

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

Sted: Radisson Blue Airport Hotel, Gardermoen
Tidspunkt: Mandag 23. september kl. 09:30 - 10:30
Deltakere: Helse Nord RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Folkehelseinstituttet v/ Fagdirektør Kåre Birger Hagen
Folkehelseinstituttet v/ Områdedirektør Trygve Ottersen
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Rådgiver Camilla Hjelm,
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ Fagsjef Asbjørn Mack
Sykehusinnkjøp HF, v/ Rådgiver Runar Skarsvåg
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Sabrina Johannessen
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen

Kopi: Hege Bue, Statens legemiddelverk
Eva Friberg, Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet
Kjetil Istad, Sykehusinnkjøp HF
Sissel Husøy, Helsedirektoratet
Torunn Janbu, Helsedirektoratet
Trond Skorstad, Sykehusinnkjøp HF
Runar Skarsvåg, Sykehusinnkjøp HF
Dorthe Schultz, Strategi- og anskaffelsesavdelingen, OUS
Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet
Inger Mette Nilstad, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten, Helse Midt-Norge RHF
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

Sak 140-19 Protokoll fra møte 26. august 2019. *Til godkjenning.*

NYE METODER

- Sak 141-19 Forslag ID2019_081 Brentuksimab vedotin til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastisk storcellet T-celle lymfom som mottatt minst en tidligere behandling. Revurdering (ref. ID2017_075). Subgruppeanalyse. (forslag). *Til drøfting.*
- Sak 142-19 Forslag ID2019_082 Dupilumab (Dupixent) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne > 18 år. Revurdering II. (Ref ID2017_075 og ID2018_113). *Til drøfting.*
- Sak 143-19 Forslag ID2019_083 Encorafenib (Braftovi), binimetinib (Mektovi) og cetuximab (Erbix) i kombinasjonsbehandling til voksne pasienter med metastatisk kolorektalkreft med BRAF V600 mutasjon. *Til drøfting.*
- Sak 144-19 Forslag ID2019_084 Endoskopisk lungevolumreduksjon i behandling av avansert emfysem. Revurdering (Ref. ID2017_016). *Til drøfting.*
- Sak 145-19 Forslag ID2019_085 Sekukinumab (Cosentyx) til bhandling av voksne med ikke-radiografisk aksial spondylartritt. (Indikasjon III). *Til drøfting.*
- Sak 146-19 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi (ID2018_115) Oppdatert prisnotat og innspill fra produsent og pasientorganisasjon. *Til drøfting.*
- Sak 147-19 ID2019_009_Sortering (triage) av HPV DNA positive primærprøver (CINtec PLUS). Oppfølging av sak fra 25.02.2019 og 26.08.2019. *Trude Andreassen fra Styringsgruppen for Livmorbalsprogrammet kommer i møtet for å informere. Til drøfting.*
- Sak 148-19 ID2019_089 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose. Vurdering på tvers av risikogrupper. Oppfølging av sak fra 26.08.2019. *Til drøfting.*
- Sak 149-19 Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 26. august 2019

mandag 26. august 2019, 15:50 til 18:00
Radisson Blue Airport Hotell, Gardermoen

Deltakere

Geir Tollåli (Fagdirektør Helse Nord RHF, Leder Bestillerforum RHF), Baard-Christian Schem (Fagdirektør Helse Vest), Jan Frich (Fagdirektør Helse Sør-Øst RHF), Henrik Andreas Sandbu (Fagdirektør Helse Midt-Norge RHF), Hege Wang (Seniorrådgiver, Helsedirektoratet), Ingvild Grendstad (Seniorrådgiver, Helsedirektoratet), Øyvind Melien (Avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet), Trygve Ottersen (Områdedirektør, Folkehelseinstituttet), Elisabeth Bryn (Enhetsleder, Statens legemiddelverk), Camilla Hjelm (Rådgiver, Statens legemiddelverk), Asbjørn Mack (Fagsjef, Sykehusinnkjøp HF, LIS), Runar Skarsvåg (Innkjøpsrådgiver, Sykehusinnkjøp HF), Michael Vester (Spesialrådgiver, Helse Sør-Øst RHF), Hanne Husom Haukland (Rådgiver, Helse Nord RHF), Sabrina Johannessen (Rådgiver, Helse Vest RHF), Gunn Fredriksen (Seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF), Karianne Mollan Tvedt (Spesialrådgiver, Sekretariatet Nye metoder), Helene Orthagen (Spesialrådgiver, Sekretariatet Nye metoder), Barbra Schjoldager Frisvold (Spesialrådgiver, Sekretariatet Nye metoder), Ellen Nilsen (Enhetsleder, Sekretariatet Nye metoder), Torunn Tjelle (Deltok på Sak 127-19), Atle Fretheim (Deltok på Sak 127-19), Chris Rose (Deltok på Sak 127-19), Liv Giske (Deltok på Sak 131-19)

Møteprotokoll

Sak 115-19. Protokoll fra møte 17. juni 2019. Til godkjenning

Protokoll fra møtet 17. juni 2019 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 116-19. Forslag ID2019_069 Buprenorfin /nalokson (Suboxone film) til behandling av opioidavhengighet. Til drøfting

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet gjennomføres ved Statens legemiddelverk for buprenorfin / nalokson (Suboxone film) til behandling av opioidavhengighet. Et tilhørende prisnotat utarbeides ved Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 117-19. Forslag ID2019_070 Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av brystkreft. Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for alpelisib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av menn og postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA mutert, avansert eller metastatisk brystkreft, som har progrediert under endokrin behandling. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjøre vurderingen av relevant diagnostisk test.

Sak 118-19. Forslag ID2019_071 Benforankret protese. Til drøfting.

Beslutning:

Folkehelseinstituttet gjennomfører en kartlegging av metoden med hensyn til litteratur og produsenter. Saken tas så opp igjen på et kommende møte i Bestillerforum RHF.

Sak 119-19. Forslag ID2019_029/(ID2018_114) Vitrakvi (larotrectinib) ved NTRK(neurotropisk tropomyosin reseptor kinase)-fusjonsgen positiv kreft. Revurdering. Til drøfting.

Problemstillinger med tumoragnostiske legemidler og tilhørende tester er også noe andre land arbeider med.

Testproblematikken har paralleller til tidligere oppdrag gitt på nivolumab (ID2018_104). Det blir trolig aktuelt for flere leverandører. Bestillerforum RHF ber om at oppdragene ses i sammenheng.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for larotrectinib (Vitrakvi) ved NTRK (neurotropisk tropomyosin reseptor kinase)-fusjonsgen positiv kreft. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjøre vurderingen av relevante diagnostiske tester.

Sak 120-19. Metodevarsel ID2019_075 Imipenem / cilastatin / relebactam til behandling av gramnegative bakterielle infeksjoner. Til drøfting.

Beslutning:

Et prisnotat gjennomføres ved Sykehusinnkjøp HF, LIS for imipenem/cilastatin/relebactam til behandling av gramnegative bakterielle infeksjoner. Prisnotatet sendes til utkwittering hos Bestillerforum RHF i vanlig prosedyre.

Sak 121-19. Metodevarsel ID2019_076 Tagraxofusp til behandling av blastisk plasmacytoid dendrittisk celle-neoplasi (BPDCN). Til drøfting.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Tagraxofusp til behandling av blastisk plasmacytoid dendrittisk celle-neoplasi (BPDCN).

Sak 122-19. Metodevarsel ID2019_077 Hydroksykarbamid (Xromi) til behandling av komplikasjoner ved sigdcelleanemi hos pasienter over to år. Til drøfting.

Beslutning:

Et prisnotat gjennomføres ved Sykehusinnkjøp HF, LIS for hydroksykarbamid (Xromi) til behandling av komplikasjoner ved sigdcelleanemi hos pasienter over to år. Saken tas så opp igjen på en kommende møte i Bestillerforum RHF.

Sak 123-19. Metodevarsel ID2019_078 Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon. Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon.

Sak 124-19. Metodevarsel ID2019_079 Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

Sak 125-19. Metodevarsel ID2019_080 Selinexor i kombinasjon med lavdose deksametason til behandling av relapsert og refraktær myelomatose. Til drøfting.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering på nåværende tidspunkt.

Sak 126-19. ID2018_092 Lorlatinib (Lorviqua) til andrelinje-behandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft. Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lorlatinib (Lorviqua) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft der sykdommen har progrediert etter alektinib eller ceritinib som førstebehandling med ALK-tyrosinkinasehemmer eller krizotinib og minst en annen ALK-tyrosinkinasehemmer

Sak 127-19. ID2018_004_ Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av attakpreget multippel sklerose, inkludert rituximab. Fullstendig metodevurdering fra Folkehelseinstituttet. Til diskusjon.

Beslutning:

Fullstendig metodevurdering fra Folkehelseinstituttet sendes til de fire regionale helseforetakene (RHF-ene) som forbereder saken til Beslutningsforum for nye metoder i en intern prosess. Den fullstendige metodevurderingen publiseres.

Sak 128-19. ID2018_089 Fingolimod (Gilenya) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) hos barn og unge. Hurtig metodevurdering med tilhørende prisnotat. Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering fra Statens legemiddelverk sendes til de fire regionale helseforetakene (RHF-ene) som forbereder saken til Beslutningsforum for nye metoder i en intern prosess. Den hurtige metodevurderingen publiseres.

Sak 129-19. Hurtig metodevurdering; ID2018_086 Trientin tetrahydroklorid (Cuprior) til behandling av Wilsons sykdom. Hurtig metodevurdering med tilhørende prisnotat. Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering fra Statens legemiddelverk sendes til de fire regionale helseforetakene (RHF-ene) som forbereder saken til Beslutningsforum for nye metoder i en intern prosess. Den hurtige metodevurderingen publiseres.

Sak 130-19. ID2019_009_ Sortering (triage) av HPV DNA positive primærprøver (CINtec PLUS). Oppfølging av sak fra 25.02.2019. Innspill fra Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet. Til drøfting.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Sekretariatet for Bestillerforum RHF om å kontakte Styringsgruppen for livmorhalsprogrammet for å diskutere videre håndtering av saken

Sak 131-19. ID2017_100_ Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon. Informasjon om status for metodevurdering fra Folkehelseinstituttet.

Bestillerforum RHF tok orienteringen til etterretning.

Sak 132-19. Innspill fra leverandør_ID2019_039 Quizartinib til andrelinje-behandling av akutt myelogen leukemi (AML). Til drøfting.

Det foreligger ikke en signert avtale som gir pasienter tilgang til legemiddelet via Compassionate Use Program (CUP). Referat fra Bestillerforum RHF sitt møte 29.04.2019, Sak 62-19 endres slik at setningen som omtaler tilgang via CUP slettes.

Beslutning:

Protokollen fra Bestillerforum RHF 29.04.2019, Sak 62-19 oppdateres ved at setningen som omtaler tilgang via CUP slettes.

Sak 133-19. ID2017_014_Implanterbar mini-teleskoplinse ved avansert aldersrelatert makuladegenerasjon. Oppdatert metodevarsel. Til drøfting.

Beslutning:

Oppdraget om hurtig metodevurdering er avsluttet da firma ikke har levert dokumentasjon.

Sak 134-19. ID2016_014_Hurtigtest for måling av infliximab i serum hos pasienter med ulike inflammatoriske sykdommer. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Beslutning:

Oppdraget om hurtig metodevurdering er avsluttet da firma ikke har levert dokumentasjon.

Sak 135-19. ID2016_080_MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster og epilepsi. Oppdatert metodevarsel. Til drøfting.

Beslutning:

Oppdraget om hurtig metodevurdering er avsluttet da firma ikke har levert dokumentasjon.

Sak 136-19. ID2016_058_Fullstendig forsegling (Nellix EVAS) i behandling av abdominale aortaaneurismer. Oppdatert metodevarsel. Til drøfting.

Beslutning:

Oppdraget om hurtig metodevurdering er avsluttet da firma ikke har levert dokumentasjon.

Sak 137-19. ID2016_008_Ny type ballongkateter (Lithoplasty Balloon catheter) til intravaskulær litotripsi ved behandling av perifer arteriesykdom. Oppdatert metodevarsel. Til drøfting.

Beslutning:

Oppdraget om hurtig metodevurdering er avsluttet da firma ikke har levert dokumentasjon.

Sak 138-19. Informasjon fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF.

1. Referatet fra Nye metoder sin Referansegruppe sitt møte 12.06.2019 ble tatt til etterretning.
 2. Det blir heldagsmøte i Bestillerforum RHF fredag 1. november kl. 9-14
-

Sak 139-19. Eventuelt

Det var to saker under eventuelt

1. Folkehelseinstituttet har nettopp ferdigstilt en metodevurdering på kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI / TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose og intermediær operativ risiko.

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet om en vurdering av metoden på tvers av risikogrupper. Oppdraget har fått tittelen: ID2019_089_Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI / TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose. Vurdering på tvers av risikogrupper.

2. Oppdrag om hurtig metodevurdering som inkluderer olaparib (Lynparza).

Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk om å prioritere hurtig metodevurdering av olaparib (Lynparza) til pasienter med BRCA mutasjon som har respondert på førstelinjebehandling med platinum-basert kjemoterapi (ID2018_121). Statens legemiddelverk har mottatt dokumentasjonspakke i denne saken 12.03.2019 og metodevurderingen er påbegynt. Bestillerforum RHF ber om tilbakemelding om når oppdrag kan forventes ferdigstilt og om det også skal inkludere et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS. Dersom firma ikke leverer fullstendig dokumentasjon til oppdraget, ber Bestillerforum RHF Statens legemiddelverk selv å innhente dokumentasjon og gjennomføre oppdraget.

Saksnummer 141-19 Oppsummering fra sekretariatet v.2

ID2019_081_ Brentuksimabvedotin (Adcetris) til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastisk storcellet T-celle lymfom som mottatt minst en tidligere behandling. Revurdering (ref. ID2017_075). Subgruppeanalyse. (forslag)

Kort om metoden fra forslag og forslagsmail:

- Forslagsstiller er Norsk lymfomgruppe
- Metoden er en utvidelse av etablert indikasjon til en mindre pasientgruppe
- Brentuximab vedotin (BV) har vist effekt ved CD30+ lymfomer, spesielt ved Hodgkin lymfom og systemisk storcellet anaplastisk lymfom (ALCL) i forskjellige faser av disse sykdommene. Det er innført av Beslutningsforum for flere indikasjoner i forløpet av disse lymfomtypene.
- Forslagstiller opplever spesielt pasientene med Mycosis fungoides (MF) og primært kutant anaplastisk storcellet T-celle lymfom (pkALCL) som sykdommer der vi i dag har få gode tilbud for systembehandling, og der denne metoden fremstår som et fremskritt.
- Legemiddelet vil nok prioriteres for bruk som en bro til en allogen stamcelletransplantasjon med varig kurasjon som mål. Dette vil være svært få pasienter (4-8 pasienter per år) uten mulighet for en egen metodevurdering.
- Pasienter som utvikler mer utbredt sykdom og har manglende effekt av lokalbehandling, er aktuelle for systembehandling. På dette stadiet er det ofte kortere forventet overlevelse, kanskje bare 3-5 år. Her brukes oftest interferon, bexaroten, gemcitabin, metotrexat, almemtuzumab eller chlorambucil i Norge i dag, internasjonalt har også vorinostat vært brukt siste år. Ved manglende respons eller raskt residiv vil andrelinje behandling (som da er komparatoren i metodevurderingen for BV) kunne involvere de samme systembehandlingene dersom disse ikke har vært brukt før. Det foreligger ingen dokumentasjon på at noen av disse legemidlene er bedre enn de andre.
- BV brukt ved CD30+ kutane T-celle lymfomer er tidligere vurdert av SLV.
- Når det nå åpnes for forenklete metodevurderinger av legemidler med etablert markedsføringstillatelse, utvidet bruk til mindre pasientgrupper og lav budsjettmessig betydning, bør metoden revurderes under denne paraplyen. Dette gjør det også mulig å imøtegå svakheter og usikkerheter i forrige metodevurderingen fra SLV. Vi mener også at man her innenfor regelverket kan revurdere en metode som nettopp vil ha vanskeligheter i en full metodevurdering pga. sykdommens kroniske forløp og deres sjeldenhet.

Tilleggsinformasjon fra SLVs egnethetsvurdering (hele vurderingen vedlagt):

- Norsk Lymfomgruppe har spilt inn et ønske om en ny forenklet vurdering av BV til behandling av CD30+ kutant t-celle lymfom (i hovedsak MF eller pkALCL) med bakgrunn i at det er svært få aktuelle pasienter og flere forhold i tidligere metodevurdering som ikke er relevante (ID2017_075) for denne aktuelle pasientgruppen. Det foreligger også oppdaterte data for fase III studien ALCANZA for endepunktet PFS av det som foreløpig er publisert.
- Kutant t-celle lymfom (CTLC) er en sykdom med kronisk forløp og med en heterogen pasientpopulasjon. Pasientgruppen som er aktuell for systemisk behandling er også svært

NYE METODER

liten og det gjør at det er svært vanskelig å lage robuste kostnadseffektivitetsanalyser som gjenspeiler alle mulige relevante utfall av behandling med BV.

- Forslagsstiller trekker frem at BV nok vil prioriteres som bruk som bro til allogen stamcelletransplantasjon. Legemiddelverket ser at det kan være aktuelt med en metodevurdering (forenklet vurdering med oppsummering av kostnader og budsjettvirkning) av denne subgruppen. Denne subgruppen ble ikke spesifikt vurdert i forrige metodevurdering.

Innspill fra Lymfekreftforeningen (hele innspillet vedlagt):

- Pasientene med MR mottar i dag en rekke behandlinger med dårligere dokumentasjon enn den her omsøkte metode.
- Lymfekreftforeningen er gjort kjent med at BV har hatt god effekt for behandling av mycosis fungoides og T-celle lymfom.
- Disse pasientene tilhører sjeldne undergrupper av lymfom.
- Viktig at Beslutningsforum tar hensyn til den fremste ekspertisen vi har i Norge i dag innen lymfom, som er opptatt av at denne behandlingen bør tilbys denne gruppen.
- Viktig at Beslutningsforum generelt tar hensyn til grupper av kreftpasienter med sjeldne diagnoser, der beslutningsgrunnlaget må bli svakere enn for større grupper.

Innspill fra Takeda AS (hele innspillet vedlagt):

- Takeda støtter forslaget som innebærer en begrensning i pasientpopulasjonen i forhold til medisinsk godkjent indikasjon.
- CD30+ Mycosis fungoides og primært kutant storcellet anaplastisk lymfom er de to vanligste formene for CD30+ kutant T-cellelymfom (CTCL), og det var også disse undergruppene som var inkludert i ALCANZA-studien.
- Adcetris til behandling av Mycosis fungoides er omtalt både i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer fra januar 2019 og i europeiske retningslinjer publisert av European Society for Medical Oncology (ESMO) i 2018.
- I den første metodevurderingen kritiserte Legemiddelverket flere forhold ved de kliniske studiene utført for Adcetris, og valgte med bakgrunn i dette ikke å vurdere kostnadseffektivitetsberegningene sendt inn av Takeda. Takeda mente, og mener fortsatt, at Legemiddelverkets rapport ikke i tilstrekkelig grad formidler de medisinske gevinstene ved bruk av Adcetris hos pasienter med CTCL.
- Takeda kan nå presentere nye kliniske data som vil være relevante i en ny vurdering. Dataene kommer fra en oppdatering av ALCANZA-studien, studien som lå til grunn for markedsføringstillatelsen, og også den forrige metodevurderingen.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Faglige innspill: Ingen

Samlet vurdering / prioritering: Drøftes

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill:

- Veldig interessant forslag. Et stort klinisk behov for en pasientgruppe som er svært plaget uten gode alternativer. Hurtig metodevurdering anbefales.

Samlet vurdering / prioritering: Støtter SLV forslag om en forenklet vurdering med oppsummering av kostnader og budsjettvirkning for aktuell subgruppe.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

- Påvirker nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer

- Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen:

- Finansieringsansvaret hos RHF-ene siden 01.05.2017.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☐

Kontaktinformasjon:

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

Norsk Lymfomgruppe

Navn på kontaktperson:

Alexander Fosså

Telefonnummer:

22934000/47676881

E-postadresse:

aff@ous-hf.no

Dato og sted:

Oslo, 11.6.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Brentuksimab vedotin til behandling av pasienter med CD30+ Mycosis fungoides eller kutant storcellet anaplastisk T-celle lymfom etter minst én tidligere behandling

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Immunkonjugatet brentuximab vedotin (BV) har vist effekt ved CD30+ lymfomer, spesielt ved Hodgkin lymfom og systemisk storcellet anaplastisk lymfom (ALCL) i forskjellige faser av disse sykdommene. Det er godkjent av Beslutningsforum for flere indikasjoner i forløpet av disse lymfomtypene. Samme metode (BV gitt intravenøst med 1,8 mg/kg over 30 minutter, gjentatt hver 3. uke til maksimalt 16 infusjoner) søkes her tillatt brukt for CD30 + tilfeller av Mycosis fungoides (MF) og CD30+ primært kutant storcellet anaplastisk lymfom (pkALCL) etter svikt på en eller flere tidligere linjer av systemisk behandling.

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

Mycosis fungoides er den hyppigere av de to sykdommene. Denne rammer om lag 15 pasienter i Norge i året, oppfattes som en kronisk og langvarig sykdom med median overlevelse over 10 år, en sykdom mange dør med og ikke av. Sykdommen kjennetegnes av vanskelig håndterbart og ofte skjemmende hudutslett, kløe, sårddannelser og infeksjoner. Den vil ofte progrediere over tid og kunne ramme lymfeknuter, indre organer, benmarg og blod (primær eller sekundært Sezary syndrom). MF vil primært behandles av hudleger med lokale behandlinger (steroider) og lysbehandling (TL-1 og PUVA). Pasienter med tumorstadier av sykdommen vil kunne ha nytte av lokal strålebehandling. Noen vil kunne ha nytte av helbud elektron bestråling. Pasienter som primært har eller over tid utvikler mer utbredt sykdom og som har manglende effekt av lokalbehandling, er aktuelle for systembehandling. På dette stadiet har pasienten ofte en kortere forventet overlevelse, kanskje bare 3-5 år. Her brukes oftest interferon, bexaroten, gemcitabin, metotrexat, almemtuzumab eller chlorambucil i Norge i dag, internasjonalt har også vorinostat vært brukt siste år. Ved manglende respons eller raskt residiv vil andrelinje behandling (som da er komparatoren i metodevurderingen for BV) kunne involvere de samme systembehandlingene dersom disse ikke har vært brukt før. Det foreligger ingen dokumentasjon på at noen av disse medikamentene er bedre enn de andre, og valget er ganske skjønnsmessig og avhengig av den enkelte onkologs preferanser. Målet er å oppnå en remisjon i huden og symptomlindring, som vanligvis oppfattes å bedre pasientenes livskvalitet. Remisjon oppnås sjelden, anslagsvis i maksimalt 10-20 % av tilfellene og er oftest kortvarig, under 6 mnd. Vi kjenner ikke til at behandlingen er livsforlengende, slike studier foreligger ikke.

