a pragmatic decision was made to include only RCT evidence for the SLR. This is because RCTs are considered the most robust type of study design for producing an unbiased estimate of the intervention effects. Long-term open-label extension studies were not included for data extraction as they were not considered relevant for the NMA due to potential biases.

**Potentially relevant non-English articles were intended to be flagged for UCB for consideration for local markets but were not meant to be processed further as part of the global SLR activities. However, no relevant non-English articles

Seleksjon av studier

Titler/abstrakt og fulltekstartikler fra litteratursøket ble vurdert opp mot kriteriene for inklusjon og eksklusjon av to personer uavhengig av hverandre. Seleksjonsprosessen er vist i PRISMA flytskjema.

Tabell 15 PRISMA flytskjema (Kilde: UCB)



Inkluderte studier

Til sammen 16 RCT-er ble inkludert. Ekskluderte studier er listet opp med begrunnelse for eksklusjon. Søket omfattet flere komparatorer enn det som er relevant for denne metodevurderingen. Av de inkluderte studiene er fenfluramin-studien Studie 1601 (Knupp 2022) og cannabidiol-studiene GWPCARE3 (Devinsky 2018) og GWPCARE4 (Thiele 2018) relevante for metodevurderingen.

Datauttrekk

Et dataekstraksjonsskjema ble brukt for å hente ut data om kjennetegn ved studiene, pasientene og behandlingene, samt utfallsmål på effekt, sikkerhet og livskvalitet (se Tabell 14). Dataekstraksjon ble gjennomført av én person og deretter sjekket av en annen. Uenighet ble løst ved diskusjon.

Kvalitetsvurdering

En risk-of-bias analyse ble utført for de 16 inkluderte RCT-ene ved bruk av Cochrane Risk of Bias Assessment (RoB) Tool 2.0. De tre studiene som er relevante for metodevurderingen (Studie 1601, GWPCARE3 og GWPCARE4) ble vurdert å ha lav risiko for bias.

DMPs vurdering

Litteratursøket er eldre enn 6 måneder og burde vært oppdatert. DMP vurderer at relevante studier for fenfluramin og cannabidiol er identifisert og har ikke etterspurt oppdatering. PICO er relevant for metodevurderingen.

Vedlegg 1: Kommentarer fra DMP til vedlegg fra UCB (vedlegg 2)

Vedlegget fra UCB (Vedlegg 2) inneholder påstander om DMPs arbeid som DMP ikke kjenner seg igjen i, og tar avstand fra.

DMP viser til forordet i rapporten som beskriver ansvar og roller til ulike aktører i systemet Nye metoder. DMP sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten.

I denne rapporten har DMP belyst prioriteringskriteriene for fenfluramin til behandling av epileptiske anfall ved LGS. DMP har vurdert det innsendte datagrunnlaget fra UCB og fått innspill fra medisinske fageksperter. Vurderingen av relativ effekt av fenfluramin versus komparator (cannabidiol + klobazam) er det mest sentrale i utredningen. DMP vurderer at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol + klobazam, og presenterer derfor en sammenligning av legemiddelkostnader for fenfluramin og cannabidiol.

UCB uttrykker at de ikke er enige i de forutsetningene DMP har lagt til grunn i kostnadssammenligningene, bl.a. om dosering av legemidlene og aldersfordeling i pasientgruppen, og at de ønsker seg andre analyser enn det DMP har gjort. Faglig uenighet mellom produsent og DMP er ikke uvanlig. DMP har vurdert de momentene som UCB påpeker, men fastholder de faglige vurderingene som er gjort i rapporten. Forutsetningene er allerede beskrevet og begrunnet i rapporten (se kapittel 3), og hovedpunktene gjentas her:

Dosering: DMP beregner kostnadene med en fenfluramin-dosering på 0,7 mg/kg/døgn (maksimalt 26 mg/døgn) og en cannabidiol-dosering på 10 mg/kg/døgn. Dette er i tråd med:

- 1) Doseringene som ligger til grunn for estimering av relativ effekt i innsendt NMA. Det er viktig at det er samsvar mellom dosering som ligger til grunn for å estimere relativ effekt og dosering som brukes til å beregne kostnader. UCB ønsker å bruke en lavere fenfluramin-dosering i kostnadssammenligningen, men DMP mener at dette er problematisk siden vi ikke har dokumentasjon på effekten av fenfluramin ved lavere dosering. Resultatene fra NMA-en, og grunnlaget for kostnadssammenligningen, vil dermed ikke lenger være gyldig.
- 2) Anbefalt vedlikeholdsdosering i preparatomtalene. I preparatomtalen for fenfluramin er 0,7 mg/kg/døgn (maksimalt 26 mg/døgn) anbefalt vedlikeholdsdose ved LGS, og bruk av lavere doser enn dette i vedlikeholdsbehandling er ikke omtalt.
- 3) Innspill fra medisinske fageksperter om dosering i klinisk praksis

Aldersfordeling: I innsendt dokumentasjon la UCB til grunn aldersfordelingen i Studie 1601. I mangel på data om aldersfordeling i norsk LGS-populasjon, bruker også DMP denne aldersfordelingen. De medisinske fagekspertene kommenterer at alder i studiepopulasjonen er lav, og at det i klinisk praksis vil være en større andel voksne som er aktuelle for behandling med fenfluramin. DMP skriver derfor i rapporten at hvis andelen voksne, som er aktuelle for behandling med fenfluramin eller cannabidiol, er høyere i norsk LGS-populasjon enn i Studie 1601, vil dette ha betydning for kostnadssammenligningen.

Gjennomsnittskostnaden vil øke for begge legemidlene, men mest for cannabidiol. Disse opplysningene inngår altså i beslutningsgrunnlaget. DMP mener det ikke vil være riktig å ta utgangspunkt i SSB sin befolkningsstatistikk, slik UCB gjør i vedlegget. For det første har LGS-pasienter forkortet levetid, og for det andre anslår fagekspertene at tilnærmet alle barna med LGS, men færre av de voksne kan antas å ville forsøke fenfluramin.

Scenarioanalyser: DMP har sammenlignet årlig legemiddelkostnad for fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn (maksimalt 26 mg/døgn) og cannabidiol 10 mg/kg/døgn. I tillegg er kostnadene ved en cannabidiol-dosering på 12 mg/kg/døgn og 15 mg/kg/døgn belyst. DMP vurderer at disse analysene er tilstrekkelig, gitt de dataene som foreligger.

Metodevurderingen er etter DMPs syn i tråd med vårt samfunnsoppdrag og vår rolle i Nye metoder.

Det er ikke vanlig praksis at DMP ser seg nødt til å svare ut påstander og uenigheter i et eget notat i forbindelse med vedlegget fra produsenten. Faglig uenighet belyses og oppklares som regel tilstrekkelig i selve metodevurderingen. DMP mener det inntrufne er uheldig, da det skaper unødig ressursbruk og ikke minst tidsbruk, og dermed forsinkelser i en eventuell tilgang til legemiddelet for pasientene. DMP ønsker ikke en slik praksis, men heller et fokus på godt samarbeide og rask tilgang for pasientene.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

UCB takker for muligheten til å gi en tilbakemelding på DMP sin metodevurdering (ID2022_068).

Vi ønsker å påpeke tre forhold til DMP sin faglige vurdering, som enten er ukorrekt håndtert, eller som ikke er mulig å etterprøve. Dette gjelder sammenligning av doseringsmulighetene mellom fenfluramin og cannabidiol (+ klobazam), aldersfordeling i pasientpopulasjon og prisberegningene. Disse forholdene har en vesentlig innvirkning på det faglige grunnlaget i rapporten, og dermed konklusjonene til DMP.

1) Ulik doseringsberegning

I DMP sin analyse håndteres dosering av fenfluramin og cannabidiol (+ klobazam) ulikt. I DMP sine beregninger benyttes maksimaldose for fenfluramin, hentet fra SPC, mens for cannabidiol (+ klobazam) benyttes evidens fra det kliniske miljøet i Norge. Dersom DMP benytter maksimaldose i sammenligningene, så må dette gjelde for begge metodene. For fenfluramin er maksimaldose 0,7 mg/kg/dag, maksimalt 26 mg/dag. For cannabidiol (+ klobazam) er maksimaldose 20 mg/kg/dag, uten noen begrensning basert på vekt. Denne tilnærmingen innebærer at for en voksen pasient (80 kg), så må det administreres 26 mg fenfluramin pr dag, sammenlignet med 1 600 mg cannabidiol (+ klobazam).