4. Forslaget gjelder:

	Ja	Nei
En helt ny og innovativ metode	☐	☒
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	☒	☐
En sammenligning mellom flere metoder	☐	☒
Er metoden tatt i bruk?	☐	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	☒	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	☐	☐
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☐

Er metoden relevant for utfasing?

☐
☒

"Klikk her og beskriv. Inkluder også utfyllende opplysninger om eventuell bruk av metoden"

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel

☒

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket*

☐

*Hvis metoden er CE-merket:

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er CE-merket

☐

Prosedyre

☐

Screening

☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

☐

Annet (beskriv)

☐

Andrelinje systemisk behandling for pasienter med CD30 + MF eller pKALCL. BV er utviklet av Takeda som har stått ansvarlig som sponsor for fase III-studien ALCANZA som viser effekt av metoden.

6. Metodens bruksområde:

- | | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Forebygging | ☐ |
| Utredning og diagnostikk | ☐ |
| Behandling | ☒ |
| Rehabilitering | ☐ |
| Spesialisthelsetjenesten | ☐ |
| Primærhelsetjenesten | ☐ |

Se ovenfor

7. Finansieringsansvar Ja Nei

- | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | ☒ | ☐ |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | ☐ | ☐ |

BV er et typisk intravenøst legemiddel applisert på sykehus, fortrinnsvis poliklinisk i onkologiske eller hematologiske avdelinger, da lett appliserbart.

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei

☒ ☐

Beskrevet i «Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk og behandling av maligne lymfomer» for andre etablerte indikasjoner.

9. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei

☐ ☒

"Klikk her og gi en kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

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

Berørte fagområder er onkologi og hematologi med ansvar for lymfompasienter med kutan utbredelse. Kunnskap om metoden bør også foreligge innen dermatologi, både hos privatpraktiserende og ved sykehusavdelinger, da disse kan tenkes å henvise pasienter til systembehandling med BV.

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

- | | |
|------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | ☒ |
| Sikkerhet/bivirkninger | ☒ |
| Kostnader/ressursbruk | ☒ |
| Kostnadseffektivitet | ☒ |

- | | |
|------------------------------|--------------------------|
| Organisatoriske konsekvenser | ☐ |
| Etiske | ☐ |
| Juridiske | ☐ |

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

Pasientgruppe: Pasienter med CD30+ MF med svikt på en linje av tilgjengelige systembehandlinger er her den største gruppen. Pasienter med CD30+ primært kutant anaplastisk storcellet lymfom er den andre. Begge, men spesielt MF, er en alvorlig, kronisk og svært plagsom sykdom med store hudproblemer, og i den fasen der de når behovet for systembehandling, ofte svært redusert livskvalitet pga utslett, kløe, sårdannelser, infeksjoner og smerter. Intervensjon: Brentuximab vedotin applisert på samme måte som i andre indikasjoner, og utbredt klinisk erfaring med applikasjon, bivirkninger og håndtering av disse foreligger fra etablerte indikasjoner. Comparator: For begge grupper av pasienter gjelder at disse er sjeldne, og at det ikke foreligger gode studier tidligere som beskriver effekt av tilgjengelig standardbehandling. Per i dag oppfattes standard behandling som lite effektiv basert på fase II studier fra tidligere, studier vi vet har en tendens til å overvurdere effekter hva angår responsrater. To randomiserte studier, ALCANZA og senere MAVORIC-studien for Mogamulizumab, danner et realistisk grunnlag for hva standard behandling kan oppnå. Det er ikke rimelig å kritisere studiene for valg av comparator, disse er ofte basert på et kompromiss mellom flere land og sentra, og det foreligger ingen dokumentasjon som tilsier at det ene er bedre enn det andre. Outcome: Primært mål i behandlingen ved en slik kronisk indolent lymfoproliferativ lidelse er å oppnå en remisjon. All erfaring tilsier at det er vesentlig for livskvaliteten å oppnå en remisjon og derav symptomlindring. Viktig er at denne varer lengst mulig, målt som progresjonsfri overlevelse (PFS). Pga. sjeldenhet og lang naturlig total overlevelse (OS) er det lite tenkbart å måle effekt på overlevelse, selv om en ikke skal utelukke at slikt kan inntreffe. Nyere data fra ALCANZA studien forventes fremlagt på International Conference on Malignant Lymphoma (IMCL) i Lugano i juni 2019.

13. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

BV brukt ved CD30+ kutane T-celle lymfomer er tidligere vurdert av Legemiddelverket. Når det nå åpnes for forenklede metodevurderinger av legemidler med etablert markedsføringstillatelse, utvidet bruk til mindre pasientgrupper og lav budsjettmessig betydning, mener vi i Norsk Lymfomgruppe at metoden må revurderes under denne paraplyen. Dette gjør det også mulig å imøtegå svakheter og usikkerheter i metodevurderingen fra SLV tidligere. Vi mener også at man her innenfor regelverket kan revurdere en metode som nettopp vil ha vanskeligheter i en full metodevurdering pga. sykdommens kroniske forløp og deres sjeldenhet.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Pasienter med svikt på minst en tidligere systemisk behandling

Forventet effekt

Tydelig økt responsrater (over firedobling) i forhold til definerte responskriterier og minst 4 måneders varighet. Nær femdobling av PFS.

Sikkerhet

BV brukt i andre lymfomtyper har en etablert og velkjent risikoprofil. Det anses som et vel tolerabelt medikament. Fagmiljøene vet å håndtere de vanlige (neutropeni og nevropati) og mer sjeldne bivirkningene.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

4-8 per år. Som kliniske eksperter innen fagfeltet anslår vi at pasienter vil behandles med 4 doser, og ved mangel på respons avsluttes behandlingen. Ved respons vil den kontinueres til maksimalt 16 doser, men sjelden til fulle 16 basert på hva vi har etablert av praksis ved andre indikasjoner. Medikamentet vil nok prioriteres for bruk som en bro til en allogen stamcelletransplantasjon med varig kurasjon som mål. Dette vil være svært få pasienter uten mulighet for en egen metodevurdering.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Legemiddelverket har tidligere anslått at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk BV ved behandling av CD30+ kutant T-celle lymfom vil være om lag 5 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

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

Dersom godkjent av Beslutningsforum, vil nasjonale retningslinjer for maligne lymfomer oppdateres. En veileder for kutane lymfomer fra Legeforeningen er utdatert og må uansett lages på nytt.

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

ALCANZA studien med oppdateringer. Tidligere metodevurdering fra SLV (2018-04606). Tidligere kommentarer fra Takeda.

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

Takeda

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

BV godkjent for her omsøkt indikasjon av EMA per 15. desember 2017

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

Norsk lymfomgruppe er uenig i enkelte forhold i tidligere metodevurdering (2018-04606), også tidligere påpekt av SLV sine kliniske eksperter. 1. Det er få pasienter med stadium IA-IIA i ALCANZA studien (ca. 30 %) og når disse krever systemisk behandling, er det noe spesielt med dem. Vanligvis angis stadium ved diagnose uansett stadium ved senere behandling. Detaljer om stadiesetting og analyse av stadium IA-IIA versus $\geq$ IIB kan etterpørres fra Takeda. 2. Valg av komparator er et kompromiss, og ingen internasjonal studie vil være helt dekkende for norske valg. Dokumentasjon på at norske valg er bedre, finnes ikke. Dette gjelder også valg av CHOP ved pKALCL. 3. Studier ved sjeldne indolente lymfom som MF og pKALCL kan ikke styrkeberegnes for bedre OS 4. Det er vanskelig å få godkjent og å gjennomføre en studie uten «cross-over», blant annet vil pasienter ikke fortsette i standardarmen uten. «Cross over» ødelegger ikke for responsrater og PFS, men reduserer forskjeller i OS. En etisk veldesignet studie kan undervurderes om OS vektlegges for mye. 5. Tilleggsmedisiner for pasienter med begynnende progresjon involverer ofte steroider som symptomlindring, hvilket etter vår erfaring gjør det mulig å leve lenger med den sviktende effekten av en behandlingsserie uten ny systembehandling. Det vil ikke påvirke PFS nevneverdig. Vi antar at Takeda kan dokumentere at BV ikke ble gitt til pasienter i standardarmen før progresjon. Den andre randomiserte studien på CTCL, MAVORIC, har samme design og begge anses som det beste og klinisk mest relevante innen i kutane T-celle lymfomer. 6. En oppdatering av ALCANZA-studien forventes på ICML-kongressen i Lugano i juni 2019 og kan ettersendes til denne forenklete metodevurderingen. 7. Vi har tidligere spilt inn til SLV at sjeldenhet og derav følgende usikkerhet bør reflekteres bedre i metodevurderingen (2018-04606).

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Alexander Fosså har mottatt forskningsstøtte og honorar fra Takeda .

Fra: Alexander Fosså
Til: [HSORHF PB Nye Metoder](#)
Kopi: [Harald Jr Holte](#); [Arne Kolstad](#); [Fagerli, Unn Merete \(Unn.Merete.Fagerli@stolav.no\)](#)
Emne: Forslag til nasjonal metodevurdering
Dato: 19. juni 2019 20:37:41
Vedlegg: [image001.png](#)
[image002.png](#)
[Forslagsskiema for nasjonale metodevurderinger BV ved CD30+CTCL.docx](#)

Hei,

På vegne av Norsk lymfomgruppe sendes følgende inn som forlag til forenklet metodevurdering slik det nasjonale system for innføring av nye metoder nå åpner for. Metoden det dreier seg om er en utvidelse av etablert indikasjon til en mindre pasientgruppe og har totalt sett en budsjetttramme på under 5 millioner i henhold til estimat i en tidligere metodevurdering fra SLV.

Norsk lymfomgruppe er uenig i deler av begrunnelsen til SLV og Beslutningsforum, der en pga antatte mangler i studien og vektlegging av usikkerheter som følger av at dette er sjeldne diagnoser, fant det umulig å gjøre en analyse av kostnads-nytte forhold. Norsk lymfomgruppe opplever spesielt pasientene med MF og pALCL som sykdommer der vi i dag har få gode tilbud for systembehandling og der dette medikamentet fremstår som et fremskritt.

Vi ber derfor på vegne av en pasientgruppe med ofte svært plagsom sykdom om at metoden tas opp til ny vurdering under paraplyen om forenklede metodevurderinger og gis prioritet.

Med vennlig hilsen,

Alexander Fosså
Overlege dr med
Oslo universitetssykehus
Avd. for kreftbehandling
RADIUMHOSPITALET
Tlf.: 22 93 50 35



Denne meldingen inneholder ikke sensitiv informasjon som bryter med Rikshospitalet HF's krav til informasjonssikkerhet.





Bestilling nr ID2019_081

Tittel på bestillingen:

Brentuksimabvedotin til behandling av pasienter med CD30+ Mycosis fungoides eller kutant storcellet anaplastisk T-celle lymfom etter minst én tidligere behandling

Aktuelt:

Norsk Lymfomgruppe har spilt inn et ønske om en ny forenklet vurdering av brentuksimabvedotin (BV) til behandling av CD30+ kutant t-celle lymfom (i hovedsak MF eller pcALCL) med bakgrunn i at det er svært få aktuelle pasienter og flere forhold i tidligere metodevurdering som ikke er relevante (ID2017_075) for denne aktuelle pasientgruppen. Det foreligger også oppdaterte data for fase III studien ALCANZA for endepunktet PFS av det som foreløpig er publisert.

Sykdommen er en alvorlig, kronisk og svært plagsom sykdom med store hudproblemer i den fasen det er behov for systemisk behandling. Ofte har pasienten svært redusert livskvalitet pga utslett, kløe, sårdannelser, infeksjoner og smerter. Målet med behandlingen er å oppnå remisjon i huden og en symptomlindring, som vanligvis oppfattes å bedre pasientens livskvalitet. Behandling med BV er ikke vist å være livsforlengende i ALCANZA studien, studien var ikke designet for å vise total overlevelse (OS) og dette endepunktet er lite relevant ettersom pasienten har lang naturlig overlevelse. Behandling med BV vil kunne prioriteres for bruk som en bro til en allogen stamcelletransplantasjon med varig kurasjon som mål. Per i dag er det svært få pasienter med dagens standardbehandling som oppnår remisjon. Et slikt scenario som beskrevet over er ikke undersøkt i metodevurderingen gjort av Legemiddelverket.

Henvising til oppdatert PFS tall fra ALCANZA studien:

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hon.96_2630

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Årskostnad ca 850 000 NOK per pasient

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Har MT

Leveringstid:

Ikke undersøkt



Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

CTCL er en sykdom med kronisk forløp og med en heterogen pasientpopulasjon. Pasientgruppen som er aktuell for systemisk behandling er også svært liten og det gjør at det er svært vanskelig å lage robuste kostnadseffektivitetsanalyser som gjenspeiler alle mulige relevante utfall av behandling med BV. Forslagsstiller trekker frem at BV nok vil prioriteres som bruk som bro til allogen stamcelletransplantasjon. Legemiddelverket ser at det kan være aktuelt med en metodevurdering (forenklet vurdering med oppsummering av kostnader og budsjettvirkning) av denne subgruppen. Denne subgruppen ble ikke spesifikt vurdert i forrige metodevurdering .

Innspillskjema forslag/metodevarsler

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode (forslag/metodevarsel) som er foreslått for nasjonal metodevurdering før den behandles av Bestillerforum RHF. Bruk dette skjema for å gi innspill til forslag/metodevarsler på metoder som har status «Forslag mottatt/åpent for innspill».

Innsendte skjema vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no. Dersom det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

NB! Leverandører/produsenter bruker spesielle skjemaer for innspill, se [leverandører](#).

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒

Jeg har fylt ut punkt 5 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): krysset av

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2019_081
Metodens tittel:	Brentuximab

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Kari Sandberg
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Lymfekreftforeningen
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	Kari.sandberg@lymfekreft.no

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?	Ja/
Hvis metoden er i bruk: Diverse kjemoterapi og strålebehandling	
Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk:	
Nevn eventuelt(le) sted(er) den er i bruk:	

3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?
I så fall beskriv kortfattet: Pasientene med MR mottar i dag en rekke behandlinger med dårligere dokumentasjon enn den her omsøkte metode. To av disse har i direkte sammenlikning med Brentuximab dårligere effekt i et randomisert forsøk.

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?
I så fall beskriv kortfattet: Lymfekreftforeningen er gjort kjent med at Brentuximab har hatt god effekt for behandling av mycosis fungoides og T-celle lymfom. Dette er utrolig sjeldne tilstander, kun rundt femten

tilfeller i året for mycosis fungoides med behandlingsbehov, og for dem det gjelder, en meget plagsom tilstand. Det er en liten gruppe, som har begrenset med behandlingsmuligheter. For de som er så uheldig å bli rammet av dette oppleves det som ekstra urettferdig at et legemiddel som har vist lovende effekter, ikke skal være tilgjengelig for dem, kun fordi gruppen er for liten til å gi et godt nok dokumentasjonsgrunnlag.

Disse pasientene tilhører sjeldne undergrupper av lymfom. Vi erfarer at det for sjeldne og små diagnosegrupper i Norge, er vanskeligere å få gjennomført vitenskapelig studier som gir like god dokumentasjon ift større diagnosegrupper. Derfor er det viktig at Beslutningsforum tar hensyn til den fremste ekspertisen vi har i Norge i dag innen lymfom, som er opptatt av at denne behandlingen bør tilbys denne gruppen.

Det er viktig at Beslutningsforum generelt tar hensyn til grupper av kreftpasienter med sjeldne diagnoser, der beslutningsgrunnlaget må bli svakere enn for større grupper.

4. Øvrige kommentarer

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

Beskriv kortfattet:

Dette er et innspill på vegne av pasientene, her representert ved Lymfekreftforeningen. Det er ingen interessekonflikter.

Innspillskjema for legemidler

Opplysninger fra leverandør / produsent

Leverandøren/produsenten har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode (forslag/metodevarsel) som er foreslått for nasjonal metodevurdering før den behandles av Bestillerforum RHF. Bruk dette skjema for å gi innspill til forslag/metodevarsler på metoder som har status «Forslag mottatt/åpent for innspill». Det er frivillig å fylle ut skjemaet.

Innsendte skjema vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no. Dersom det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒

Jeg har fylt ut siste punktet «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

Hvilken metode gjelder det: Adcetris (brentuksimabvedotin)	
Metodens ID nummer*:	ID2019_081
Metodens tittel:	Brentuksimab vedotin (Adcetris) - Indikasjon III - Revurdering

*ID2016_XX

Navn på leverandør / produsent:	Takeda AS
Organisasjonsnummer:	980 347 257
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	Adcetris (brentuksimabvedotin)
Kontaktperson med kontaktinformasjon:	Janicke Nevjar Tlf: 971 79 242 E-post: janicke.nevjar@takeda.com

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? Ja. Tidspunkt for Markedsføringstillatelse: 15.12.17
Godkjent indikasjon: Behandling av voksne med CD30+ kutant T-cellelymfom (CTCL) etter minst 1 tidligere systemisk behandling.

Er legemidlet i bruk i Norge i dag?
Adcetris er ikke i bruk ved den aktuelle indikasjonen, men er godkjent for bruk av Beslutningsforum, og en veletablert behandling, for andre indikasjoner (se Nye metoder ID-nummer ID2014_002 og ID2017_003)

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer?

Adcetris til behandling av Mycosis fungoides/Sézary syndrom er omtalt i «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer» (publisert januar 2019) [1]:

«Svært lovende resultater har vært vist i fase II og fase III studier med brentuximab vedotin og det pågår metodevurdering for denne indikasjonen ved residiv av CD30 positive kutane T-cellelymfomer.»

Videre er behandlingen omtalt i europeiske retningslinjer publisert av European Society for Medical Oncology (ESMO) i 2018 [2].

Flere europeiske land har tatt Adcetris i bruk ved den aktuelle indikasjonen. Behandlingen er for eksempel innført i Storbritannia etter anbefaling fra NICE [3] .

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet?

Takeda AS er eneste leverandør av Adcetris.

Eventuelle innspill til hoved-/ underproblemstilling i forslaget/metodevarslet?

Norsk Lymfomgruppe foreslår å metodevurdere Adcetris til behandling av pasienter med CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant storcellet anaplastisk lymfom etter minst én tidligere behandling. Takeda støtter forslaget om å vurdere Adcetris til behandling av denne pasientgruppen.

Forslaget innebærer en begrensning i pasientpopulasjonen i forhold til medisinsk godkjent indikasjon. CD30+ Mycosis fungoides og primært kutant storcellet anaplastisk lymfom er de to vanligste formene for CTCL, og det var også disse undergruppene som var inkludert i ALCANZA-studien [4].

Finnes alternativer til legemidlet som er foreslått (dere er ansvarlig for)?

Dagens behandlingstilbud og norsk klinisk praksis er utførlig beskrevet i punkt 3 i forslaget fra Norsk Lymfomgruppe.

Som Norsk Lymfomgruppe skriver, finnes det ikke dokumentasjon som viser at noen av medikamentene som brukes er bedre enn de andre. Valget av behandling er skjønnsmessig og avhengig av den enkelte onkolog sine preferanser. De skriver videre at remisjon sjelden oppnås og er kortvarig, og de ikke kjenner til studier som viser at behandlingen er livsforlengende.

En studie av Hughes og medarbeidere fra 2015 viste begrenset effektvarighet av de behandlingsalternativer som finnes for CTCL i dag. Median tid til neste behandling (TTNT) på dagens standard behandling ble er vist å være 3,9 måneder [5].

Det er med andre ord behov for en ny og effektiv behandling av disse pasientene.

Øvrige kommentarer

I den første metodevurderingen kritiserte Legemiddelverket flere forhold ved de kliniske studiene utført for Adcetris, og valgte med bakgrunn i dette ikke å vurdere kostnadseffektivitetsberegningene sendt inn av Takeda [6]. Takeda mente, og mener fortsatt, at Legemiddelverkets rapport ikke i tilstrekkelig grad formidler de medisinske gevinstene ved bruk av Adcetris hos pasienter med CTCL. Det er krevende, både å designe kliniske studier med OS som robust endepunkt, og å etablere en robust kostnadseffektivitetsmodell innenfor Legemiddelverkets metodiske krav, for en så liten pasientgruppe som pasienter med CTCL. I forslaget gir Norsk Lymfomgruppe uttrykk for at også de er uenig i enkelte forhold i den tidligere metodevurderingen, og nevner flere forhold knyttet til den kliniske studien.

Som Norsk Lymfomgruppe skriver i sitt forslag, har Takeda nye kliniske data som vil være relevante i en ny vurdering. Dataene kommer fra en oppdatering av ALCANZA-studien, studien som lå til grunn for markedsføringstillatelsen, og også den forrige metodevurderingen.

Nærmere bestemt foreligger data blant annet på progresjonsfri overlevelse (PFS), både for EMA-kriterier (som i den opprinnelige publikasjonen av ALCANZA, og brukt i tidligere metodevurdering), men også ved FDA-kriterier. FDA-kriterier sensurerer annen antineoplastisk tilleggsbehandling uten at progresjon/død foreligger. Sistnevnte adresserer en av innvendingene som ble rettet i den første metodevurderingen.

Det ble også gjort en ny analyse av totaloverlevelse (OS), og sikkerhet og tolerabilitet, som nå har en oppfølging på fem år. I tillegg er det gjennomført en analyse for tid til neste behandling (TTNT), et viktig klinisk endepunkt som ikke ble vurdert i den første metodevurderingen.

Noe av dataene ble lagt frem på ICML-kongressen i Lugano tidligere i år, men Takeda har også data som foreløpig ikke er publisert, og som kan sendes Legemiddelverket ved en ny vurdering. Takeda anser dataene som svært relevante for en ny vurdering da de svarer direkte på deler av den overnevnte kritikken fra Legemiddelverket i den forrige metodevurderingen.

Norsk Lymfomgruppe beskriver dagens valg av behandling som skjønnsmessig. Det foreligger lite dokumentasjon av effekt av dagens behandlingstilbud, og dokumentasjonen som finnes viser begrenset effekt. Det er dermed behov for en ny og effektiv behandling av disse pasientene.

Adcetris er en vel etablert i behandling ved Hodgkin lymfom i Norge. De første indikasjonene (tilbakefall av CD30 positiv Hodgkin lymfom og storcellet anaplastisk non-Hodgkin lymfom) ble godkjent av Beslutningsforum tilbake i 2015. I følge en studie publisert i 2019 av Fosså med medarbeidere, fikk 34 pasienter med tilbakefall behandling med Adcetris i perioden

2011-2016 [7]. I 2018 ble Adcetris innført til behandling av voksne pasienter med CD30+ Hodgkin lymfom med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter autolog stamcelletransplantasjon. Denne behandlingen er nå anbefalt i handlingsprogrammet for maligne lymfomer for utvalgte pasienter med ugunstige prognostiske faktorer [1].