Dersom DMP benytter klinisk evidens for å bestemme doseringen som inngår i beregningene, så må også dette gjøres for begge metodene. For fenfluramin i den åpne forlengelsesstudien (OLE) av 1601-studien, ble det beregnet en gjennomsnittlig daglig dose i studiepopulasjonen på 0,413 mg/kg (data on file). I studien til Knupp og kolleger, 2023, fremkommer doseringsområdet 0,3 – 0,5 mg/kg/dag.

Videre blir funnene i OLE-studien bekreftet fra amerikansk klinisk praksis basert på oppgjørdata for LGS-pasienter behandlet med fenfluramin i perioden 2020-2023. I dette arbeidet finner man en median daglig vedlikeholdsdosering på [redacted] mg/kg/dag hos barn (n=608) og [redacted] mg/kg/dag blant voksne (n=328)⁵. Til sammenligning antar DMP en median daglig vedlikeholdsdose på 0,7 mg/kg/dag hos barn.



2) Feil i pasientpopulasjonen

I rapporten påpeker DMP at aldersfordelingen i populasjonen har innvirkning på behandlingskostnaden. Dette er korrekt, da alder gjerne henger sammen med vekt. Tilstanden debuterer i 1 – 8 års alder, med en topp rundt 3 – 5 år (Lund og kolleger, 2011). Ved bruk av maksimaldose når LGS-pasienter maksimal daglig dose for fenfluramin, på 26 mg, i 12 års alderen. Alle LGS-pasienter som både er eldre og tyngre vil ha

⁵ Publiseringsprosess er pågående, og dataene er derfor underlagt embargo. UCB ber derfor om at disse sladdes ved publisering av vårt innspill.

samme dose av fenfluramin. For cannabidiol (+ klobazam) vil det være en økning på 116 % fra de er 12 år til de når en antatt voksenvekt på 80 kg ved 18 år.

SSB sin befolkningsstatistikk viser at aldersgruppen 5-12 år utgjør 9% av befolkningen. I beregningene til DMP utgjør pasientgruppen under 12 år 41,8% av pasientpopulasjonen. En skjevhet på 400% i beregnet pasientpopulasjon i forhold til den generelle populasjonen i Norge, antyder en vesentlig feil i beregningene til DMP i favør av cannabidiol (+ klobazam) i forhold til fenfluramin.

3) Prisberegning

En avgjørelse i Beslutningsforum knyttet til norske LGS-pasienters tilgang til fenfluramin vil i stor grad baseres på en kostnadssammenligning med cannabidiol (+ klobazam). Det er derfor viktig at både Sykehusinnkjøp, når de skal utforme prisnotatet, og Beslutningsforum får mest mulig korrekt og balansert fremstilling av sakens fakta. Ingen parter, og spesielt ikke norske pasienter, vil være tjent med at en kostnadseffektiv behandling ikke blir innført. En metodevurdering som hovedsakelig er utformet for å være et verktøy i prisforhandlinger, er ikke forenlig med DMP sitt samfunnsoppdrag og rolle i Nye Metoder. DMP skriver selv at «*De beregnede legemiddelkostnadene og kostnadssammenligningen er svært avhengig av antagelser om pasientvekt og fordelingen av pasientpopulasjonen per aldersgruppe.*» For å gi en mer balansert fremstilling bør DMP presentere ulike scenarioanalyser, som hensyntar ovenstående innspill.

DMP henviser til sin egen metodevurdering av fenfluramin for Dravets syndrom. UCB vil også henvise til Nye Metoders håndtering av den samme saken, og minne om at den første beslutningen var basert på prisanbefalinger som ble gitt på feil premisser.

Referanser:

Knupp, K. G., Scheffer, I. E., Ceulemans, B., Sullivan, J., Nickels, K. C., Lagae, L., Guerrini, R., Zuberi, S. M., Nabbout, R., Riney, K., Agarwal, A., Lock, M., Dai, D., Farfel, G. M., Galer, B. S., Gammaitoni, A. R., Polega, S., Davis, R., & Gil-Nagel, A. (2023). Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*, 64(1), 139–151. <https://doi.org/10.1111/epi.17431>

Lund, C., E. Brodtkorb, and K.O. Nakken, Lennox-Gastauts syndrom - forløp og behandling. *Tidsskriftet Den Norske Legeforening*, 2011(1): p. 24-27