Svært få pasienter per år vil være aktuelle for behandling med Adcetris ved kutant T-cellelymfom. I den første metodevurdering estimerte Legemiddelverket 6 pasienter basert på data fra Kreftregisteret. Dette stemmer godt med Norsk Lymfomgruppe sitt anslag på 4-8 pasienter per år. Budsjettvirkningen ved å tilby Adcetris til denne pasientgruppen vil være begrenset, og er anslått av Legemiddelverket til om lag 5 millioner kroner i år fem [6].

Norsk Lymfomgruppe argumenterer i sitt forslag for å gjøre en forenklet metodevurdering. Som vist over er det snakk om en etablert behandling som skal gis til svært få pasienter og med små budsjettkonsekvenser. Dette er i tråd med Legemiddelverkets nylig publiserte kriterier for å gjøre en forenklet vurdering. Det er laget fire løp for metodevurderingene, hvorav det ene omhandler etablerte legemidler hvor det kommer nye indikasjoner med svært få pasienter og små budsjettkonsekvenser.

Med bakgrunn i overnevnte er Takeda derfor enig med Norsk Lymfomgruppe i at det bør gjøres en ny vurdering av Adcetris til behandling av CTCL, og at begrenset antall pasienter og små budsjettkonsekvenser gjør at en form for forenklet vurdering kan være en hensiktsmessig tilnærming nå som Legemiddelverket har åpnet for dette.

Ønsker dere å bidra med dokumentasjon som etterspørres dersom Bestillerforum RHF beslutter at det skal gjennomføres en metodevurdering på bakgrunn av forslaget/metodevarsel?

Dersom det bestilles en ny metodevurdering, vil Takeda umiddelbart ta kontakt med Legemiddelverket for å avklare hvordan vi best kan bistå deres arbeid med den nye evalueringen.

Interesser og eventuelle interessekonflikter

-til den leverandør/produsent som sender inn dette innspill

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempel: Økonomiske interesser i saken.)

Takeda AS markedsfører Adcetris i Norge

Asker, 10.09.2019

Takeda AS

Janicke Nevjar

Litteratur:

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer; Helsedirektoratet 2019:
<https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lymfom/forord;jsessionid=420B93793B288C77B5FBD4825B3C71CA?hideme=true>
2. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; European Society for Medical Oncology (ESMO), 2019:
<https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Primary-Cutaneous-Lymphoma>
3. Brentuximab vedotin for treating CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma. Technology appraisal guidance; NICE, 2019: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta577/chapter/1-Recommendations>
4. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet 2017.
5. Hughes C, Khot A, McCormat C et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. Blood 2015.
6. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten: Brentuximabvedotin til behandling av pasienter med CD30+ kutant T-celle lymfom etter minst én tidligere behandling. Vurdering av innsendt dokumentasjon. Statens legemiddelverk 2018:
https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/A/Adcetris_t-celle%20lymfom_2018.pdf
7. Fosså A, Smeland K, Fagerli U et al. Brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma: real life experience in Norway 2011–2016. Acta Oncologica 2019.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_081

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?

(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Bente Bryhn
E-post: bente.bryhn@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 142-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_082_Dupilumab (Dupixent) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år – Revurdering (Forslag)

Kort om metoden fra forslag

- Vennligst se vedlegg for hele forslaget
 - Forslagsstiller er hudlege Tor Langeland
 - Første biologiske legemiddel til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD).
 - Metoden tidligere avvist på grunn av for dårlig kostnadseffektivitet
 - Grunnen til at dette bør vurderes igjen, er at NFDV (hudlegeforeningen) har utarbeidet retningslinjer for hvilke pasienter som bør få denne behandlingen. Anbefalingene er strenge og innebærer at bare pasienter med alvorlig atopisk dermatitt vil være aktuelle for behandlingen. Retningslinjene krever også godkjenning fra Universitetsklinikk før oppstart.
 - Administreres subkutant, selvadministrering er mulig.
 - MT i Norge 1. februar 2018
 - Forventes brukt via H-resept
-
- Statens legemiddelverk har tidligere gjort en hurtig metodevurdering på dupilumab (ID2017_055) og metoden ble besluttet ikke innført i Beslutningsforum for nye metoder sitt møte 24.09.2018
 - Sanofi sendte inn et nytt forslag (ID2018_113) om revurdering i oktober 2018. Beslutningen i Bestillerforum RHF 17.12.2018 ble: *«Sannsynligheten for at en ny metodevurdering på dupilumab (Dupixent) vil gi en annen konklusjon gitt dagens pris er liten. Bestillerforum RHF merker seg at Sanofi-aventis ikke leverte inn de data som var tilgjengelig da Statens legemiddelverk startet arbeidet med metodevurderingen. Bestillerforum RHF ber derfor ikke om en ny nasjonal metodevurdering».*

Innspill fra Sanofi Aventis Norge

- Vennligst se vedlegg for hele innspillet
- For pasienter med alvorlig atopisk dermatitt er det i dag et stort udekket medisinsk behov når dagens tilgjengelige alternativer ikke har tilstrekkelig effekt eller ikke tolereres. Sykdommen er svært begrensende for pasientenes livskvalitet og helsetilstand. Dupilumab representerer et gjennombrudd i behandlingen og er stort medisinsk fremskritt for disse alvorlig syke pasientene.
- Sanofi håper de nye behandlingsanbefalingene og forslaget til avgrensning av pasienter som nå foreligger er tilstrekkelig slik at disse alvorlig syke pasientene, uten eksisterende adekvat behandling, omsider kan få hjelp.
- For å oppnå kostnadseffektivitet, har Sanofi vurdert det nødvendig å avgrense pasientpopulasjonen til de alvorligste pasientene. Sanofi har gitt betydelige rabatter i flere omganger, men med fullt analysesett (både IGA 3 (moderat) og IGA 4 (alvorlig) pasienter)

NYE METODER

som grunnlag for kostnadseffektivitetsberegningene har dette ikke vært tilstrekkelig. Med de nye anbefalingene til NFDV, som avgrenser pasientpopulasjonen tilnærmet lik IGA 4-pasientene i Sanofis kliniske studier, vil behandling med dupilumab, etter Sanofis beregninger, være kostnadseffektiv med den tilbudte konfidensielle prisen.

Innspill fra LHL Astma- og Allergi

- Vennligst se vedlegg for hele innspillet
- Støtter de nye anbefalingene for behandling av atopisk dermatitt utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi.
- Å leve med en kronisk sykdom med daglige symptomer er vist å forringe livskvalitet.
- Mange er kjent med at biologiske legemidler tilbys ved alvorlig AD i andre land, bla Sverige og Danmark.
- En effektiv og målrettet behandling av alvorlig AD hos voksen vil være en god investering i livskvalitet, arbeidskraft og psykisk helse.

Innspill fra Privatpraktiserende lege

- Vennligst se vedlegg for hele innspillet
- Innspill fra privatpraktiserende hudlege Claus Lützow-Holm
- Alvorlig atopisk eksem er en ganske liten, svært plaget undergruppe av alle med atopisk dermatitt
- Alvorlig atopisk eksem er svært krevende å behandle, både for pasient og lege.
- Den eneste tablett behandling som er godkjent, cyklosporin har effekter på nyrene som innebærer at vi ikke bør gi den over tid, og har en rekke andre bivirkninger som hindrer effektiv bruk.

Innspill fra Psoriasis- og eksemforbundet (PEF)

- Vennligst se vedlegg for hele innspillet
- Atopisk eksem er en lite prioritert diagnose, hvor pasientene ikke får tilstrekkelig hjelp
- Psoriasis- og eksemforbundet støtter de nye anbefalingene for alvorlig AD
- Potent og målrettet behandling ved alvorlig AD hos voksne vil gi betydelig økt livskvalitet hos den enkelte, samtidig som det vil gi en samfunnsøkonomisk gevinst ved at folk kan være i arbeid, i stedet for sykmeldinger og lange perioder utenfor arbeidslivet.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk

- Vennligst se vedlegg for hele egnethetsvurderingen
- Maks AUP (inkl. mva.) for dupilumab er per juni 2019 på 7 910 NOK per dose. Det er også tilbudt en lavere LIS-pris som ikke er offentlig.
- En utfordring i metodevurderingen ID2017_055 var at det var relativt få pasienter som informerte om effekt av dupilumab etter uke 16, det var kun 23 pasienter som hadde mottatt dupilumab i et år. Dersom det bestilles en revurdering av dupilumab til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne >18 år, hvor studiepopulasjonen skal innskrenkes i

NYE METODER

forhold til forrige metodevurdering, må det gjøres en vurdering av om det er nok data til å informere om effekt etter uke 16.

- En oppfølgingstid kortere enn 12 måneder regnes som kort i dette tilfellet, bla fordi det ved langvarig behandling med biologiske legemidler kan dannes nye nøytraliserende antistoffer mot legemidlene som kan svekke den kliniske responsen.
- Legemiddelverket anbefaler at dersom saken skal revurderes, så bør det gjøres en ny fullstendig metodevurdering hvor data fra den åpne oppfølgingsstudien (OLE) for dupilumab gjøres tilgjengelig i den helseøkonomiske modellen. Dette er data som ikke var tilgjengelig for Legemiddelverket ved den opprinnelige metodevurderingen, men som Sanofi i etterkant har tilbudt seg å levere.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: Drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen faglige innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Det er ingen retningslinjer som påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: RHF-ene har hatt finansieringsansvar siden 01.02.2018.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☐

Kontaktinformasjon:

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

Hudlege Tor Langeland, avtalespesialist i hud- og veneriske sykdommer.

Navn på kontaktperson:

Tor Langeland

Telefonnummer:

95243125

E-postadresse:

langeland.tor@gmail.com

Dato og sted:

Oslo, 20. juni 2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Dupilumab til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne >18 år (forslag 4 – ny alvorlighetsavgrensing i hht. NFDV anbefaling)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Dupixent er første målrettede, biologiske behandling mot alvorlig atopisk eksem – en svært alvorlig hudsykdom med store konsekvenser for pasienters livskvalitet og fysiske/mentale helse. Metoden er tidligere avvist pga. for dårlig kostnadseffektivitet. Det foreligger nå nye, strenge og detaljerte anbefalinger fra NFDV (hudlegeforeningen). Dette vil innsnevre pasientpopulasjonen. Legges denne pasientpopulasjonen til grunn for analysene, vil dette opplagt bedre kostnadseffektiviteten. Medikamentet er for øvrig funnet kostnadseffektivt i alle våre naboland.

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

Det er et stort udekket behov for effektiv behandling av pasienter som har alvorlig grad av atopisk dermatitt og som ikke har tilstrekkelig effekt av hverken topikale eller systemiske behandlinger. Eneste godkjente systemiske behandling for denne gruppen er ciklosporin (SandImmun) som bare bør brukes i inntil ett år pga nefrotoksisk effekt.

4. Forslaget gjelder:

	Ja	Nei
En helt ny og innovativ metode	☒	☐
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	☐	☒
En sammenligning mellom flere metoder	☐	☒
Er metoden tatt i bruk?	☐	☒
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	☐	☐
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒
Er metoden relevant for utfasing?	☐	☒

-

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel	☒
Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket*	☐

*Hvis metoden er CE-merket:

-

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som <u>ikke</u> er CE-merket	☐
Prosedyre	☐
Screening	☐
Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud	☐

- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐
- Annet (beskriv) ☐

Metoden er et biologisk legemiddel fra Sanofi, EMA-godkjent i 2017.

6. Metodens bruksområde:

- Forebygging ☐
- Utredning og diagnostikk ☐
- Behandling ☒
- Rehabilitering ☐
- Spesialisthelsetjenesten ☒
- Primærhelsetjenesten ☐

Metoden er relevant for hudspesialister ved avdeling på sykehus og privatpraktiserende hudleger med offentlig driftstilskudd.

7. Finansieringsansvar Ja Nei
- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐
- Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Dupixent forventes brukt via H-reseptsystemet.

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei
- ☐ ☒

Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) har nylig (juni 2019) utarbeidet anbefalinger i den hensikt å sikre enhetlig og korrekt bruk av biologisk behandling av AD-pasienter. Disse anbefalingene innebærer en detaljert og vesentlig innsnevring og alvorliggjøring av pasientpopulasjonen sammenlignet med SLV's opprinnelige metodevurdering for Dupixent.

9. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei
- ☐ ☒

"Klikk her og gi en kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

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

Dupixent forventes å kun forskrives på H-resept av spesialist i dermatologi. Fagmiljøets forslag er at hver enkelt pasient godkjennes av avdelingsledelse ved hudavdeling på universitetssykehus, slik praksis er ved biologisk behandling av pasienter med psoriasis.

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

Klinisk effekt	☒
Sikkerhet/bivirkninger	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etiske	☒
Juridiske	☐

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

Se tidligere forslagsskjema.

13. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Atopisk dermatitt er en vanlig sykdom med et bredt spekter i alvorlighetsgrad. De mest alvorlig rammede pasientene har et livslangt forløp med utbredt utslett, i noen tilfeller helt generalisert. I tillegg har de kløe, som er kardinalsymptomet ved atopisk dermatitt, som kan være invalidiserende og medfører dårlig søvn. Behandlingen av pasienter i denne kategorien er utfordrende fordi lokalbehandling og lysbehandling ikke er tilstrekkelig, kombinert med at de tilgjengelige midler til systemisk behandling er begrenset. Det er bare cyclosporin som har indikasjon atopisk dermatitt. Dette kan være effektivt, men er nefrotoksisk og anbefales ikke brukt i mer enn ett år. Pga manglende alternativer er det mange pasienter i denne pasientgruppen som er behandlet utover den anbefalte perioden. Dupilumab representerer et etterlengtet gjennombrudd i behandlingen av atopisk dermatitt. Dette er nå tatt i bruk i alle våre naboland. Det er vanskelig å forstå at norske pasienter med alvorlig atopisk dermatitt ikke skal få mulighet til å dra nytte av et så viktig gjennombrudd i behandlingen av denne vanskelig sykdommen.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Dupixent har medisinsk godkjenning for «moderat til alvorlig» AD, men Bestillerforum har bedt om metodevurdering avgrenset til alvorlig sykdomsgrad. NFDV-anbefaling avgrenser bruken av Dupixent til pasienter med kombinasjon av EASI $\geq$ 21 og POEM $\geq$ 17 og DLQI $\geq$ 11, samt tidligere gjennomgått systemisk behandling. Hver for seg er alle 3 scoringskrav alvorlige, og i kombinasjon med «og» mellom hver, kan det anses som en sikker avgrensning til pasienter med en reell alvorlig total sykdomsbelastning. Se vedlagt kopi av NFDV-anbefaling for ytterligere detaljer.

Forventet effekt

NFDV-anbefaling foreslår EASI50-respons (minst 50% forbedring i EASI score) som definisjon på hvorvidt pasienter skal anses å ha tilstrekkelig respons til å fortsette på behandling. Cirka 80% av pasientene kan forventes å oppnå dette, basert på resultater fra kliniske studier. Studiene viser også vesentlig forbedring i POEM (inkl. bl.a. søvn og kløe) og DLQI (livskvalitet), samt scoringer for bl.a. angst og depresjon (HADS).

Sikkerhet

I studiene er det noe økt forekomst av konjunktivitt.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca. 1000

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Denne behandlingen vil kun gis til de mest alvorlige pasientene, i hht. ny NFDV-anbefaling.

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

NFDV har nylig utarbeidet anbefalinger for å sikre korrekt bruk til det man mener er den alvorlige delen av denne pasientgruppen. [Link](#). Denne ligger foreløpig bak helsepersonell-mur, derfor også vedlagt som pdf.

<https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-forening-for-dermatologi-og-venerologi/Nyheter/2019/Anbefalinger-om-bruk-av-biologiske-legemidler-ved-atopisk-dermatitt/>

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

NFDV-anbefaling. Se forøvrig tidligere metodevurdering og forslag til revurdering.

<https://nyemetoder.no/metoder/dupilumab-dupixent>

<https://nyemetoder.no/metoder/dupilumab-dupixent-revurdering>

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

Sanofi

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

Dupixent ble godkjent av EMA september 2017, og SLV oktober samme år.

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

Dupixent er en svært etterlengtet innovasjon til en liten gruppe meget alvorlige hudpasienter med stor sykdomsbyrde og få reelle behandlingsalternativ.

Relevante sammenligningsland har for lenge siden tatt i bruk Dupixent: Sverige, Danmark, Finland, Island, Tyskland, Nederland, England, Skottland, Frankrike, Estland, Tyrkia, m.fl.

Grunnen til at dette bør vurderes igjen, er at NFDV har utarbeidet retningslinjer for hvilke pasienter som bør få denne behandlingen. Anbefalingene er strenge og innebærer av bare pasienter med alvorlig atopisk dermatitt vil være aktuelle for behandlingen. Retningslinjene krever også godkjenning fra Universitetsklinikk før oppstart.

Dette bør ha en vesentlig betydning både for kostnadseffektiviteten og ikke minst den potensielle budsjettkonsekvensen av Dupixent.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Har fungert som klinisk ekspert for en rekke legemiddelfirma, inkludert Sanofi.



24. MAI 2019

**VEILEDENDE ANBEFALINGER FOR
BRUK AV BIOLOGISKE LEGEMIDLER VED
ATOPISK EKSEM**

1. Bakgrunn

Styret i Norsk forening for dermatologi og venerologi har gitt arbeidsutvalget følgende mandat: «Utvalget skal utarbeide forslag til veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem. Utvalget kan gjerne ta utgangspunkt i retningslinjer fra fagmiljøet i andre land. Forslaget skal være kortfattet, konkret og praktisk anvendelig. Forslaget bør foreligge i god tid før NFDVs styremøte primo mai d.å.»

Arbeidsutvalget har bestått av følgende personer: Eva Maria Rehbinder, Lene Frøyen Sandvik og Marit Saunes.

Følgende dokumenter er lagt til grunn for anbefalingene:

- NICE guidelines, Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis
- Wollenberg A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. JEADV 2018, 32,850-878
- Calzavara Pinton P et al. Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: a Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), and the Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAPA). Giornale Italiano de Dermatologia e Venereologia 2018 April; 153(2):133-45
- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761055s007lbl.pdf
- https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Felleskatalogen.no
- Privat korrespondanse svenske kolleger (Rekommendation för behandling

- med dupilumab (Dupixent) vid atopisk dermatit i Region Stockholm)
- Privat korrespondanse danske kolleger (Danske guidelines i behandling av atopisk dermatitt, 2018)
 - Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF- α - hemmere og andre biologisk betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. Revidert utgave februar 2010. Sosial- og helsedirektoratet, IS-1478

Anbefalingene nedenfor er å anse som overordnede og veiledende.

2. Forskriving

Biologiske legemidler kan forskrives av spesialister i hud- og veneriske sykdommer med god kjennskap til atopisk eksem behandling og vurdering (skåring) av alvorlighetsgrad. Forskrivingen skal godkjennes av fagmiljøet ved et offentlig eller ikke-kommersielt privat sykehus med minst to spesialister i hud- og veneriske sykdommer.

Vedtak om forskriving skal baseres på skriftlig dokumentasjon av pasientenes sykehistorie, tidligere gjennomgått behandling og aktuell tilstand. Slik dokumentasjon skal også utarbeides for pasienter ved avdelinger som selv skal godkjenne forskriving. Pasienten trenger ikke selv møte til undersøkelse ved den godkjennende avdeling, hvis denne er en annen enn den som behandler pasienten. Svar fra sykehuset som behandler søknaden bør gis senest innen to uker, med kopi av vedtaket til pasienten. All korrespondanse skal dokumenteres i pasientens journal.

3. Kriterier for bruk av biologiske legemidler

3.1 Krav til alvorlighetsgrad av atopisk eksem

EASI ≥ 21

og POEM ≥ 17

og DLQI ≥ 11

Da sykdommen kan ha et fluktuerende forløp, bør pasienten ha hatt moderat til alvorlig grad av sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder (perioder komplisert med infeksjon unntatt).

Merknad: I helt spesielle tilfeller, f.eks. ved uttalt affeksjon av hode/hals, kan kravet om EASI ≥ 21 fravikes. Det anbefales likevel at kravet om POEM ≥ 17 og DLQI ≥ 11 er oppfylt.

Vær oppmerksom på at EASI kan underestimere alvorlighetsgraden hos pasienter med mørk hud.

3.2 Krav til tidligere gjennomført behandling

Biologisk behandling anbefales for pasienter med moderat til alvorlig atopisk eksem der man ikke oppnår behandlingsmål/har kortvarig effekt av behandling med topikal behandling og/eller lysbehandling, **og** der minimum en annen systemisk behandling er forsøkt. Systemisk behandling skal ha vært gitt i anbefalt dosering og adekvat varighet, vanligvis minimum 3 måneder.

Systemisk terapi som brukes ved moderat til alvorlig atopisk eksem inkluderer ciklosporin, azathioprin, mycophenolat mofetil og methotrexate. Av disse er det kun ciklosporin som har godkjent behandlingsindikasjon atopisk eksem, de andre medikamentene brukes off-label.

Merknad: I tilfeller der lysbehandling av praktiske årsaker ikke kan gjennomføres, kan kravet om gjennomført lysbehandling fravikes.

I tilfeller der pasienten har kontraindikasjoner mot lysbehandling og/eller systemisk behandling kan kravet om gjennomført lysbehandling og gjennomført systemisk behandling fravikes.

Søknad skal også i disse tilfellene vurderes/godkjennes av sykehus som behandler søknadene.

3.3 Lokalbehandling

Fuktighetsgivende kremer er grunnleggende i behandling av all atopisk eksem og skal brukes daglig etter retningslinjer.

Anti-inflammatorisk behandling i form av lokale steroider og/eller kalsinevrin hemmere kan ofte være nødvendig å bruke i oppstartfasen av biologisk behandling, men også ved eventuelle oppbluss. Brukes da proaktivt med nedtrapping etter retningslinjer.

4. Behandlingsstopp

Dersom pasienten ikke har hatt adekvat respons på behandlingen, bør denne stoppes etter 16 uker.

Adekvat respons defineres som:

Minimum 50% reduksjon i EASI sammenlignet med oppstart
behandling

og minimum 4 poeng reduksjon i DLQI

og/eller minimum 4 poeng reduksjon i POEM

Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 måneder anbefales det stopp av behandlingen. Ved residiv kan behandling gjenopptas.

Erfaring med biologisk behandling av atopisk eksem ved tidligere/nyoppstått malign sykdom eller interkurrent sykdom savnes. Det samme gjelder for behandling under svangerskap og amming. Vi anbefaler derfor at behandlingen seponeres/ikke igangsettes inntil man har mere kunnskap på området.

5. Biologiske legemidler ved atopisk eksem

5.1 Dupilumab

Dupilumab er et humant rekombinant IgG4 monoklonalt antistoff som selektivt er rettet mot interleukin-4 og -13 reseptorene. Disse hemmes ved spesifikk binding til IL-4R alpha sub-enheten. IL-4 signalene hemmes via Type I reseptor (IL-4R α / γ c) og både IL-4 og IL-13 signalisering via Type II reseptor (IL-4R α /IL-13R α).

5.1.1 Utredning før oppstart behandling

- Latent eller kronisk infeksjon må alltid utelukkes før oppstart behandling.
- Grundig anamnese og klinisk undersøkelse. Vekt registreres.
- Blodprøver: Hb, Leucocytter m/diff.telling, ALAT, s-kreatinin.
- Ved aktuelle eller tidligere øyeplager vurderes henvisning til øyelege.

Pasienter med helmintinfeksjon skal behandles før oppstart dupilumab. Ved helmintinfeksjon under pågående dupilumab-behandling, der man ikke har effekt av antihelmintika, skal dupilumab seponeres inntil infeksjonen er sanert.

5.1.2 Dosering

Oppstart: 600 mg (2 injeksjoner á 300 mg)

Vedlikeholdsbehandling: 300 mg annenhver uke

Injeksjonen settes subkutan på låret eller magen (bortsett fra 5 cm omkring navlen)

Glemt dose: Tas så raskt som mulig, og neste dose kan tas som vanlig iht. vanlig doseregime.

Overdose: Ta kontroll blodprøver. Symptomatisk behandling.

5.1.3 Svangerskap/amming

Det anbefales ikke å gi dupilumab under svangerskap eller amming, grunnet utilstrekkelig dokumentasjon.

5.1.4 Monitorering/oppfølging

Kontroll anbefales hver 3.måned, noe hyppigere initialt og bør innbefatte:

- EASI
- DLQI
- POEM
- Blodprøver: Hb, Leucocyter m/diff.telling, ALAT, og s-kreatinin

5.1.5 Bivirkninger

Reaksjon ved injeksjonssted

Eosinofili

Hodepine

Konjunktivitt infeksøs el allergisk

Blefaritt, keratitt

Øye tørrhet eller kløe

Oral herpes

Allergisk reaksjon/serumsykdom/serumsykdomlignende reaksjon (sjeldent)

Tiltak avhenger av bivirkning og graden av bivirkningen. Øyesymptomer bør behandles så snart de oppstår og vurderes tilsett av øyelege.



Bestilling nr ID2019_082

Tittel på bestillingen:

<i>Dupilumab til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne >18 år (forslag 4 – ny alvorlighetsavgrensing i hht. NFDV anbefaling)</i>
Medisinsk effekt og nyhetsverdi: Forslaget innebærer en revurdering av metodevurdering ID2017_055 for en populasjon av pasienter definert ved baselineverdier (POEM score ≥ 17 og DLQI score ≥ 11 og EASI score ≥ 21). Dette er basert på anbefalinger fra Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) vedrørende hvilke pasienter med atopisk dermatitt (AD) som skal få tilbud om biologiske legemidler.
Legemiddelkostnader (inkl. mva) Maks AUP (inkl. mva.) for dupilumab er per juni 2019 på 7 910 NOK per dose. Det er også tilbudt en lavere LIS-pris som ikke er offentlig.
Finansieringsordning: Sykehus
Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT): Dupilumab har MT
Leveringstid: Saksbehandlingstid for en ny hurtig metodevurdering (revurdering) vil i utgangspunktet være 180 dager.

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Legemiddelverket har tidligere metodevurdert dupilumab ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år, [ID2017_055](#). Denne metodevurderingen er basert på en pasientpopulasjon med følgende pasientkarakteristika:

CAFE & CHRONOS-CAFE-like		
	dupilumab ^a + TCS (n=130)	placebo + TCS (n=169)
Age in years ^a	38 (13)	38 (13)
Men, %	59	60
BMI in kg/m ^{2a}	25 (4)	26 (5)
Caucasian, %	93	90
Asian, %	5	7
Years with AD ^a	30 (15)	29 (15)
Percent BSA with AD ^a	57 (19)	59 (22)
EASI [0-72, >20=severe] ^a	34 (11)	35 (12)
IGA [0-4, 4=severe] ^a	3.5 (0.5)	3.5 (0.5)
Weekly average of peak daily pruritus NRS [0-10, >6=severe] ^a	7 (2)	7 (2)
SCORAD [0-103, >50=severe] ^a	69 (13)	69 (13)
POEM [0-28, >24=severe] ^a	20 (6)	20 (6)
DLQI [0-30, >10=very large effect] ^a	15 (8)	15 (8)
HADS [0-42, 11 overt depression/anxiety] ^a	13 (8)	13 (8)
EQ-5D utility ^a	0.72 (0.25)	0.63 (0.32)

^aMean (standard deviation); ^alicensed dose (300 mg every 2 weeks); AD, atopic dermatitis; BMI, body mass index; BSA, body surface area; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; IGA, Investigator's Global Assessment; n, number of patients; NRS, numerical rating scale; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis; TCS, topical corticosteroids



I metodevurderingen kom Legemiddelverket med følgende anbefaling: «Dersom dupilumab finansieres av spesialisthelsetjenesten, anbefaler Legemiddelverket at det ved oppstart av behandling benyttes validerte verktøy for å vurdere alvorlighet og respons, supplert med annen klinisk relevant informasjon som bl.a. sykdoms- og behandlingshistorikk. Aktuelle validerte verktøy er for eksempel EASI (med kløeskala) eller SCORAD, og klinikere Legemiddelverket har konferert mener at disse verktøyene enkelt vil kunne implementeres i norsk klinisk praksis.»

Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) har nå kommet med en anbefaling hvor tre spesifikke verktøy for å måle alvorlighet skal benyttes sammen ved vurdering av bruk av biologiske legemidler i behandlingen av atopisk dermatitt (AD), disse verktøyene skal brukes i tillegg til at det gjøres vurderinger rundt sykdomshistorikk og tidligere behandling. Av de tre verktøyene for å måle alvorlighet som anbefales av NFDV, har Legemiddelverket vurdert at EASI er tilstrekkelig validert i metodevurderingen. De to siste, POEM og DLQI, var ikke særskilt vurdert i metodevurderingen. EASI innebærer vurdering av lege, mens POEM og DLQI er verktøy for pasientrapporterte utfall/opplevelse av sykdom:

POEM¹ (Patient-Oriented Eczema Measure) benyttes ved måling av pasientens opplevelse av sykdommen AD. En score over 17 indikerer alvorlig AD.

DLQI² (Dermatology Life Quality Index) og brukes for å beskrive hvordan hudsykdommer har påvirket pasientens liv siste uke. En score over 11 indikerer at sykdommen har veldig stor påvirkning.

EASI (Eczema Area Severity Index) brukes til å vurdere utbredelse av sykdom og alvorlighet av kliniske tegn. Utbredelse vurderes for fire områder av kroppen; hode og nakke, armer, overkropp, underkropp/ben. Det gis score for utbredelse av følgende kliniske tegn på hvert av disse nevnte stedene på kroppen; rødhet, hudfortykninger, merker etter kløe, lichenfication. En score $\geq 21,1$ indikerer alvorlig AD.

I den helseøkonomiske modellen som var levert til metodevurderingen ID2017_055 var det kun mulig å vurdere kostnadseffektivitet for to populasjoner:

- Den første av disse populasjonene hadde EMA vurdert at hadde alvorlig AD da de gjorde utredningen for markedsføringstillatelsen, samtlig av pasientene i denne populasjonen hadde en EASI score ≥ 21 , langvarig sykdomshistorikk, og behandlingshistorikk eller kontraindikasjoner for systemisk terapi for AD.

- I den helseøkonomiske modellen var det også mulig å velge en populasjon som var innskrenket post hoc, en subpopulasjon som i tillegg hadde en IGA score lik 4. Legemiddelverket vurderte at IGA ikke var et validert verktøy, og la ikke den innskrenkede IGA4 populasjonen til grunn i metodevurderingen.

Den populasjonen som NFDV nå anbefaler behandling for i norsk klinisk praksis (POEM score ≥ 17 og DLQI score ≥ 11 og EASI score ≥ 21) var altså ikke vurdert i metodevurderingen. Populasjonen NFDV nå anbefaler at skal få tilbud om biologiske legemidler skiller seg fra den populasjonen Legemiddelverket har vurdert i metodevurderingen, ved at pasientene selv har rapportert en mer alvorlig sykdom via verktøyene POEM og DLQI, dette kommer altså i tillegg til at pasientene har en EASI score ≥ 21 og relevant sykdoms- og behandlingshistorikk.

¹ <https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/documents/methodological-resources/poem-for-self-completion.pdf>

² <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=1653&itemtype=document>



En utfordring i metodevurderingen ID2017_055 var at det var relativt få pasienter som informerte om effekt av dupilumab etter uke 16, det var kun 23 pasienter som hadde mottatt dupilumab i et år. Dersom det bestilles en revurdering av dupilumab til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne >18 år, hvor studiepopulasjonen skal innskrenkes i forhold til forrige metodevurdering, må det gjøres en vurdering av om det er nok data til å informere om effekt etter uke 16.

En oppfølgingstid kortere enn 12 måneder regnes som kort i dette tilfellet, bla fordi det ved langvarig behandling med biologiske legemidler kan dannes nye nøytraliserende antistoffer mot legemidlene som kan svekke den kliniske responsen.

Legemiddelverket anbefaler at dersom saken skal revurderes, så bør det gjøres en ny fullstendig metodevurdering hvor data fra den åpne oppfølgingsstudien (OLE) for dupilumab gjøres tilgjengelig i den helseøkonomiske modellen. Dette er data som ikke var tilgjengelig for Legemiddelverket ved den opprinnelige metodevurderingen, men som Sanofi i etterkant har tilbudt seg å levere.

Innspillskjema for legemidler

Opplysninger fra leverandør / produsent

Leverandøren/produsenten har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode (forslag/metodevarsel) som er foreslått for nasjonal metodevurdering før den behandles av Bestillerforum RHF. Bruk dette skjema for å gi innspill til forslag/metodevarsler på metoder som har status «Forslag mottatt/åpent for innspill». Det er frivillig å fylle ut skjemaet.

Innsendte skjema vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no. Dersom det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒

Jeg har fylt ut siste punktet «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

Hvilken metode gjelder det	
Metodens ID nummer*:	ID2019_082
Metodens tittel:	Dupilumab (dupixent) – revurdering II

*ID2016_XX

Navn på leverandør / produsent:	Sanofi-aventis Norge AS
Organisasjonsnummer:	976 335 147
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	dupilumab (Dupixent)
Kontaktperson med kontaktinformasjon:	Hege Kristin Hagen 90881473 hege.hagen@sanofi.com

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? Ja
Tidspunkt for Markedsføringstillatelse: EMA markedsføringstillatelse 26. september 2017, Norsk MT med offisiell listepri 1. februar 2018.
Godkjent indikasjon: Dupixent er indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

Er legemidlet i bruk i Norge i dag? Nei, men unntaktsforskrivning kan forekomme
Hvis legemidlet er i bruk:
Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk:
Nevn eventuelt(le) sted(er) det er i bruk:

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer?
Ja, legemiddelet er omtalt i de nylig publiserte «Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem» fra Norsk Forening for Dermatologi og Venerologi (NFDV). Publisert mai 2019. Tilgjengelig fra: https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-forening-for-dermatologi-og-venerologi/Nyheter/2019/Anbefalinger-om-bruk-av-biologiske-legemidler-ved-atopisk-dermatitt
I tillegg er legemiddelet omtalt i EADV guidelines (europeiske guidelines). Mai 2018

Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 May;32(5):657–82.

Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Jun;32(6):850–78.

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet?

Nei, det er ingen andre leverandører av dupilumab

Eventuelle innspill til hoved-/ underproblemstilling i forslaget/metodevarslet?

For pasienter med alvorlig atopisk dermatitt er det i dag et stort udekket medisinsk behov når dagens tilgjengelige alternativer ikke har tilstrekkelig effekt eller ikke tolereres. Sykdommen er svært begrensende for pasientenes livskvalitet og helsetilstand. Dupilumab representerer et gjennombrudd i behandlingen og er stort medisinsk fremskritt for disse alvorlig syke pasientene.

Dupilumab har medisinsk indikasjon moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD). Oppdraget fra Bestillerforum i 2017 var en metodevurdering avgrenset til «alvorlig AD».

I alle fase 3 studiene på dupilumab har pasientene blitt fordelt i henhold til moderat og alvorlig sykdom. 50% Investigator Global Assessment (IGA) 3 (moderat) og 50% IGA 4 (alvorlig) pasienter. Sanofi foreslo ovenfor Legemiddelverket en avgrensing til «alvorlig AD» ved bruk av IGA 4 pasientpopulasjonen i de aktuelle studiene i henhold til Bestillerforums oppdrag.

SLV godtok ikke Sanofis opprinnelige forslag til alvorlig atopisk dermatitt, IGA 4-avgrensing av pasientene. I SLVs metodevurderingsrapport fra 2018 ble den helseøkonomiske analysen utført på fullt analysesett (FAS). FAS består av både pasienter med IGA 3 (moderat atopisk dermatitt) og IGA 4 (alvorlig atopisk dermatitt). Metoden ble avvist av Beslutningsforum (24.09.2018) grunnet for lav kostnadseffektivitet i Legemiddelverkets analyse (nyemetoder.no).

Både Sanofi i sitt forslag, og SLV i sin metodevurdering, fremhevet behovet for å utarbeide kliniske retningslinjer for bruk av dupilumab i Norge, ettersom IGA-scoring først og fremst brukes i studier og er lite egnet for klinikken.

I mai 2019 publiserte NFDV nye, detaljerte behandlingsanbefalinger (lenke tidligere i dokumentet)

NFDV anbefaler en kombinasjon av alvorlighetsscoringsverktøy som anses klinisk relevante for å skille ut de alvorlige pasienttilfellene: Eczema Area and Severity Index (EASI), Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) og Dermatology Life Quality Index (DLQI). Alvorlig AD defineres som en kombinasjon av disse scoringsmetodenes terskelverdier for alvorlig AD (EASI ≥ 21 og POEM ≥ 17 og DLQI ≥ 11). Disse scoringene omfatter både utslettets utbredelse

og alvorlighet, søvnmangel, kløe og livskvalitet. Hvert scoringskrav er i seg selv definert som alvorlig og i kombinasjon (samtidig tilstedeværelse av alle tre) sikrer de at pasienttilfellet er alvorlig i alle dimensjoner av sykdommen. I tillegg stilles det krav til varighet av sykdommen forut for behandlingsoppstart, tidligere systemisk behandling og lysbehandling. Anbefalingen gir detaljerte instruksjoner for seponering både ved manglende effekt og vedvarende symptomfrihet.

I lys av de nye anbefalingene til NFDV har Sanofi gjort en foreløpig analyse av baseline-karakteristika fra våre studier. Denne viser at NFDV-anbefalingene gir en avgrensning til 53,5% av totalpopulasjonen fra den opprinnelige metodevurderingen. Dette tallet er numerisk svært nær Sanofis foreslåtte IGA 4-avgrensning på 50,2%. Videre er sykdomsalvorlighet hos NFDV-populasjonen også tilnærmet lik IGA 4-populasjonen basert på median EASI, POEM og DLQI.

Behandlingsanbefalingene til NFDV innsnevrer den aktuelle pasientpopulasjonen for dupilumab til de med mest alvorlig grad av atopisk dermatitt. Dersom denne pasientpopulasjonen, med tilhørende effektdata, legges til grunn for den helseøkonomiske analysen, vil behandlingen etter Sanofis beregninger, være kostnadseffektiv med den tilbudte konfidensielle prisen.

En metodevurdering basert på NFDVs-kriterier er dessverre ikke teknisk mulig i den foreliggende helseøkonomiske modellen til Sanofi. Utarbeidelse av en ny helseøkonomisk modell vil ta tid og utfallet vil med stor sannsynlighet bli mer eller mindre likt Sanofis forslag til IGA 4-avgrensning i den opprinnelige dokumentasjonspakken.

Dupilumab til behandling av pasienter med atopisk dermatitt er funnet kostnadseffektiv både i Sverige og Finland ved bruk av IGA 4-avgrensning og pasientene der har hatt tilgang til dupilumab siden første halvdel av 2018.

For at behandlingen snarest mulig skal komme pasienten til gode foreslår Sanofi å benytte den opprinnelige helseøkonomiske modellen i lys av de nye anbefalingene.

UK og Skottland har brukt waning uten pasientavgrensning som forutsetning for sine positive beslutninger, som beskrevet i Sanofis forslag til revurdering. Dette er fortsatt et alternativ til avgrensning i pasientpopulasjon.

Finnes alternativer til legemidlet som er foreslått (dere er ansvarlig for)?

Nei, det er et udekket medisinsk behov for pasienter med behandlingsrefraktær alvorlig atopisk eksem. Dupilumab forventes brukt etter at andre behandlingsalternativ er forsøkt uten tilstrekkelig effekt eller er funnet uegnet.

Øvrige kommentarer

Sanofi har i flere år jobbet for å tilby nødvendig dokumentasjon og evalueringer for å gjøre dupilumab tilgjengelig for pasienter med alvorlig atopisk dermatitt. Sanofi håper de nye behandlingsanbefalingene og forslaget til avgrensning av pasienter som nå foreligger er

tilstrekkelig slik at disse alvorlig syke pasientene, uten eksisterende adekvat behandling, omsider kan få hjelp.

For å oppnå kostnadseffektivitet, har Sanofi vurdert det nødvendig å avgrense pasientpopulasjonen til de alvorligste pasientene. Sanofi har gitt betydelige rabatter i flere omganger, men med fullt analysesett (både IGA 3 og IGA 4 pasienter) som grunnlag for kostnadseffektivitetsberegningene har dette ikke vært tilstrekkelig. Med de nye anbefalingene til NFDV, som avgrenser pasientpopulasjonen tilnærmet lik IGA 4-pasientene i Sanofis kliniske studier, vil behandling med dupilumab, etter Sanofis beregninger, være kostnadseffektiv med den tilbudte konfidensielle prisen.

Dupilumab er tatt i bruk med finansiering i Sverige, Danmark, Finland, Estland, Island Tyskland, Nederland, England, Skottland med flere.

Det er utfordrende for norske pasienter med alvorlig AD uten adekvat behandlingsrespons å vente i lang tid på et nytt behandlingsalternativ med grundig fase 3 dokumentert effekt. Det er også vanskelig å forstå hvorfor de ikke har tilgang til den samme behandlingen som pasienter i våre naboland.

Ønsker dere å bidra med dokumentasjon som etterspørres dersom Bestillerforum RHF beslutter at det skal gjennomføres en metodevurdering på bakgrunn av forslaget/metodevarsel?

Ja

Interesser og eventuelle interessekonflikter

-til den leverandør/produsent som sender inn dette innspill

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempel: Økonomiske interesser i saken.)

Beskriv kortfattet:

Firma som sender inn dette innspillet er produsent av legemiddelet.

Oslo, 07.08.2019

sanofi-aventis Norge AS

Hege Kristin Hagen

Innspillskjema forslag/metodevarsler

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode (forslag/metodevarsel) som er foreslått for nasjonal metodevurdering før den behandles av Bestillerforum RHF. Bruk dette skjema for å gi innspill til forslag/metodevarsler på metoder som har status «Forslag mottatt/åpent for innspill».

Innsendte skjema vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no. Dersom det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

NB! Leverandører/produsenter bruker spesielle skjemaer for innspill, se [leverandører](#).

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒

Jeg har fylt ut punkt 5 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2019_082
Metodens tittel:	Dupiluman (Dupixent) revurdering II

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Helle Stordrange Grøttum
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	LHL Astma og allergi
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	Helle.grottum@lhl.no Telefon: 996 24 139

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?	Ja/Nei
Hvis metoden er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: Nevn eventuelt(le) sted(er) den er i bruk:	

3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?
I så fall beskriv kortfattet: Metoden er ikke i bruk

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten? JA
I så fall beskriv kortfattet: Voksne pasienter med alvorlig atopisk dermatitt (AD) har i dag ikke tilgang til effektiv behandling. De tilbys lokale steroider (TCS) som i alvorlige tilfeller ikke er tilstrekkelig til å behandle eksemet eller lindre symptomene. De verst rammede prøver cyclosporin, noen har effekt, andre ikke. For å bli vurdert for Dupiluman er det krav om at pasienten har prøvd cyclosporin uten effekt. LHL Astma og allergi støtter de nye anbefalingene for behandling av atopisk dermatitt utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi. Anbefalingene

har bla til hensikt å sikre enhetlig og korrekt bruk av biologiske legemidler. Alvorlig atopisk dermatitt anslås av Dr. Thor Langeland å ramme om lag 1000 pasienter i Norge. For disse forringes livskvaliteter vesentlig. Å leve med en kronisk sykdom med daglige symptomer er vist å forringe livskvalitet. Studier viser at unge med alvorlig eksem har lavt selvbilde, psykiske problemer og økt risiko for selvmord. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28577800> og <https://bmcdermatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-5945-10-3> Vedvarende kløe, mangel på søvn, et krevende behandlingsregime gjør at mange har så store belastninger med sykdommen at de faller utenfor arbeidslivet. Høyt sykefravær medfører behov for å skifte yrke, noe som gir økte kostnader for pasient så vel som for samfunnet. Dette gjelder et fåtall av alle pasienter med AD, kun de som er alvorlig rammet.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27616422>.

Å vite at behandling finns men ikke gjøres tilgjengelig oppleves som en tilleggsbelastning. Mange er kjent med at biologiske legemidler tilbys ved alvorlig AD i andre land, bla Sverige og Danmark. En effektiv og målrettet behandling av alvorlig AD hos voksen vil være en god investering i livskvalitet, arbeidskraft og psykisk helse.

4. Øvrige kommentarer

Barna med AD kan søke om klimabehandling gjennom Statens behandlingsreiser. Voksne med psoriasis og revmatisme har mulighet for å søke Statens behandlingsreiser til utlandet i tillegg til at de har tilgang til effektive biologiske legemidler. Voksne med alvorlig AD tilbys verken klimabehandling eller biologiske legemidler

5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine/deres relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Du/dere har økonomiske interesser i saken. Du har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Beskriv kortfattet:

LHL Astma og allergi har ingen bindinger til Sanofi

Innspillskjema forslag/metodevarsler

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode (forslag/metodevarsel) som er foreslått for nasjonal metodevurdering før den behandles av Bestillerforum RHF. Bruk dette skjema for å gi innspill til forslag/metodevarsler på metoder som har status «Forslag mottatt/åpent for innspill».

Innsendte skjema vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no. Dersom det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

NB! Leverandører/produsenter bruker spesielle skjemaer for innspill, se [leverandører](#).

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒

Jeg har fylt ut punkt 5 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☐X

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2019_082
Metodens tittel:	Dupiluman (Dupixent) revurdering II

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Claus Lützow-Holm
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Privatpraktiserende hudlege Oslo
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	Kontor: +47 2293 2530 Mobil: +47 913 04 888 E-post: clau-lut@online.no Internett: www.huddoktoren.no

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?	Ja/Nei
Hvis metoden er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: Nevn eventuelt(le) sted(er) den er i bruk:	

3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?
I så fall beskriv kortfattet: Det finnes ingen alternativ til dupilumab i dagens behandlingspraksis.

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?
I så fall beskriv kortfattet: Ja

4. Øvrige kommentarer

Atopisk dermatitt tilhører gruppen atopiske sykdommer.

A-topisk betyr rett oversatt ”utenfor – sted”, out of place, og navnet atopisk blir brukt på flere måter. Det vanlige er å bruke atopiske sykdommer som en samlebetegnelse for de 4 tilstandene: matallergier, høysnue, astma og atopisk eksem.

Forekomsten av disse sykdommene er så høy at fort nesten halve Norge har atopiske sykdommer. Noen har ”bare” en av disse, mange har flere, som dukker opp i tur og orden gjennom livet. Vi snakker om den atopiske marsjen, vi plukker opp atopiske sykdommer underveis i livet. Eksem som barn, høysnue fra tenårene, og kanskje astma som voksen, er en ikke uvanlig sykdomskarriere, blant flere. Av de med alvorlig atopisk eksem vil nesten 50% få høysnue, eller allergisk rinitt, og neste 25% vil utvikle astma i tillegg til hudsykdommen.

Tema for dette innspillet er alvorlig atopisk eksem. Jeg kaller dem gjerne værstingene blant de med atopisk eksem. Jeg tiltaler dem som værstinger - etter at jeg har blitt litt kjent med dem, og med få spørsmål har fått høre – joda, de har hatt eksem, kløe og tørr hud hele livet. De svarer ofte litt overrasket på dette spørsmålet. Det jeg vil vite er nettopp dette- at de ikke har levd en dag uten en hud som har plaget dem i varierende grad. De skjønner raskt at jeg med ordet værsting anerkjenner dem, som en av dem som har det verst, som allerede har prøvd det meste, og som ikke er friske.

Atopisk dermatitt er en kronisk kløende hudsykdom som skyldes et komplisert ubalansert samspill mellom immunforsvaret, hudens arvelige utrusting, og ytre faktorer. Det kan være klima, luftfuktighet, kroppens bakterieflora, irritasjon av daglige aktiviteter, tekstiler som gnisser eller klør, osv. Nesten alle har tørr hud. Det oppstår infeksjoner med bakterier eller virus i eksemet, og det er også økt risiko for infeksjoner i andre organer. Til tross for betydelig forskningsinnsats, har ennå ingen forstått denne sykdommen - på en måte som har medført at vi har funnet en kur som kan helbrede.

Man har i senere tid forsket frem legemidler som kan vri sykdommens volumknott nedover, slik at sykdommen blir til å tolerere.

I den senere tid har man begynt å se på sykdommen som en systemsykdom. Det har lenge vært kjent økt risiko for hudsykdommene flekkvis hårtap og vitiligo, men det er nylig også påvist økt risiko for ikke-allergiske sykdommer **uten** relasjon til huden; f.eks leddgikt, og tarmsykdommer av typen inflammatoriske sykdommer. Barn med atopiske eksem kan ser ut til også å ha økt risiko for ADHD. Man vet lite om hvordan dette henger sammen, men jo mer man finner ut av slike sammenhenger kan man legge nye puslespill for å finne felles angrepspunkter for effektive legemidler.

Noen få tall. 15-25 % av alle barn har atopisk eksem, ca 4. % av alle voksne har eksem til enhver tid. Det er stadig flere som blir syke, også blant voksne.

Atopisk eksem er en **underkjent sykdom** – sykdom som vi som helsevesen ikke klarer å synliggjøre, og på denne måten sørge for tilstrekkelig hjelp.

Personer som har sykdommer uten gode etablerte diagnoser, som for eksempel kronisk tretthet-syndrom møter store hindre da f.eks. trykkesystemet ikke gir dem rettigheter, og fagfolk krangler om hva de egentlig feiler. Atopisk dermatitt **er ikke** blant disse sykdommene,

men det er ikke stort bedre å ha en diagnose der de fleste assosierer sykdommen med lettere grad av eksem hos barn, som går over av seg selv. Som så ofte i medisinen er det ikke selve diagnosen som sier så mye om lidelsen, men alvorlighetsgraden av sykdommen.

Alvorlig atopisk eksem er en ganske liten, svært plaget undergruppe av alle med atopisk dermatitt. De som aldri vokste sykdommen av seg, de som kanskje bare fikk flere og større plager etter hvert. De som på den atopiske marsjen plukket opp nye store ryggsekker å bære på. De som aldri har opplevd en hud som ser og føles normal, en hud som vi andre tar for gitt fungerer som den skal, i være og vind og seksualitet. Tenk deg en neve kløpulver som noen lurer inn på huden din daglig, eller et ullskjerf du ikke får lov å ta av deg når det klør. Hele døgnet.

De med alvorlig atopisk eksem er de som skjuler sine sår, de som ikke har sovet en natt uten å våkne av kløe, de som har sår som flere ganger daglig må stelles og forvaltes. De som må bruke så mye tid og krefter på behandlingen av huden, at deres livskvalitet forringes betydelig bare av behandlingene – som kommer i tillegg til sykdommens plager. De som får økonomiske bekymringer pga ekstremt forbruk av fuktighetskremer, vask av salveflekker fra klær, lege-besøk, og bekymring om nye utbrudd.

Alvorlig atopisk eksem er svært krevende å behandle, både for pasient og lege. Det krever mye tid og kunnskap, og de legemidler som har effekt er kompliserte i bruk, med en ofte svært krevende balanse mellom effekt og bivirkninger. Pasientens frykt for kortison kan ofte hindre lindring av sykdommen. Å behandle seg år ut og år inn med kortisonkremer er faktisk en krevende øvelse - å ta ut de positive effekter, uten å risikere bivirkninger.

Vi snakker om en sykdom man ikke blir frisk av pga behandlingen, man blir bare bedre, hvis man er så heldig å "treffe" med den behandlingen. Den atopiske huden kan være uten synlig utslett, men den er fremdeles syk- sårbar for nye utbrudd.

Hos de med alvorlig atopisk eksem er huden som en skogbrann, man kan få kontroll et sted, for at det uten kjent årsak, kan blusse opp på andre steder.

Noe av det pasienter er mest frustrert over er det uforutsigbare, det at de aldri kan stole på at de ikke får et utbrudd. Stress kan utløse utbrudd, men hvordan skal psyken reagere etter en våkenatt med sluttresultat oppklort, smertefullt væskende eksem i ansiktet - før et viktig møte på jobben eller et stevnemøte?

Det er svært godt kartlagt i studier at kløe medfører betydelige søvnforstyrrelser, som går hardt ut over livet på dagen, med økt sykefravær, eller yrkeshemming. Det er ikke så lett å være frisør eller sykepleier med uttalt håndeksem, som ofte er en del av alvorlig atopisk eksem. Det er også økt risiko for angst og depresjon, noen har også påvist økt forekomst av selvmordstanker i sykdomsgruppen. Når det gjelder barn med alvorlig AD snakker vi ofte om den atopiske familie, hvordan søvn-mønsteret i en familie påvirkes. Barnet klør –de andre holdes våkne.

Den eneste tablett behandling som er godkjent, cyklosporin har effekter på nyrene som innebærer at vi ikke bør gi den over tid, og har en rekke andre bivirkninger som hindrer effektiv bruk.

Pasientene går fra lege til lege, og ofte via en myriade av alternative behandlere, som de i forståelig desperasjon søker. Mange lever med alvorlig underbehandlet sykdom. De får ikke god nok hjelp, de orker ikke all behandlingen, har ikke råd, eller mister kort og godt motet i en jungel av gode og dårlige råd.

Et svært grovt estimat er at det finnes ca 1000 personer innenfor denne kategorien av underkjent sykdom. De er i alle aldergrupper, begge kjønn, og de har allerede vært igjennom alle tilgjengelige behandlinger uten at de har fått god kontroll over sykdommen. Du ser dem ikke så lett, de kan sminke det bort, de går med lyse klær for å skjule flass og sår, eller de holder seg hjemme, eller kan være sykmeldte, eller utføre, pga sykdommen.

Er de vanskelig å finne? Nei, ikke for oss som ser dem til daglig, selv om noen nok har gitt opp og ikke lenger søker hjelp.

I forbindelse med at det i de siste årene utviklet helt nye typer behandlinger, er det blitt internasjonalt økende fokus på pasientgruppen. Endelig kan NOE gjøres. Da blir det viktigere å klassifisere pasientgruppen for å gi det til dem som er sykest. I Norge har hudlegene nylig lage en oppdatert veileder for behandling av alvorlig atopisk dermatitt, bygget på lignende veiledere i andre land. Ved bruk av objektive sykdoms score systemer som EASI, og også subjektive score som POEM og DLQI der pasientenes opplevelse av sykdommen har avgjørende betydning, har man et robuste verktøy til klassifisere pasientene, og værstingen kommer tydelig frem i tall og kurver.

Jeg vil avslutte med liten historie. For ca 25 år siden kom eksemsalven Protopic på markedet. Det var den første eksemsalven som ikke var kortison. Min pasient som var en værsting, hadde i mange år vært plaget med store herpes utbrudd i eksemet i ansiktet med kun mnd. intervaller. Denne følgesykdommen av atopisk eksem krever ofte sykehusinnleggelse. Da han fikk Protopic isteden for kortisonkrem mot eksemet, så sluttet han å få disse utbruddene av herpes i eksemet. Han opplevde dette som er mirakel. Da han etter hvert tok dette inn over seg, fikk han et psykiske sammenbrudd. Hva skjedde ? Han trengte hjelp til å bearbeide hvor forferdelig det hadde vært å ha disse utbruddene. Han hadde overstrukket seg psykisk i årevis for å holde ut en situasjon han opplevde vi ikke klarte å hjelpe ham ut av. Før det kom et nytt legemiddel.

Forfatteren Vigdis Hjort har en gang uttalt at det viktigste i livet er å holde ut. Jeg slutter ikke å bli rørt og imponert over hvordan mine værstinger holder ut, behandler seg så godt de kan, forøker å leve så bredspektret de kan - til tross for sykdommen. De fortjener bedre.

5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine/deres relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Du/dere har økonomiske interesser i saken. Du har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Beskriv kortfattet:

Jeg har hatt oppdrag som deltager i rådgivende utvalg for en rekke ulike legemiddelfirma gjennom 35 år som hudspesialist. . Deriblant produsenten av dupilumab.

Innspillskjema forslag/metodevarsler

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode (forslag/metodevarsel) som er foreslått for nasjonal metodevurdering før den behandles av Bestillerforum RHF. Bruk dette skjema for å gi innspill til forslag/metodevarsler på metoder som har status «Forslag mottatt/åpent for innspill».

Innsendte skjema vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no. Dersom det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet før innsending.

NB! Leverandører/produsenter bruker spesielle skjemaer for innspill, se [leverandører](#).

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒

Jeg har fylt ut punkt 5 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): X

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2019_082
Metodens tittel:	Dupilumab (Dupixent) revurdering II

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Terje Nordengen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Psoriasis- og eksemforbundet (PEF)
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	terje.nordengen@pefnorge.no Tlf. 92098831

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?	Ja/Nei
Hvis metoden er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: Nevn eventuelt(le) sted(er) den er i bruk:	

3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?
I så fall beskriv kortfattet: Metoden er ikke tatt i bruk.

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten? Ja
I så fall beskriv kortfattet: Atopisk eksem er en lite prioritert diagnose, hvor pasientene ikke får tilstrekkelig hjelp. Den mest brukte behandlingen ved alvorlig atopisk eksem (AD) er lokale steroider i form av salver og kremer. I de alvorligste tilfellene er ikke denne behandlingen tilstrekkelig til å behandle eksemet og lindre symptomene. Sterk kløe er det mest utfordrende symptomet å leve med. De verst rammede benytter systemisk behandling i form av blant annet tabletter med Cyklosporin. Effekten av systemisk behandling varierer fra god til ingen effekt.

Norsk Forening for dermatologi og venerologi har utarbeidet nye anbefalinger for behandling av alvorlig AD. Psoriasis- og eksemforbundet støtter innholdet i disse anbefalingene, hvor et av kravene er at pasienten skal å prøvd systemisk behandling uten effekt for å bli vurdert for Dupixent. I følge hudlege Langelands estimat er ca. 1000 pasienter i Norge rammet av alvorlig atopisk eksem, hvor livskvaliteten rammes i stor grad. Studier viser AD kan påføre pasienter og deres pårørende betydelig psykososial belastning

([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00149-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00149-X/fulltext)) Som andre kroniske hudsykdommer, har også AD-pasienter høyere risiko for å få angst og depresjon. Funnene for Norge i en ny europeisk undersøkelse om hudsykdommer og livskvalitet, viste at risikoen for å ha en angstlidelse var 4,5 ganger høyere for hudpasienter sammenlignet med hudfriske.

(<https://www.medicaljournals.se/acta/content/html/10.2340/00015555-2200>)

Vi har mottatt mange tilbakemeldinger om at det oppleves som svært frustrerende, og som en tilleggsbelastning, at potent behandling finnes, men ikke gjøres tilgjengelig i Norge. Mange av våre medlemmer og andre med alvorlig atopisk eksem har kunnskap om at biologisk behandling tilbys ved alvorlig AD i våre naboland Sverige og Danmark.

Potent og målrettet behandling ved av alvorlig AD hos voksne vil gi betydelig økt livskvalitet hos den enkelte, samtidig som det vil gi en samfunnsøkonomisk gevinst ved at folk kan være i arbeid, i stedet for sykmeldinger og lange perioder utenfor arbeidslivet.

4. Øvrige kommentarer

Statens Behandlingsreiser har klimabehandlingstilbud til flere kronikergrupper, blant annet til barn med atopisk. Voksne med alvorlig AD tilbys pr dato ikke klimabehandling.

5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine/deres relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Du/dere har økonomiske interesser i saken. Du har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Beskriv kortfattet:

I tråd med vedtatte retningslinjer mellom LMI og FFO, støtter Sanofi Psoriasis- og eksemforbundet økonomisk gjennom kjøp av annonser i medlemsbladet Hud & Helse og kjøp av utstillingsplass på PEFs medlemskurs.

Innspillskjema forslag/metodevarsler

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode (forslag/metodevarsel) som er foreslått for nasjonal metodevurdering før den behandles av Bestillerforum RHF. Bruk dette skjema for å gi innspill til forslag/metodevarsler på metoder som har status «Forslag mottatt/åpent for innspill».

Innsendte skjema vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no. Dersom det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

NB! Leverandører/produsenter bruker spesielle skjemaer for innspill, se [leverandører](#).

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒

Jeg har fylt ut punkt 5 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☐X

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2019_082
Metodens tittel:	Dupiluman (Dupixent) revurdering II

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Anna Bistrup
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Norges Astma og Allergiforbund
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	Anna.bistrup@naaf.no 95999297

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?	Ja/Nei
Nei	

3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?
I så fall beskriv kortfattet: Nei

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?
I så fall beskriv kortfattet: Ja, det finnes ingen tilsvarende behandling på markedet.

4. Øvrige kommentarer

Norges Astma- og Allergiforbund (NAAF) ber om revurdering i sak vedrørende Dupilumab/Dupixent. Det foreligger nye anbefalinger fra NFDV som klart avgrenser hvem som skal motta denne behandlingen og NAAF stiller seg bak disse anbefalingene. Det er klare kriterier for bruk av biologiske legemidler, dette vil gjøre at denne behandlingen vi bli tilbudt til riktig pasient og til riktig tid.

Rådgivningstjenesten i NAAF mottar jevnlig henvendelser på både epost og telefon fra fortvilte personer med alvorlig atopisk eksem. Dette er mennesker som sliter med å fungere i arbeid, sosialt og som har store utfordringer med å fungere med sin alvorlige hudsykdom. Når medlemmer gråter av fortvilelse over at det finnes en medisin som kan hjelpe dem, men som de ikke får tilgang til er det vanskelig å gi gode råd. Dette er en gruppe som norske helsemyndigheter ikke lenger kan nedprioritere.

Det har kommet et nytt og revolusjonerende legemiddel for denne gruppen, som ikke teller mer enn ca. 1000 personer. Det er store kostnader knyttet til medisiner, behandling, kremer, reise til behandlingstid, etc. Legger man til de samfunnsøkonomiske kostnadene for denne gruppen, som inkluderer høyt sykefravær, arbeidsledighet og uførhet, blir dette et regnestykke som lett kan settes opp mot kostnadene ved å innføre Dupixent.

Det er snakk om en pasientgruppe der en alvorlig kronisk sykdom setter store begrensninger på daglig aktivitet og livskvalitet. De blir ikke kvitt kronisk kløe, opplever alvorlige eksemutbrudd, ofte med infeksjoner, og beskriver sin situasjon som til dels invalidiserende, med store psykiske belastninger. Det er mennesker som ikke vil vise seg ute, som kan gå glipp av skolegang og studier, og som føler seg frarøvet drømmer om en yrkeskarriere. Det sier seg selv at hissig eksem i ansiktet eller på andre synlige kroppsdeler går utover et vanlig sosialt liv, spesielt hos sårbare unge mennesker. Isolasjon og psykisk lidelse kan bli følger av å leve med alvorlig kronisk eksem. Voksne med alvorlig atopisk eksem som har kommet i jobb forteller oss at de har høyt sykefravær på grunn av hyppige eksemforverringer og søvnmangel. Enkelte ser seg også nødt til å bytte yrke. Resultatet kan bli at enkelte blir stående utenfor arbeidslivet i årevis.

NAAF mener det i denne saken ikke vektlegges tilstrekkelig hvor stor negativ effekt alvorlig atopisk dermatitt kan ha på denne pasientgruppens livskvalitet. Vi spør oss om man har vurdert alle helseøkonomiske og menneskelige konsekvenser i denne saken, all den tid det ikke foreligger noen andre likeverdige behandlingsalternativer. Nå som NFDV har kommet med nye retningslinjer vil det være mye enklere å kunne rettferdiggjøre og forstå hvilke pasienter som har dette behovet og igangsette nødvendig behandling.

Dupixent er nå godkjent av legemiddelmyndighetene i mange land, som inkluderer USA, Storbritannia, Danmark og Sverige. Vi mener Norge ikke må avstå fra å tilby en behandling som har såpass godt dokumentert effekt.

5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine/deres relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert.

Beskriv kortfattet:

Høsten 2018 arrangerte NAAF et seminar som var delfinansiert av Sanofi

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_082

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.2.2018 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Forslaget innebærer ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 143-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_083 Encorafenib (Braftovi), binimetinib (Mektovi) og cetuximab (Erbix) i kombinasjon til behandling av voksne pasienter med metastatisk kolorektalkreft med BRAF V600 mutasjon

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er Pierre Fabre Pharma Norden AB, produsent av encorafenib og binimetinib.
- Ikke søkt MT per nå, men forventer å søke i Q3/Q4 2019 for indikasjon: behandling av metastatisk kolorektal kreft (mCRC) med BRAF V600E mutasjon hvor sykdom har utviklet seg etter ett eller to tidligere behandlingsregimer.
- Encorafenib og binimetinib gis oralt, cetuximab gis som intravenøs infusjon.
- Vil påvirke dagens nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm.
- BRAF V600E-mutasjon forekommer hos 10% -15% av pasienter med mCRC og gir en dårlig prognose. Disse pasientene kan ha en dødelighetsrisiko som er mer enn det dobbelte av metastatiske pasienter uten mutasjonen.
- Forslagstillere refererer til en fase III studie. Estimert ferdig august 2020.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele egnethetsvurderingen vedlagt):

- Statens legemiddelverk anbefaler å følge vanlig prosedyre med et metodevarsel som legges til grunn for en eventuell fremtidig bestilling av metodevurdering. Dette basert på at det ikke er levert inn MT-søknad enda.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Kliniker skriver at dette er noe man bør se nærmere på.

Samlet vurdering / prioritering: Avvente bestilling av metodevurdering da det ikke er søkt MT enda.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm kan påvirkes. Sist oppdatert 11 september 2019. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2018. Ny kombinasjon, men ingen endring i finansieringsansvar.

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

- Submitted proposals for national health technologies (HTAs) will be published in full. If the proposer thinks there is information necessary for filling out the form, that should not be made public, please contact the secretariat (Nye Metoder) before submission.

The proposer is aware that the form will be published in its entirety (tick): ☒

- Proposer has filled out point 19 below «Interests and, if any, conflicts of interest» (tick): ☒
- This form serves the purpose to submit proposals for health technology assessment (HTA) at the national level in Nye Metoder - the national system for managed introduction of new health technologies within the specialist health service in Norway. The form does not apply to proposals for research projects. A health technology assessment is a type of evidence review, and for this to be possible, documentation is required, e.g. from completed clinical trials. Lack of documentation may be one of the reasons why the Commissioning Forum (Bestillerforum RHF) does not assign a health technology assessment.
- If the proposal concerns a medical device, the proposer is familiar with the document «[Guidance criteria for management of medical devices in the National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway](#)» (link) (tick): ☐

Contact information:

Name of the proposer (organization / institution / company / manufacturer):

Pierre Fabre Pharma Norden AB

Name of proposal contact:

Andrew Poll

Telephone number:

+44 (0) 7825 162982

E-mail address:

andrew.poll@pierre-fabre.com

Date and locality:

2019.05.15, Reading, England

1. Proposer's title on the proposal: *

*This may be changed during the course of the process"

Encorafenib and binimetinib in combination with cetuximab (triple therapy) for the treatment of adult patients with BRAF V600E mCRC

2. Brief description of the health technology proposed to be considered:

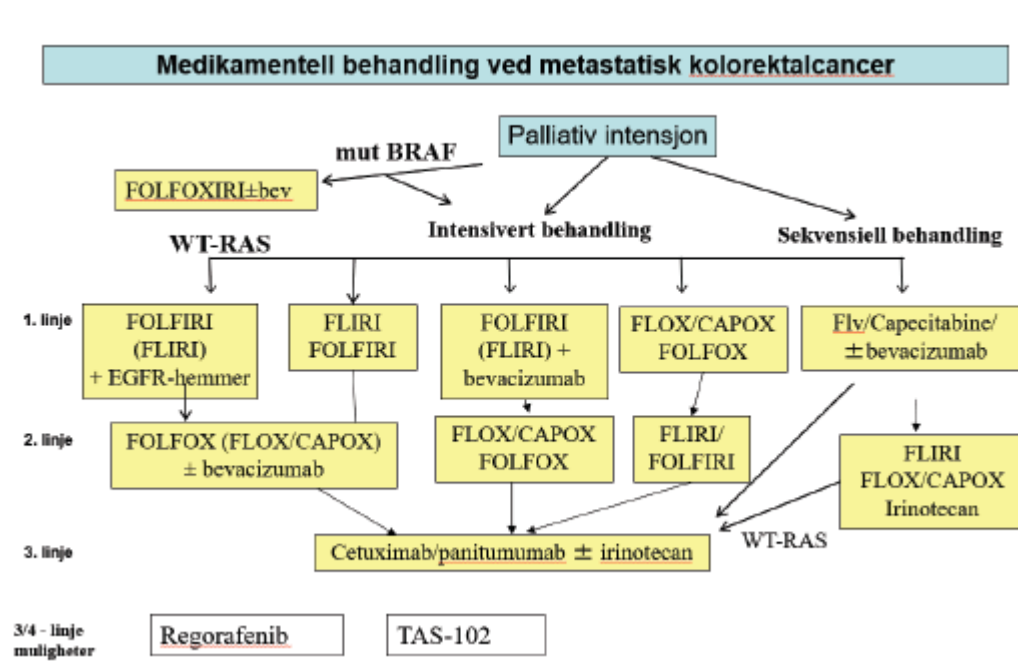
The technology is a triplet combination of encorafenib, a BRAF inhibitor, binimetinib, a MEK inhibitor and cetuximab, an anti-EGFR antibody. Pierre Fabre expect to submit for EMA approval in Q3/Q4 2019 for the treatment in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (CRC) whose disease has progressed after one or two prior regimens.

Dosing: Oral encorafenib 300 mg daily + oral binimetinib 45 mg twice daily, plus standard weekly cetuximab.

3. Brief description of current standard of care (SOC) (Which health technology (ies) are currently used. What is the status of the technology (ies)? Whether it provides curative treatment, life extension, etc.)

Will the proposed technology replace or be a supplement to today's SOC?

According to "Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm" the SOC in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer whose disease has progressed after one or two prior regimens depends on the regimes given in earlier lines as presented in this flow-chart:



If approved, the technology is expected to replace the current SOC (one of: FOLFIRI; FLOX/CAPOX; FOLFOX+/-bevacizumab; Cetuximab/Panitumumab+/-irinotecan) in patients with BRAF-mutant metastatic colorectal cancer whose disease has progressed after one or two prior regimens. However, it will be a supplement to cetuximab which is currently used.

Current treatment options for BRAF V600E-mutant metastatic CRC patients are limited. Encorafenib in combination with binimetinib (and cetuximab) is one of the first treatment regimens to target these patients who have a mortality risk more than double than of metastatic patients without the mutation. It is also one of the first combinations to target the BRAF and MEK pathway and also has the advantage that both encorafenib and binimetinib are taken orally rather than intravenously.

- | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 4. This proposal concerns: | Yes | No |
| A brand new and innovative health technology | ☒ | ☐ |
| A new application, or a new indication for an established method | ☐ | ☒ |
| A comparison between several methods | ☐ | ☒ |
| A technology that is already in use | ☒ | ☐ |
| If yes – technology used in clinical practice | ☐ | ☒ |
| If yes – technology used in research/clinical trials | ☒ | ☐ |

A re-evaluation of technology used in clinical practice	☐	☒
The technology is relevant for disinvestment	☐	☒
N/A		

5. This health technology involves (Multiple ticks are possible)

Pharmaceutical	☒
Medical device/IVD medical device that is CE-marked*	☐
N/A	
Medical device/IVD medical device that is not CE-marked	☐
Procedure	☐
Screening	☐
Highly specialized services / national offers	☐
Organization of the health services	☐
Other (describe)	☐
N/A	

6. Application of the technology:

- | | |
|----------------------------|-------------------------------------|
| Prevention | ☐ |
| Assessment and diagnostics | ☐ |
| Treatment | ☒ |
| Rehabilitation | ☐ |
| Specialist health care | ☒ |
| Primary health care | ☐ |

Encorafenib and binimetinib can be self-administered orally at home. Cetuximab may be given through intravenous infusion.

7. Responsibility for funding Yes No

- | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Is the specialized health service responsible for financing the technology today? | ☐ | ☒ |
| May the specialized health service become responsible for funding the health technology? | ☒ | ☐ |

We assume that the specialized health service will have the responsibility for funding binimetinib and encorafenib in line with other drugs for treatment of metastatic colorectal cancer.

Cetuximab is already used and financed by the specialized health service.

8. Is the technology mentioned in the national guidelines or action programs prepared by the Norwegian Directorate of Health? Yes No

☐ ☒

[IS-2790: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm](#)

9. Does the technology involve the use of radiation (ionizing/ non- ionizing)? Yes No

☐ ☒

N/A

10. Which discipline(s) does the health technology apply to, and which patients are affected? (Could the health technology also affect other groups (e.g. health personnel or relatives)?)

Treatment area: Oncology. Patients with BRAF-mutant metastatic colorectal cancer whose disease has progressed after one or two prior regimens.

11. Which aspects are relevant to the assessment? (Multiple ticks are possible)

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Clinical efficacy | ☒ |
| Safety/adverse effects | ☒ |
| Costs/resource use | ☒ |
| Cost-effectiveness | ☒ |
| Organizational consequences | ☐ |
| Ethical | ☐ |
| Legal | ☐ |

12. Please suggest the main scope/objective for the health technology assessment, as well as secondary scopes/objectives (in compliance with question 10). For those familiar with “PICO” (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) – please include tentative suggestions for PICO.

Decision problem: Is the triplet combination of encorafenib, binimetinib and cetuximab a cost-effective treatment option that should be funded by the specialized health service?

P: Patients with BRAF-mutant metastatic colorectal cancer whose disease has progressed after one or two prior regimens

I: Triplet combination of encorafenib, binimetinib and cetuximab

C: We currently expect, depending on the line of treatment and the previous treatment: FOLFOX+/-bevacizumab; Cetuximab/Panitumumab+/-irinotecan (see question 3)

O: Cost and resource usage, QALYs gained, Cost per QALY gained, Overall survival, Objective response rate, Progression free survival and Quality of life.

A cost-effectiveness model is expected to be a relevant method to investigate the decision problem.

13. Please give a brief explanation of why it is important that the health technology assessment proposed should be conducted.

The OS and PFS are substantially improved over historical data for current standard-of-care options when the technology is used:

After first-line therapy, standard second-line therapies provide limited benefit, with objective response rates (ORRs) < 10%, and [median overall survival \(OS\) of 4.6 months](#) (median OS for all 2L mCRC patients is about 10 months according to [IS2790](#)).

BRAF V600E mutation occurs in 10%-15% of patients with mCRC and confers a poor prognosis. These patients may have a mortality risk more than double than of metastatic patients without the mutation.

BEACON CRC ([NCT02928224](#)) is a 3-arm phase 3 trial of triplet therapy with encorafenib + binimetinib + cetuximab vs encorafenib + cetuximab vs a control arm (irinotecan/FOLFIRI + cetuximab) in patients with BRAFV600E mCRC in the second or third-line setting. [A safety lead-in study](#) of the triplet therapy was conducted in 29 patients prior to initiation of the randomized part of the trial. This showed that the median OS was 15.3 months and an objective response rate of 48%. Primary completion of BEACON CRC is estimated to be in July 2019 and EMA approval is expected **Q2/Q3 2020**.

14. Please comment on the technology that is proposed to be assessed with regard to the following points:

The severity of the disease/condition the health technology targets

The expected remaining QALYs for 59-year-olds (median age in BEACON-CRC lead in) is 20.0. ([SLV](#)) The 10 months ([IS2790](#)) expected from standard second-line therapies imply an absolute shortfall of at least 19.1 QALYs. In practice this shortfall is likely to be greater given the presence of the BRAF V600E mutation.

Expected effect

Median overall survival was 15.3 months in the BEACON safety lead-in study, which can be compared to the ~4-5 months months of expected survival for all CRC patients treated with second line ([IS2790](#)).

Analysis of efficacy in the full BEACON-CRC trial is event-driven and results are not yet available.

Safety

In the BEACON CRC safety lead in study, the triple-combination was well-tolerated. Only 1 patient discontinued because of a treatment-related AE (grade 2 fatigue). Common AEs were those associated with BRAF, MEK, and EGFR inhibitors and included gastrointestinal and skin toxicities. Severe skin AEs were observed less frequently in the combination than reported rates for cetuximab monotherapy.

Full details of the safety results in the lead in study are presented [here](#).

Additional safety results will be available for all treatment arms when the results from the BEACON CRC study are published.

Total number of patients in Norway the health technology is applicable to

Assuming CRC incidence of 4887 patients per year, 25-37% metastatic setting and 8-10% BRAFv600 mutation.

It is estimated based on Pierre Fabre research that 50% of this population would be eligible for a first line treatment and of this upto 85% could be eligible for second line treatment with encorafenib, binimetinib and cetuximab. Pierre Fabre estimates the maximum number of eligible patients to be ~100 per annum.

Consequences for resource use in the public health service

Colorectal cancer patients are treated within the specialized health service and introduction of binimetinib and encorafenib is not expected to have a major impact on the hospital resources. However, as binimetinib and encorafenib are oral treatments, a reduction in the administration costs may be expected. The effect on the pharmaceutical budget will depend on the price of the product and the reduction in comparator treatments.

Need for revision of existing national guidelines or preparation of new guidelines

The national guidelines should be updated to include the technology if it is approved by Beslutningsforum.

15. Please provide references to documentation of the health technology's effect and safety (i.e. previous technology assessments). (Up to 10 key references can be provided, please do not send attachments in this step of the process):

Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A. et al. Binimetinib, Encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for Patients With BRAF V600E–Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results From the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. J Clin Oncol 37. 2019.

Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Updated results of the BEACON CRC safety lead-in: Encorafenib (ENCO) + binimetinib (BINI) + cetuximab (CETUX) for BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). Presented at: 2019 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 17-19; San Francisco, CA. Abstract 688.

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.688

Van Cutsem, E, Cuyle P-J, Huijberts S, et al. BEACON CRC study safety lead-in in patients with BRAF V600E metastatic colorectal cancer. Presented at: 2018 Gastrointestinal Symposium; January 18-20; San Francisco, CA. Abstract 627.

https://www.primeoncology.org/app/uploads/prime_activities/50258/2018-gastrointestinal-poster-san-francisco-van-cutsem-prime-oncology1.pdf

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02928224>

16. Please provide the name of the marketing authorization holder/manufacturer/supplier of the health technology (if applicable/available):

Pierre Fabre Pharma Norden AB

17. Marketing Authorization Status (MA) or CE-marking: When is MA or CE- marking expected? If possible, provide the time of planned marketing:

EMA submission is expected Q3/Q4 2019. EMA approval expected Q2/Q3 2020. If approved, the regimen is expected to be on the market in this indication in the second half of 2020.

18. Additional relevant information (up to 300 words.)

-

19. Interests and potential conflicts of interests

Please describe the proposer's relationships or activities that may affect, be influenced by, or be perceived by others to be important for further management of the health technology that is proposed assessed. (E.g. proposer has financial interests in the matter. Proposer has or has had assignments in connection with the technology or to other actors with interest in the technology)

The proposer is Pierre Fabre Pharma Norden AB.

Proposer will be the marketing authorization holder of the binimetinib and encorafenib.



Bestilling nr ID2019_083

Tittel på bestillingen

Encorafenib, binimetinib og cetuximab
Kombinasjonsbehandling av voksne pasienter med metastatisk kolorektalkreft med BRAF V600 mutasjon

Aktuelt:

Det er blitt levert inn et forslag fra MT-innehaver på en ny kombinasjon som det p.t. ikke er søkt om MT for. Denne informasjonen er gitt fra MT-innehaver selv.

Legemiddelverket anbefaler basert på dette, at en bestilling av metodevurdering av denne kombinasjonen, avventes inntil det er levert inn søknad om MT. Prosessen videre bør fortrinnsvis følge vanlig prosedyre med et metodevarsel som legges til grunn for en eventuell fremtidig bestilling av metodevurdering.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Ikke undersøkt

Finansieringsordning:

sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Ikke søkt om MT

Leveringstid:

Ikke undersøkt.

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Foreslår å avvente bestilling.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_083

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?

(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm, sist oppdatert 11 september 2019

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Bente Bryhn
E-post: bente.bryhn@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.5.2018 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Ny kombinasjon, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 144-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_084 Endoskopisk lungevolumreduksjon (Zephyr) til behandling av avansert emfysem – revurdering (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er PulmonX International som er produsent av Zephyr endobronkial klaff.
- Produsent opplyser at produktet er CE-merket.
- Zephyr endobronkial ventil (EBV) er en implanterbar bronkialventil og indikert for behandling av voksne pasienter med alvorlig eller veldig alvorlig lungeemfysem som følge av signifikant hyperinflasjon, og som har dårlig lungefunksjon og forblir symptomatisk til tross for optimal medisinsk behandling.
- Implanteres ved hjelp av fleksibelt bronkoskop. Hensikten er å kontrollere luftstrømmen i lungene hos pasienter. Ventilen stenger for at luft slipper inn i de syke delene av lungen, men den vil allikevel slippe luft ut. Dette er ment å resultere i at ved å stenge av syke deler av lungen så tillater man friske deler av lungen til å utvide seg mer fullstendig og dermed fungere mer effektivt og resultere i bedre lungefunksjon.
- I følge forslagstiller viser kliniske studier (5 RCT'er) at behandlingen resulterer i statistisk og klinisk signifikant forbedret lungefunksjon, treningskapasitet og livskapasitet. I tillegg anerkjent som SOC i flere europeiske land.
- I følge forslagstiller har 150 000 personer i Norge KOLS. Ca. 11.000 pasienter ble innlagt for KOLS i 2015 i Norge. Gjennomsnittlig innleggelse 1,6 ganger i løpet av det året.
- Forslagstiller estimerer at 350 personer i Norge lider av alvorlig og svært alvorlig emfysem med hyperinflasjon (og uten kollateral ventilasjon).

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (hele egnethetsvurderingen vedlagt):

- Zephyr EBV er CE merket og FDA godkjent.
- Emfysem er en av sykdommene som faller inn under betegnelsen KOLS. Ved innleggelse er gjennomsnittlig liggedøgn for KOLS pasienter 6,1. I nesten 30% av alle primærinntak i perioden 2013-2015 skjedde det en reinnleggelse etter 30 dager. Hvert år dør ca. 2000 personer av KOLS i Norge.
- Hverken KOLS eller emfysem er mulig å kurrere. Tilgjengelig behandling går ut på å redusere symptomer, hindre forverring og begrense videre sykdomsutvikling.
- Foreligger en systematisk kartleggingsoversikt om bronkoskopisk lungevolumreduksjon ved emfysem fra FHI 2017.
- Finnes flere systematiske oversikter angående lungevolumreduksjon bl.a fra NICE og Cochrane.
- Foreligger et metodevarsel vedrørende endoskopisk lungevolumreduksjon – [ID2017_016](#) som ikke er produktspesifikt. Den gang vurdert til at det ikke var tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for metodevurdering.
- Identifisert to kliniske studier som omhandler Zephyr EBV eller endobronkial klaff. Estimert ferdig 2020 og 2023.
- FHI skriver at det virker være tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag for endobronkial lungevolumreduksjon ved Zephyr EBV til at det kan gjennomføres en hurtig

NYE METODER

metodevurdering. Et alternativ er å gjøre en oppsummering av allerede gjennomførte systematiske oversikter.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen innspill. Helse Stavanger har gitt tilbakemelding på at denne behandlingen ikke gis på sykehuset.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Har brukt ventilene på pasienter og hatt et REK-godkjent prosjekt hvor man behandlet 20 pasienter med alvorlig emfysem i perioden nov. 2012 – okt. 2015. Har fulgt disse pasientene over flere år for å evaluere effekten av behandlingen. Planlegger å presentere resultatene på høstmøtet til Norsk forening for Lungemedisin i høst. Kliniker mener at det nå foreligger tilstrekkelig publisert kunnskapsgrunnlag for en metodevurdering. Metoden har klinisk relevans og interesse.

Imidlertid er oppfatning at behandlingen har en moderat effekt totalt sett. Kostnadene store, både når det gjelder alvorlige komplikasjoner for pasientene og ressursene som må settes inn i utredning og behandling av pasienter. Både radiologer, lungeleger og thoraxkirurger må opparbeide seg en spesialkompetanse på dette og egner seg ikke utenfor stor institusjon som spesialiserer seg på utredning og behandling i Norge.

Til info kan bronkialventiler også bruke til behandling av perifer bronkopleural fistel og langvarig pneumothorax, her er suksessraten stor og slik behandling bør kunne gjøres også ved andre store lungeavdelinger i Norge.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, Diagnostisering og oppfølging når det gjelder KOLS fra 2012. Ser behov for en forenklet metodevurdering. Ventilbehandling av pasienter med lungeemfysem gjøres muligens allerede ved noen avdelinger i Norge. Det kan finnes flere leverandører av slike ventiler.

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

- Submitted proposals for national health technologies (HTAs) will be published in full. If the proposer thinks there is information necessary for filling out the form, that should not be made public, please contact the secretariat (Nye Metoder) before submission.
The proposer is aware that the form will be published in its entirety (tick): ☒
- Proposer has filled out point 19 below «Interests and, if any, conflicts of interest» (tick): ☒
- This form serves the purpose to submit proposals for health technology assessment (HTA) at the national level in Nye Metoder - the national system for managed introduction of new health technologies within the specialist health service in Norway. The form does not apply to proposals for research projects. A health technology assessment is a type of evidence review, and for this to be possible, documentation is required, e.g. from completed clinical trials. Lack of documentation may be one of the reasons why the Commissioning Forum (Bestillerforum RHF) does not assign a health technology assessment.
- If the proposal concerns a medical device, the proposer is familiar with the document «[Guidance criteria for management of medical devices in the National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway](#)» (link) (tick): ☒

Contact information:

Name of the proposer (organization / institution / company / manufacturer):

PulmonX International (Manufacturer)

Name of proposal contact:

Jerome Erath

Telephone number:

0033/630524655

E-mail address:

Jerath@pulmonx.com

Date and locality:

Neuchatel, June 20th, 2019

1. Proposer's title on the proposal: *

*This may be changed during the course of the process"

Manufacturer

2. Brief description of the health technology proposed to be considered:

Endobronchial lung volume reduction with Zephyr endobronchial (duckbill) valves (EBV) for the treatment of patients suffering from severe and very severe emphysema who remain symptomatic despite optimal medical management.

The minimally invasive endobronchial lung volume reduction (BLVR) technique through the implantation of one-way duckbill valves has been established as a means of treating the hyperinflation associated with emphysema for a group of selected patients. Emphysema is a progressive, debilitating disease characterized by irreversible destruction of alveolar tissue resulting in reduced elastic recoil, progressive hyperinflation and gas trapping. Patients experience chronic dyspnea, limited exercise tolerance and poor health-related quality of life with current therapies unable to reverse or remove the hyperinflation caused by the alveolar destruction.

The Zephyr Endobronchial Valve (EBV) System is designed to occlude a hyperinflated lobe of the lungs with multiple valves (on average 4 valves per patient), allowing air to escape while blocking airflow into the treated lobe. This is intended to result in a reduction in lung volume and hyperinflation in the targeted area. As a consequence, the remaining lobes are able to expand more fully, the overall lung works more efficiently, with resultant improvement in overall lung function in patients with hyperinflation associated with severe emphysema.

The Zephyr EBV System consists of an implantable Zephyr EBV, which includes a single use, disposable Endobronchial Loader System (ELS), and a single-patient use, disposable Zephyr Endobronchial Delivery Catheter (EDC).

The Zephyr Endobronchial Valve (EBV) is a silicone, duckbill valve mounted in a nitinol, self-expanding retainer that is covered with a thin silicone membrane. The valve is implanted during bronchoscopy, with the aim to block inspiratory airflow into a targeted, hyperinflated lobe of the lung. The procedure is designed to be reversible as each EBV can easily be removed by refolding it and retracting it through the catheter. The Zephyr EBV is available in two sizes to accommodate variations in patient anatomy.

The Endobronchial Loader System (ELS) is designed to compress and load the Zephyr Endobronchial Valve (EBV) into the housing of the Zephyr Endobronchial Delivery Catheter (EDC). The Zephyr EBV is secured in an uncompressed or expanded state inside the ELS during manufacturing and is shipped and stored in its expanded state. Immediately prior to use, the Zephyr EBV is compressed within the ELS and then transferred into the Zephyr EDC. The ELS is a non-patient contacting, single use, disposable accessory.

For EBV treatment to be effective, the targeted lobe must be isolated from airflow, both from airflow through the airways and from possible collateral ventilation between lobes (i.e. ventilation of alveolar structures through passages or channels that bypass the normal airways). This is more common in emphysema patients than healthy subjects. When the lobe is properly occluded and isolated from airflow, trapped air in the diseased lobe is able to escape only through the valves, resulting in reduced lung volume in the targeted lobe. Before the EBV procedure, the suitability of a patient for EBV treatment is assessed by measuring the extent of the collateral ventilation (CV) in the targeted lobe. One way this can be achieved is by the use of a specially designed balloon catheter with a flow sensor (CHARTIS Pulmonary Assessment System). The Chartis System, composed of the Chartis Catheter and Chartis Console, is designed to measure pressure and flow in order to calculate resistance to airflow and quantify collateral ventilation in isolated lung compartments. The CHARTIS system consists of a single patient use catheter with a central lumen and a balloon at its tip, and a console to allow for the assessment of airflow in the targeted lobe. When the balloon is inflated, the bronchus is blocked and air can only escape through the catheter's central lumen. Airflow and pressure are displayed on the CHARTIS console allowing for a simulation of an 'occluded lobe' and the measurement of any CV in the targeted lobe. Quantitative CT analysis (QCT) can be used in combination with CHARTIS to optimally diagnose patients appropriate for and most likely to benefit from EBV treatment (Koster, Respiration, 2017). This combined methodology has been supported by expert consensus as well (Slebos. Respiration. 2017).

3. Brief description of current standard of care (SOC) (Which health technology (ies) are currently used. What is the status of the technology (ies)? Whether it provides curative treatment, life extension, etc.)

Will the proposed technology replace or be a supplement to today's SOC?

The current Standard of Care (SOC) for patients suffering from severe or very severe emphysema consists of either medical management and if symptoms persist, surgical or endobronchial intervention.

Medical Management is comprised of 2 complementary components:

- 1) reduction or stopping of exposure to risk factors (of which smoking is the most important and
- 2) symptomatic treatment to reduce symptoms: pharmacological treatment (for example bronchodilators and inhaled or systemic corticosteroids) with in addition, according to the stage of the disease, respiratory reeducation and at the stage of chronic respiratory failure, long term oxygen therapy and non-invasive ventilation (GOLD 2019).

For those patients in whom very invalidating symptoms persist after optimal standard of care medical care, complete smoking cessation, full pulmonary reeducation and/or an adapted physiotherapy program, a surgical intervention or an interventional bronchoscopy can be considered (GOLD 2019).

Surgical intervention:

Surgical lung volume reduction consists of the surgical excision of the diseased and hyperinflated area of the lung identified by High resolution CT scan. This surgery can be performed by median sternotomy or video assisted thoracoscopy. The aim of this surgery is to reduce the volume of the affected lung by 20 to 30%.

This surgery increases the elastic recoil of the lung, leading to a better mechanical efficacy of the healthy regions and thus an improved gas exchange. Surgical lung volume reduction is a complex procedure with significant associated mortality and morbidity risks, as identified during the NETT trial (Fishmann et al, 2003), which has led to a strong reduction of its use.

Lung transplant: Lung transplantation can be considered for patients suffering from very severe COPD. In carefully selected patients, lung transplantation improves health and functional capacity, but does not prolong life. Over 70% of the transplantations are bilateral, which allows a longer survival compared to unilateral transplantations, as demonstrated by Thabut et al, 2008 in patients aged 60 years and younger.

The major limitations of lung transplantation are the scarcity of donor organs, early and late dysfunction of the graft, morbidity linked to the long term immunosuppression, and cost (GOLD 2018).

Other endobronchial therapies: Other endobronchial therapies are intrabronchial **umbrella-shaped valves, endobronchial coils, endobronchial foam or sealant and thermal vapor ablation**. Opposed to endobronchial (duckbill) valves, these other endobronchial treatments are not yet considered standard of care for emphysema.

Will the proposed technology replace or be a supplement to today's SOC?

The Zephyr Valve treatment is intended to be provided to patients on top of optimal medical management when symptoms and/or disease progression remains. Candidates for this treatment must have little to no collateral ventilation between the target and ipsilateral lobes, which is confirmed just prior to treatment.

In some cases these patients may also be candidates for lung volume reduction surgery (LVRS). U.S. FDA granted the Zephyr Valve «*breakthrough medical status*» because «*the device offers bronchoscopic lung volume reduction without surgery and its associated risks. This device offers significant clinically meaningful advantage over the current standard of care and therefore its availability is also in the best interest of patients.*»

Thanks to the less invasive character of endobronchial valves treatment and the reversibility of the therapy, endobronchial lung volume reduction with Zephyr duckbill EBV can also be used to treat patients that due to comorbidities would not be candidates for lung volume reduction surgery.

4. This proposal concerns:	Yes	No
A brand new and innovative health technology	☐	☒
A new application, or a new indication for an established method	☐	☒
A comparison between several methods	☐	☒
A technology that is already in use	☒	☐
If yes – technology used in clinical practice	☒	☐
If yes – technology used in research/clinical trials	☐	☒
A re-evaluation of technology used in clinical practice	☐	☒
The technology is relevant for disinvestment	☐	☒

The safety and effectiveness of Zephyr duckbill endobronchial valves treatment has already been demonstrated by solid clinical evidence (5 randomized controlled trials), and this treatment is used as routine care throughout Europe. NICE (UK), ZIN (NL), HAS (F) and G-BA (G) have each evaluated Zephyr EBV treatment and recommended its uptake into the basic healthcare package as primary therapeutic option for patients with severe emphysema who are symptomatic despite optimal medical management.

5. This health technology involves (Multiple ticks are possible)

Pharmaceutical	☐
Medical device/IVD medical device that is CE-marked*	☒

The Zephyr® Endobronchial Valve System is a Class III Implantable Medical Device according to Council Directive 93/42/EEC.

Description

The Zephyr Endobronchial Valve (Zephyr EBV) is an endobronchial prosthesis that is intended to control airflow. The device consists of a one-way, silicone, duckbill valve attached to a nickel-titanium (Nitinol), self-expanding retainer that is covered with a silicone membrane. It is implanted in the target bronchus using a flexible delivery catheter that is guided to the targeted bronchus by inserting it through the working channel of an adult bronchoscope.

When reduction of trapped air is indicated, the Zephyr EBV allows distal air to vent from the isolated lung segment during exhalation but does not allow refilling of this region during inhalation. With each respiratory cycle, the amount of air in the target lung segment is reduced (pneumoreduction).

Intended / Indications for Use

The Zephyr EBV is an implantable bronchial valve intended to control airflow in order to improve lung function in patients with hyperinflation associated with severe emphysema and/or to reduce air leaks.

- Medical device/IVD medical device that is not CE-marked ☐
- Procedure ☐
- Screening ☐
- Highly specialized services / national offers ☐
- Organization of the health services ☐
- Other (describe) ☐

"If relevant, please include who should be responsible for developing the technology."

6. Application of the technology:

Prevention	☐
Assessment and diagnostics	☐
Treatment	☒
Rehabilitation	☐
Specialist health care	☐
Primary health care	☐

The Zephyr Endobronchial Valve (EBV) is a silicone, duckbill valve mounted in a nitinol, self-expanding retainer that is covered with a thin silicone membrane. The valve is implanted during bronchoscopy, with the aim to block inspiratory airflow into a targeted, hyperinflated lobe of the lung. The procedure is designed to be reversible as each EBV can easily be removed by refolding it and retracting it through the catheter. The Zephyr EBV is available in two sizes to accommodate variations in patient anatomy.

The aim of insertion of Zephyr endobronchial valves is to reduce lung volume in patients suffering from severe or very severe emphysema and to achieve atelectasis of selected lung segments, improving lung function in the other lung segments that are less affected. The clinical trials /5 RCTs) demonstrate that treatment results in statistically and clinically significantly improved lung function, exercise capacity and quality of life.

This treatment uses an endoscopic approach, which is less invasive than open or thoracoscopic lung volume reduction surgery.

7. Responsibility for funding

Yes No

Is the specialized health service responsible for financing the technology today?

☒ ☐

May the specialized health service become responsible for funding the health technology?

☐ ☐

8. Is the technology mentioned in the national guidelines or action programs prepared by the Norwegian Directorate of Health?

Yes No

☐ ☒

We could not identify any relevant national guidelines or action program prepared by the Norwegian Directorate of Health, however, the Zephyr duckbill endobronchial valve treatment is recognized as standard of care in national recommendations and in International and European treatment guidelines for this group of patients:

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) COPD treatment guidelines, 2017/2018 and 2019 reports recommend endobronchial valves as a treatment in selected patient

UK: NICE IPG 600 (on the use of endobronchial valves), NICE NG150 (on the management of COPD and when to consider valves) and NHS England Commissioning Policy Proposition (NHS ENGLAND 1622 on Lung Volume Reduction by surgery or endobronchial valves);

The Netherlands: ZIN, decision 22.11.2017 on inclusion of endobronchial valves in the basic Health Care package;

Germany: G-BA 21.12.2018 decision to include endobronchial valves on the hospital guideline as treatment necessary within hospital care; and

France: 26.2.2019 HAS recommendation to include Zephyr endobronchial valves on the list of reimbursed devices.

9. Does the technology involve the use of radiation (ionizing/ non- ionizing)? Yes ☐ No ☒

“Give a short description of type of radiation source, device and degree of radiation exposure”

10. Which discipline(s) does the health technology apply to, and which patients are affected? (Could the health technology also affect other groups (e.g. health personnel or relatives)?)

Pneumology, interventional Pneumology

Patient population:

Patients suffering from severe (COPD stage III) or very severe (COPD stage IV) heterogeneous or homogeneous pulmonary emphysema of the superior or inferior lobe with a significant hyperinflation (Residual volume > 175%) and with absence of collateral ventilation.

11. Which aspects are relevant to the assessment? (Multiple ticks are possible)

Clinical efficacy ☒Safety/adverse effects ☒Costs/resource use ☒

Cost-effectiveness ☐

Organizational consequences ☒

Ethical ☒

Legal ☐

12. Please suggest the main scope/objective for the health technology assessment, as well as secondary scopes/objectives (in compliance with question 10). For those familiar with "PICO" (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) – please include tentative suggestions for PICO.

Patient: Patients with emphysema

Intervention: Endobronchial valves insertion to reduce lung volume in emphysema (Zephyr)

Comparator: Optimal medical care or standard medical care, and as appropriate, LVRS

Outcome: efficacy and safety

Outcome measures

Pulmonary function tests and measures of lung volumes

FEV1 (forced expiratory volume) – the volume of air that the patient is able to exhale in the first second of forced expiration. An increase with 12% indicates a meaningful change.

FVC (forced vital capacity) – the total volume of air that one can forcibly exhale after a full inspiration.

TLC (total lung capacity) – maximum volume of air present in the lungs.

RV (residual volume) – volume of air remaining in the lungs after a full exhalation.

6MWD (6-minute walking distance test) – assesses distance walked over 6 minutes as a sub-maximal test of aerobic capacity or endurance. An increase with 26 meters indicates a meaningful change.

Modified Medical Research Council dyspnoea scale

Measures perceive respiratory disability ranging from none (grade 0) to almost incomplete incapacity (grade 4)

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

The SGRQ is designed to measure health impairment in patients with respiratory disease. A reduction with 4 points suggests a meaningful change.

COPD assessment test (CAT)

The CAT is a validated 8-question self-completed questionnaire designed to measure the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) being responsive to change and to treatment. The CAT has a scoring range of 0 (low impact on daily activities) to 40 (very high impact on daily activities). A change of 2 units suggests a meaningful difference.

BODE Index for COPD survival prediction

BODE stands for **B**ody mass index, **O**airflow **O**bstruction, **D**yspnoea and **E**xercise capacity This score combines FEV1, 6MWD, mMRC dyspnoea Scale and Body Mass Index. A reduction of the BODE index with 1 point is clinically meaningful and indicates a significant reduction of mortality.

13. Please give a brief explanation of why it is important that the health technology assessment proposed should be conducted.

The impact of severe emphysema is substantial. Patients with severe emphysema are limited in the activities they can perform including inability to walk through their homes, bathe, or prepare food. Their social, family, and work lives are limited by their disability, with resulting isolation and depression. Patients panic when emphysema symptoms occur and are afraid of having to go to the emergency room or hospital. Even with medications, symptoms persist, and these symptoms can lead to hospitalization and even death. In the controlled setting of the National Emphysema Treatment Trial (NETT), approximately 50% of patients with severe emphysema on medical management died within 5 years (Naunheim, Annals of Thor Surgery, 2006).

Endobronchial lung volume reduction with Zephyr duckbill valves is a treatment option for these patients. Multiple randomized controlled trials of the Zephyr Valve in patients with severe emphysema with hyperinflation and little or no collateral ventilation between the target and ipsilateral lobe(s) have been published in top-tier journals and demonstrated clinically and statistically significant improvements in various effectiveness outcomes that are important to patients and their physicians, with the benefits persisting out to at least one year. These include improvements in lung function (FEV1), quality of life (SGRQ), exercise capacity (6MWD) and prognostic predictor of survival (BODE). The benefits of Zephyr Valve are consistent across trials in patients with little or no collateral ventilation in both heterogeneous and homogeneous emphysema phenotype. These are clinically meaningful benefits that are recognized by subject matter experts.

The endobronchial lung volume reduction with Zephyr duckbill valves is supported by solid clinical evidence from 5 randomized clinical trials and has been recognized as standard of care and included in the base healthcare package in several European countries (England, The Netherlands, France, Germany and Austria).

This treatment has to our knowledge not yet been the subject of a formal evaluation in Norway, and is for the moment not being provided to the Norwegian patients.

A formal HTA can provide objective information as to why this treatment should be made available also to Norwegian patients.

14. Please comment on the technology that is proposed to be assessed with regard to the following points:

The severity of the disease/condition the health technology targets

Zephyr Valve treatment is for patients with severe or very severe emphysema due to significant hyperinflation, who have poor lung function and experience significant symptom burden.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a severe, progressive disease with an important impact on quality of life and survival.

The predominant and most troublesome symptom experienced by the majority of patients with emphysema is breathlessness. Patients with COPD and a predominate emphysema phenotype have the most severe breathlessness due to increased pronounced air trapping or hyperinflation. As hyperinflation progresses, breathlessness worsens, and patients not only reduce their level of physical activity but also report an impact of their disease on all aspects of their quality of life including everyday tasks such as bathing, dressing themselves or walking up stairs. Depression and social isolation also occur since most patients can no longer participate in activities they once enjoyed like light exercise, travel and group/community activities. Patients experience fear, anxiety and panic associated with increasing breathlessness, with the fear of being unable to breathe just as disabling as breathlessness itself. The quality of life for patients with emphysema is reported to be worse than those with lung cancer (Gore et al, Thorax 2000). In addition to these profound effects on patients, COPD also has significant effects on the families and caregivers who bear the burden of providing support to patients with a reduced ability to engage in social activities, take holidays, and enjoy a normal life (Miravitlles, Int Jnl COPD 2015).

COPD is the 4th cause of death in the world with 3 million deaths in 2012, representing 6% of the global mortality. COPD is an important public health issue causing major disability, morbidity and mortality.

Chronic diseases in the lower respiratory tract (including COPD) were the third most frequently reported cause of death in Norway in 2015, after cardiovascular disease and cancer (NIPH; Cause of Death Registry).

(Nielsen et al, 2009) analysed data on utilisation of healthcare resources from the BOLD survey existing literature and unit costs from national sources and concluded that COPD has a significant economic burden in Norway and will grow in the future.

☐

Expected effect

Multiple randomized controlled trials of the Zephyr Valve in patients with severe emphysema have demonstrated clinically and statistically significant improvements in various effectiveness outcomes that are important to patients and their physicians, with the benefits persisting out to at least one year. These include improvements in lung function (FEV1), quality of life (SGRQ), exercise capacity (6MWD) and the prognostic factor for survival (BODE). The benefits of Zephyr Valve are consistent across trials and clinically meaningful in patients with little or no collateral ventilation in both heterogeneous and homogeneous emphysema phenotype.

Safety

Around the time of the procedure, as expected, more Zephyr patients experienced serious adverse events than patients who do not receive a procedure. This is primarily driven by an increased risk of patients experiencing a pneumothorax around the time of the procedure (approximately 27% of Zephyr patients in the Liberate Trial, with the median time to occurrence 1 day). This compares favorably to LVRS where greater than 90% of patients experience a pneumothorax within the first 30 days. Importantly, in the longer term in the same Liberate Trial, there were statistically fewer respiratory failures in the Zephyr-treated group compared to SoC ($p=0.033$) and numerically fewer COPD hospitalizations, although not statistically significant ($p=0.053$).

Total number of patients in Norway the health technology is applicable to

According to the latest Tromsø Study, about 6% of the population over 40 years old has COPD. This corresponds to 150,000 people in Norway.

Most COPD patients display mild symptoms and many are unaware that they have the disease and approximately 55,000 people were treated for COPD in 2016.

Approximately 11,000 patients were admitted to hospital for acute COPD deterioration in Norway in 2015. On average, they were admitted 1.6 times during that year. On average, 29.3 per cent of all primary admissions were followed by readmission within 30 days. This is shown by figures from the Centre for Clinical Documentation and Evaluation (SKDE, 2017). The acute admissions are those with the most severe symptoms (Public Health Report, Per Nafstad et al, COPD in Norway, 2.2018 ; <https://www.fhi.no/en/op/hin/health-disease/copd/>)

We estimate that Zephyr therapy could be applicable to about 350 patients suffering from severe or very severe emphysema accompanied by hyperinflation (and without collateral ventilation in the target lobe) per year in Norway.

Consequences for resource use in the public health service

Resources may be redirected from acute management of COPD-related adverse events to Zephyr valve procedures and may be shifted from surgical lung volume reduction to endobronchial lung volume reduction with Zephyr valves.

Need for revision of existing national guidelines or preparation of new guidelines

We could not identify any current COPD treatment guidelines. If existing guidelines do not include endobronchial lung volume reduction therapies, and in particular Zephyr endobronchial valves therapy, for the treatment of emphysema, then this could be added, as is currently being proposed in the new NHS clinical commissioning policy proposition for Lung volume reduction by surgery or endobronchial valve for severe emphysema in adults.

15. Please provide references to documentation of the health technology's effect and safety (i.e. previous technology assessments). (Up to 10 key references can be provided, please do not send attachments in this step of the process):

RCTs

1. BELIEVER

- a. Davey et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (theBeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015, 386(9998), 1066-1073.
- b. Zoumot et al. A randomised controlled study of Bronchoscopic Lung Volume Reduction with endobronchial valves for patients with Heterogeneous emphysema and Intact interlobar Fissures: the BeLieVeR-HiFi study. *NIHR Journals Library; Efficacy Mech Eval* 2015;2(5)

2. STELVIO

- a. Klooster et al. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *NEJM* 2015, 373(24), 2325-2335
- b. Klooster, k., Hartman, J. et al. One-Year Follow-Up after Endobronchial Valve Treatment in Patients with Emphysema without Collateral Ventilation Treated in the STELVIO Trial; *Respiration* 2017 Jan; 93(2): 112–121

3. IMPACT

- a. Valipour et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema: Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; Nov. 1; 194(9): 1073-1082

4. TRANSFORM

- a. Kemp S, Slebos DJ, Kirk A et al, A Multicenter RCT of Zephyr® Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 <http://www.medengine.com/Redeem/CC1DF0600D898B6E>

5. LIBERATE

- a. Criner , Sue, Wright et al, A Multicenter RCT of Zephyr® Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE) , *Am. J. Resp. Care* 2018, vol 198 ; Iss 9, 1151-1164

Systematic and HTA reviews

1. **NICE** Interventional procedure guidance (IPG600) - Endobronchial valve insertion to reduce lung volume in emphysema and NICE COPD Management document – when to refer for LVR (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>)
2. **NHS England** : Clinical Commissioning Policy Proposition : Lung volume reduction by surgery or endobronchial valve for severe emphysema in adults ; Reference : NHS England 1622
3. **ZIN (NL)** On November 22nd, 2017, the Dutch ZIN published its decision to fund endobronchial valves for lung volume reduction in severe emphysema patients. This decision entered into force with retroactive effect as from September 14th, 2017.
4. **Lancet Respir. 2019** : van Geffen, Slebos, Herth et al, Surgical and endoscopic interventions that reduce lung volume for emphysema : a systematic review and meta-analysis ; *Lancet Respir*. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30431-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30431-4)
5. **Respiration 2019** : Labarca, Uribe, Pacheco et al, Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Zephyr Valves for Severe Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Respiration*, May 2019, DOI: 10.1159/000499508

16. Please provide the name of the marketing authorization holder/manufacturer/supplier of the health technology (if applicable/available):

PulmonX International

17. Marketing Authorization Status (MA) or CE-marking: When is MA or CE- marking expected? If possible, provide the time of planned marketing:

The device has a CE mark and is also FDA approved as a breakthrough device

18. Additional relevant information (up to 300 words.)

Mansfield et al recently published a patient preference survey, using the discrete-choice experiment (DCE) survey method, aimed to assess whether there are a set of patients willing to accept the key risks associated with Zephyr Valve to get the benefits of the device, and whether there are a set of patients that would prefer a hypothetical device with characteristics like the Zephyr Valve over their current medical management. The survey involved 294 respondents with severe emphysema and demographic characteristics similar to the LIBERATE study subjects. The risks evaluated in the survey included risk of pneumothorax, hospitalization for breathing problems (i.e. COPD exacerbation requiring hospitalization) and death. The 1-year benefits were expressed in terms of outcomes from patient-specific answers to the Activities Domain questions from the SGRQ questionnaire. The results of the survey showed more than 70% of the survey respondents would choose a hypothetical device with a benefit/risk profile like the Zephyr valve procedure over both lung volume reduction surgery and medical management.

This corroborates the strong evidence base on the efficacy and safety of bronchoscopic lung volume reduction treatment using Zephyr EBV duckbill valves and has led to its inclusion in international treatment guidelines, US Food and Drug Administration approval and inclusion in routine care in an increasing number of countries. The one-way duckbill valve treatment has become a routine treatment option in these countries.

19. Interests and potential conflicts of interests

Please describe the proposer's relationships or activities that may affect, be influenced by, or be perceived by others to be important for further management of the health technology that is proposed assessed. (E.g. proposer has financial interests in the matter. Proposer has or has had assignments in connection with the technology or to other actors with interest in the technology)

The proposer has financial interests in the matter since the proposal was made by the manufacturer and distributor of the Zephyr endobronchial valve system.

ID2019_084 Endoskopisk lungevolumreduksjon (Zephyr) ved emfysem

Type metode	Utstyr
Område	Luftveier
Generisk navn	Endoskopisk lungevolumreduksjon
Produktnavn	Zephyr klaff
Produsenter	PulmonX International
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten
Status for bruk og godkjenning	
I følge forslagsstiller (=produsent) er Zephyr® endobronkial klaff (endobronchial valve – EBV) rutinemessig brukt i Europa: i England, Nederland, Frankrike, Tyskland og Østerrike. Det opplyses også om at denne metoden ikke tilbys i Norge i dag. Zephyr® EBV ble første gang CE-merket 10. januar 2012 (1). FDA godkjente Zephyr® EBV 29. juni 2018 (2).	
Beskrivelse av den nye metoden	
Zephyr® EBV er en endobronkial protese: en implanterbar brokial «klaff» som har til hensikt å kontrollere luftflyten i lungene (2). Ved hjelp av et fleksibelt bronkoskop implanteres Zephyr® EBV i luftveier som leder til skadde/syke deler av lungen (2;3). Ved inhalasjon stenger implantatet for at luft slipper inn i de skadde/syke delene av lungen, men tillater likevel at gjenværende luft i disse områdene slipper ut ved ekshalasjon (2;3). Det ønskede resultatet er at implantatet på denne måten «stenger av» syke deler av lungen, og tillater friske deler av lungen til å ekspandere og fungere mer effektivt, og dermed øke lungekapasiteten (2;3).	
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	
Forslagsstiller oppgir at Zephyr® EBV er aktuell for pasienter med alvorlig eller veldig alvorlig lungeemfysem som følge av signifikant hyperinflasjon, og som har dårlig lungefunksjon og opplever signifikant symptombyrde. Emfysem skyldes ødeleggelse av alveoleveggene, hvilket resulterer i større alveolestørrelse og tap av elastiske fibre i lungevevet (4). Samlet sett hindres luftstrømmen, da dette gir redusert areal for gassutveksling i lungene, og redusert elastisitet i lungene som medfører at de små luftveiene klapper sammen ved ekspirasjon (4). Emfysem er en av sykdommene som kan falle inn under betegnelsen KOLS (5). KOLS (kronisk obstruktiv lungesykdom) er en samlebetegnelse på sykdommer i lunger og bronkier som medfører en vedvarende forsnævring i bronkiene, og som begrenser luftstrømmens hastighet når man puster (5). Hovedsymptomet er tung pust, og ved mild KOLS kan dette kun være et problem ved anstrengelse, mens det ved alvorlig KOLS, slik som emfysem, vil oppleves selv ved hvile (6). KOLS karakteriseres av episoder med økte luftveisplager (eksaserbasjoner), som økende tung pust, hoste og slimdannelse (6). Slike forverringer krever tiltak, som for eksempel sykehusinnleggelse ved alvorlige tilfeller (6). KOLS er assosiert med høy morbiditet, funksjonssvikt og mortalitet. I Norge har ca 150 000 personer KOLS (7). I 2015 ble drøyt 10 000 personer akuttinnlagt for KOLS, og gjennomsnittlig liggedøgn per person var 6,1 (6). I nesten 30% av alle primærinleggelse i perioden 2013-2015, skjedde det en reinnleggelse etter 30 dager (6). Hvert år dør ca 2000 personer i Norge av KOLS (8). Forslagsstiller estimerer at behandling med Zephyr® EBV vil kunne være aktuell for ca 350 pasienter i Norge med alvorlig eller svært alvorlig emfysem med hyperinflasjon (og uten kollateral ventilasjon).	
Dagens behandling	
Hverken KOLS eller emfysem er mulig å kurere (8). Tilgjengelig behandling går ut på å redusere symptomer, hindre eksaserbasjoner, og begrense videre utvikling av sykdommen (8;9). Farmakologisk behandling bruker legemidler som bronkodilatorer og kortikosteroider til inhalasjon (8;9). I tillegg finnes det en rekke ikke-farmakologiske tiltak som oppmuntring til røykeslutt, fysisk aktivitet, fysioterapi, ergoterapi, etc (8;9).	
Dokumentasjonsgrunnlag	
Metodevurderinger -norske	
Det foreligger en systematisk kartleggingsoversikt om bronkoskopisk lungevolumreduksjon ved emfysem fra Folkehelseinstituttet 2017 (10). Denne oversikten er ikke produktspesifikk, og omfatter både biologiske og ikke-biologiske prosedyrer for lungevolumreduksjon.	
Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale	
De senere år er det publisert flere systematiske oversikter angående lungevolumreduksjon (11-14), inkludert en rapport fra National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (15) og Cochrane (16). Flere av oversiktene analyserer flere teknikker, selv om det for endobronkiale klaffer virker kun å være RCTer med Zephyr®. Det kan også som om det er noen systematiske oversikter på vei, da det er funnet to protokoller publisert på PROSPERO. Disse oppgir at rapporten skal være ferdig i henholdsvis 2016 og 2018, så det er en viss mulighet for at disse allerede er publisert.	
Metodevarsler	

Det foreligger et metodevarsel vedrørende endoskopisk lungevolumreduksjon (ID2017_016). Varselet er ikke produktspesifikt, men lister flere produsenter, inkludert PulmonX. Basert på forslaget ble det bestilt en kartleggingsoversikt fra FHI (10) i Bestillerforum RHF 20.03.2017. På bakgrunn av denne oversikten, vurderte Bestillerforum RHF 21.08.2017 at det den gang ikke var tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag til at en metodevurdering var hensiktsmessig.

Kliniske studier

Det er identifisert flere pågående og ferdigstilte kliniske studier som omhandler Zephyr® EBV eller endobronkial klaff.

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
N=190, 40-75 år, emfysem, ikke-røyker, BMI<35	Zephyr® EBV	Optimal medisinsk behandling	FEV (forced expiratory volume in 1 second)	NCT01796392	2023
N=40, 40-75 år, emfysem, ikke-røyker,	Endobronkial klaff	Standard behandling	Responstrate på FEV1	NCT03264768	2020

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Aspekter relevante for metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som økt total overlevelse/ lengre progresjonsfri overlevelse/ nedsatt sykkelighet/ økt livskvalitet/ økt pasienttilfreds
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Da metoden innebærer at et implantat settes inn i lungene, bør sikkerheten av dette evalueres
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Mulig at det finnes/utvikles flere ulike typer endobronkiale klaffer og at disse kan sammenliknes mot hverandre.

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	Metoden kan påvirke nasjonale behandlingsretningslinjer
Hurtig metodevurdering	☒	Det virker å være tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag for endobronkial lungevolumreduksjon ved Zephyr® EBV som foreslått av PulmonX International, til at det kan gjennomføres en hurtig metodevurdering. Det er mulig at det finnes andre tilsvarende endobronkiale klaffer, men det er usikkert hvor langt disse er kommet i utviklingen og hvorvidt de har CE-merking og/eller FDA-godkjenning.
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Et alternativ til hurtig metodevurdering (over) er å gjøre en oppsummering av allerede gjennomførte systematiske oversikter

Hovedkilder til informasjon

1. PulmonX. PulmonX Gains Regulatory Approval for Expanded Labeling for Emphysema Treatment: PulmonX [cited 23.08.2019]. Available from: https://www.pulmonx.com/en/ous/news/pulmonx-gains-regulatory-approval-for-expanded-labeling-for-emphysema-treatment/?no_cache=1
2. U.S. Food and Drug administration. Zephyr® Endobronchial Valve System - P180002: FDA [updated 24.07.2019; cited 23.08.2019]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/zephyr-endobronchial-valve-system-p180002>
3. PulmonX. Zephyr® Endobronchial Valve: PulmonX [cited 23.08.2019]. Available from: <https://www.pulmonx.com/index.php?id=26>
4. Skjøsberg OH. Emfysem [updated 16.05.2018; cited 26.08.2019]. 11: [Available from: <https://sml.snl.no/emfysem>
5. Ole Henning Skjøsberg. Kols [updated 07.05.2018; cited 26.08.2019]. 10: [Available from: <https://sml.snl.no/kols>
6. Linda Leivseth, Gunnar Reksten Husebø, Hasse Melbye, Rune Grønseth, Hanne Sigrun Byhring, Frank Olsen, et al. Helseatlas kols - Bruk av helsetjenester ved kronisk obstruktiv lungesykdom i 2013-15. Folkehelseinstituttet; 2017. SKDE rapport Nr.3/2017. Available from: <https://helseatlas.no/sites/default/files/helseatlas-kols-rapport.pdf>
7. Folkehelseinstituttet. Nye beregninger: 150 000 har kols Folkehelseinstituttet [cited 26.08.2019]. Available from: <https://www.fhi.no/nyheter/2018/150-000-har-kols/>
8. Per Nafstad, Hasse Melbye, Arnulf Langhammer, Per Bakke, Gunnar Reksten Husebø, Wenche Nystad. Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) i Norge Folkehelseinstituttet [updated 24.01.2018; cited 26.08.2019]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/kols/#behandling>
9. Helsedirektoratet. Kols - Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging. Helsedirektoratet; 2012. IS-2029. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/kols>
10. Lise Lund Håheim, Elisabet Hafstad, Brynjar Fure. Bronkoskopisk lungevolumreduksjon ved emfysem: en systematisk kartleggingsoversikt. Folkehelseinstituttet; 2017. Available from: <https://www.fhi.no/publ/2017/bronkoskopisk-lungevolumreduksjon-ved-emfysem-en-systematisk-kartleggingsov/>

11. Labarca G, Uribe JP, Pacheco C, Folch E, Kheir F, Majid A, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Zephyr Valves for Severe Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2019;1-11.
12. van Geffen WH, Slebos DJ, Herth FJ, Kemp SV, Weder W, Shah PL. Surgical and endoscopic interventions that reduce lung volume for emphysema: a systemic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine* 2019;7(4):313-24.
13. Low SW, Lee JZ, Desai H, Hsu CH, Sam AR, Knepler JL. Endobronchial Valves Therapy for Advanced Emphysema: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of bronchology & interventional pulmonology* 2019;26(2):81-9.
14. Wang Y, Lai TW, Xu F, Zhou JS, Li ZY, Xu XC, et al. Efficacy and safety of bronchoscopic lung volume reduction therapy in patients with severe emphysema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017;8(44):78031-43.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Endobronchial valve insertion to reduce lung volume in emphysema. National Institute for Health and Care Excellence.; 2017. IPG600. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg600>
16. van Agteren JE, Hnin K, Groszer D, Carson KV, Smith BJ. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;2:Cd012158.

Første varsel	27.08.2019
Siste oppdatering	27.08.2019

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_084

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Kols. Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging. 2012

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Ventilbehandling av pasienter med lungeemfysem gjøres muligens allerede ved noen avdelinger i Norge. Det kan finnes flere leverandører av slike ventiler.

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

--

Saksnummer 145-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_085 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av voksne med ikke-radiografisk aksial spondylartritt (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er Novartis Norge (produsent av metoden).
- Forslaget gjelder en indikasjonsutvidelse og forslagstiller skriver at MT forventes første halvdel 2020.
- Sekukinumab er en godkjent metode til behandling av plakkpsoriasis, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt.
- Sekukinumab er et humant monoklonalt antistoff.
- Dagens behandling består av flere biologiske legemidler og alle godkjente legemidler for denne indikasjonen er TNF α -hemmere.
- Sekunimab er et pasientadministrert legemiddel som vil kunne erstatte annen biologisk behandling, og er den første IL-17A-hemmeren for denne indikasjonen.
- Forslagstiller anbefaler en forenklet metodevurdering for sekukinumab sammenlignet med annen relevant biologisk behandling.

Egnetthetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele egnetthetsvurderingen vedlagt):

- Statens legemiddelverk foreslår at bestilling av metodevurdering avventes.
- Det vil utarbeides et metodevarsel i løpet av høsten (forutsetter normal MT-prosess hos EMA) som vil kunne legges til grunn for en evt. fremtidig bestilling av metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Dette er et nyttig alternativ til pasienter som ikke kan bruke anti-TNF.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Forslaget er av stor interesse og bør ses nærmere på. Hurtig metodevurdering burde være dekkende.

Samlet vurdering / prioritering: Avvente bestilling av metodevurdering inntil leverandør har søkt MT.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering, men bør muligens avvente EMA-prosessen.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.04.2015. Forslaget innebærer ingen endring i finansieringsansvaret.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☐

Kontaktinformasjon:

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

Novartis Norge

Navn på kontaktperson:

Hannah Hylin

Telefonnummer:

+47 99361653

E-postadresse:

Hannah.hylin@novartis.com

Dato og sted:

20. juni 2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av voksne med ikke-radiografisk aksial spondylartritt.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Sekukinumab foreslås vurdert innen indikasjonen ikke-radiografisk aksial spondylartritt.

Klassifisering av sekukinumab: Fullstendig humant monoklonalt antistoff (IgG_{1/κ}).

Virkningsmekanisme: Bindeselektivt til og nøytraliserer proinflammatorisk cytokin interleukin-17A (IL-17A) og hemmer interaksjonen med IL-17-reseptoren, som er uttrykt på forskjellige celletyper som keratinocytter. Som et resultat hemmes frigjøringen av proinflammatoriske cytokiner, kjemokiner og mediatorer for vevsskade, og det IL-17A-medierte bidraget til autoimmune og inflammatoriske sykdommer reduseres.

Godkjente legemiddelformer for sekukinumab: Ferdigfylt sprøyte og penn (pasientadministrert legemiddel for subkutan bruk)

Sekukinumab er godkjent av EMA for indikasjonene «Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis (Pso) hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Sekukinumab alene eller sammen med metotreksat er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne, når respons på tidligere sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddelbehandling er utilstrekkelig. Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på konvensjonell behandling.» Sekukinumab er godkjent gjennom hurtig metodevurdering hos SLV for disse indikasjonene.

EMA vurderer indikasjonsutvidelsen for sekukinumab innen ikke-radiografisk aksial spondyloartritt.

Pivotal studie: Sekukinumab har blitt undersøkt i en fase 3 studie, PREVENT, med 555 pasienter inkludert. Primært endepunkt var ASAS40 ved uke 16 og 52 (uke 16 EMA analyse, uke 52 FDA analyse).

I tillegg er sekukinumab undersøkt i pivotale studier, FUTURE 1 og 2 for psoriasisartritt, MEASURE 1 og 2 for ankyloserende spondylitt (AS, Bekhterevs sykdom/radiografisk aksial spondyloartritt) med til sammen 1 593 pasienter, samt undersøkt for psoriasis i et omfattende studieprogram der 3 430 pasienter ble behandlet med sekukinumab. Sekukinumab oppnådde i disse studiene effekt på nivå med andre biologiske legemidler (TNFα-hemmere).

I to direkte sammenliknende studier ved psoriasis har sekukinumab vist signifikant bedre effekt på PASI-respons sammenlignet med etanercept (FIXTURE-studien, Lanley et al, NEJM 2014) og ustekinumab (CLEAR-studien, Thaci et al, JAAD 2015).

Det pågår en direkte sammenliknende studie med sekukinumab mot adalimumab i behandling mot psoriasisartritt (PsA), EXCEED-studien [1]. Studien er forventet avsluttet i desember 2019. Det pågår også en direkte sammenliknende studie med sekukinumab mot adalimumab i behandling av ankyloserende spondylitt (AS), SURPASS-studien [2]. Studien er forventet avsluttet i 2021.

Kilder:

[1] EXCEED-studien. Tilgjengelig fra:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02745080?term=secukinumab+psoriatic&rank=6>

[2] SURPASS-studien. Tilgjengelig fra:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03259074?term=secukinumab+adalimumab&rank=1>

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

Dagens tilbud består av flere biologiske legemidler til behandling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt: Pasientadministrerte Cimzia, Simponi, etanercept og adalimumab. Alle godkjente legemidler for denne indikasjonen er TNF α -hemmere.

Sekukinumab er et pasientadministrert legemiddel, som vil kunne erstatte annen biologisk behandling, og er den første IL-17A-hemmeren for denne indikasjonen. Metoden gir redusert sykелighet.

- | 4. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En helt ny og innovativ metode | ☐ | ☒ |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode | ☒ | ☐ |
| En sammenligning mellom flere metoder | ☐ | ☒ |
| Er metoden tatt i bruk? | ☒ | ☐ |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis | ☒ | ☐ |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving | ☒ | ☐ |
| Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | ☐ | ☒ |
| Er metoden relevant for utfasing? | ☐ | ☒ |

"Klikk her og beskriv. Inkluder også utfyllende opplysninger om eventuell bruk av metoden"

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Legemiddel | ☒ |
| Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket* | ☐ |

*Hvis metoden er CE-merket:

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

- | | |
|--|--------------------------|
| Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som <u>ikke</u> er CE-merket | ☐ |
| Prosedyre | ☐ |
| Screening | ☐ |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | ☐ |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten | ☐ |
| Annet (beskriv) | ☐ |

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

6. Metodens bruksområde:

Forebygging	☐
Utredning og diagnostikk	☐
Behandling	☒
Rehabilitering	☐
Spesialisthelsetjenesten	☒
Primærhelsetjenesten	☐

Sekukinumab ved ikke-radiografisk aksial spondyloartritt vil primært forskrives av revmatologer.

7. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?	☒	☐
Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?	☒	☐

I dag finansieres metoden gjennom sykehusfinansiering for tidligere nevnte indikasjoner. Det antas at indikasjonsutvidelsen ikke vil endre finansieringsansvar.

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei

☒ ☐

Metoden er omtalt i LIS-1906 TNF BIO: legemidler mot betennelsesykdommer i ledd, tarm og hud: Aksial spondyloartritt** uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt (uten radiografisk sakroileitt) [1].

**Aksial spondyloartritt klassifiseres i henhold til ASAS kriterier fra 2009. Sykdommen skal være alvorlig med objektive tegn på inflammasjon vist ved positiv MRI og/eller forhøyet CRP.

I praksis baserer revmatologer seg i stor grad på LIS-anbefalingen i valg av legemiddel, og vi anser derfor dette som en relevant nasjonal faglig retningslinje som bør nevnes.

Kilder:

[1] LIS-1906 TNF BIO: legemidler mot betennelsesykdommer i ledd, tarm og hud: Sykehusinnkjøp; 2019. Tilgjengelig fra: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/TNF%20BIO-anbefaling%202019.pdf>

9. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei

☐ ☒

"Klikk her og gi en kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksposering"

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

Foreslått metode gjelder fagområdet revmatologi.

Sekukinumab antas å kunne erstatte andre biologiske legemidler inkludert i LIS behandlingsretningslinjer ved ikke-radiografisk aksial spondyloartritt.

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

Klinisk effekt	☒
Sikkerhet/bivirkninger	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etiske	☐
Juridiske	☐

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

Det bør gjøres en forenklet metodevurdering for sekukinumab sammenlignet med annen relevant biologisk behandling. Sekukinumab er den første nye virkningsmekanismen, IL-17A inhibitor, tilgjengelig for pasienter med ikke-radiografisk aksial spondyloartritt utenom TNF α -hemmere.

Sekukinumab er en godkjent metode til behandling av plakkpsoriasis, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt. Det er få *kliniske* forskjeller mellom ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksial spondyloartritt, og sekukinumab er allerede i bruk for indikasjonen forslaget til metodevarsel gjelder (dokumentert i BIORHEUMA rapporten for 2018).

13. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Sekukinumab er en ny metode innen ikke-radiografisk aksial spondyloartritt.

Det er i dag kun TNF α -hemmere godkjent som biologisk behandlingen av tilstanden.

Ny data fra registerstudien EuroSpA antyder at 20-30% av pasienter med aksial spondyloartritt (axSpA) som starter behandling med en TNF α -hemmer bytter behandling i løpet av det første året pga. bivirkninger eller utilfredsstillende effekt [1, 2]. Disse dataene støtter tidligere undersøkelser fra NORDMARD og DanBio utført på pasienter med ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt.

Det er derfor behov for en ny metode/virkningsmekanisme for pasienter med Ikke-radiografisk aksial spondyloartritt.

Kilder:

[1] Ørnbjerg et al, EULAR 2019; Tilgjengelig fra: <http://scientific.sparx-ip.net/archiveeular/?searchfor=eurospa&view=1&c=a&item=2019SAT0625>

[2] Ørnbjerg et al, EULAR 2019; <http://scientific.sparx-ip.net/archiveeular/?searchfor=eurospa&view=1&c=a&item=2019FRI0378>

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Det er ikke funnet tidligere alvorlighetsberegninger for ikke-radiografisk aksial spondylartritt. Det er heller ikke funnet slike beregninger for ankyloserende spondylitt.

I tidligere metodevurderinger for psoriasisartritt har Legemiddelverket estimert alvorlighet på gruppenivå hos pasienter med behandlingssvikt eller kontraindikasjon mot biologiske legemidler og som får støttebehandling/best supportive care til 12 QALYs [1] for pasientgruppen som ikke vil være aktuelle for behandling med biologiske legemidler. Psoriasisartritt er en sykdom innenfor gruppen av spondyloartropatier, inflammatoriske revmatiske lidelser, og kan derfor tiltenkes å gi en pekepinn på alvorlighetsgraden for denne metoden.

I behandlingsveilederen fra Helsedirektoratet for billeddiagnostikk ved muskel- og skjelettlidelser, anses inflammatorisk ryggsmerte med mistanke om spondylartritt/sakroileitt som sannsynligvis å være alvorlig [2].

Kilder:

[1] Hurtig metodevurdering – Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av psoriasisartritt: Statens legemiddelverk; 2016. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Sekukinumab%20\(PsA\)_m.vurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Sekukinumab%20(PsA)_m.vurdering.pdf)

[2] Billeddiagnostikk ved ikke-traumatiske muskel- og skjelettlidelser: Helsedirektoratet; 2014. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/prioriteringsveiledere/revmatologi/tilstander-for-revmatologi/inflammatoriske-ryggsmerte>

Forventet effekt

Redusert sykkelighet/forbedret livskvalitet.

Sikkerhet

Studier viser bivirkningsprofil på linje med eksisterende biologisk behandling: Over 11 900 pasienter har blitt behandlet med sekukinumab i blindede og åpne kliniske studier ved forskjellige indikasjoner (plakkpsoriasis, psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt og andre autoimmune sykdommer), som tilsvarer 20 995 pasientår med eksponering. Av disse ble over 7100 pasienter eksponert for sekukinumab i minst ett år. (Cosentyx SPC kap. 4.8, Oppsummering av bivirkningsprofil, pr 23.10.2018) [1].

De hyppigste rapporterte bivirkningene var øvre luftveisinfeksjoner (hyppigst nasofaryngitt, rhinitt). De fleste av reaksjonene var milde eller moderate.

Sikkerhetsprofilen observert hos pasienter med psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt behandlet med sekukinumab er tilsvarende sikkerhetsprofilen for psoriasis. (Cosentyx SPC kap. 4.8, Oppsummering av bivirkningsprofil, pr 23.10.2018) [1].

Kilder:

[1] SPC for sekukinumab: EMA; 2018. Tilgjengelig fra:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_no.pdf

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Data fra BioRheuma-rapporten 2018, indikerer at ca. 1500 pasienter totalt blir behandlet med biologiske legemidler mot ikke-radiografisk aksial spondyloartritt. Det antas at 20-30% har behov for en annen virkningsmekanisme, dvs. 300-450 pasienter.

Antall pasienter vil i stor grad vil avhenge av plassering i behandlingsretningslinjene i kommende LIS-anbud.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Sekukinumab vil kunne erstatte annen biologisk behandling innen ikke-radiografisk aksial spondyloartritt. Disse legemidlene reguleres av LIS behandlingsretningslinjer.

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

LIS behandlingsretningslinjer [1] revideres årlig og metoden vil inngå som en naturlig del av revisjonen.

Det vil være behov for at Norsk Revmatologisk Forening (NRF) veiledende prosedyrer for «UTREDNING, BEHANDLING OG OPPFØLGING AV AXIAL SPONDYLOARTRITT» oppdateres med sekukinumab som et alternativ for ikke-radiografisk. Retningslinjene ble sist oppdatert januar 2017 [2].

Kilder:

[1] LIS-1906 TNF BIO: legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud: Sykehusinnkjøp; 2019. Tilgjengelig fra:

<https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/TNF%20BIO-anbefaling%202019.pdf>

[2] Utredning, behandling og oppfølging av axial spondyloartritt :Norsk Revmatologisk Forening; 2017. Tilgjengelig fra: <https://legeforeningen.no/PageFiles/229641/Spondyloartritt%202016.pdf>

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

1. Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Non-radiographic Axial Spondyloarthritis (PREVENT). Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02696031?term=secukinumab&cond=Non-radiographic+Axial+Spondyloarthritis&rank=1>
2. SPC for sekukinumab: EMA; 2018. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_no.pdf
3. Hurtig metodevurdering – Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av ankyloserende spondylitt: Statens legemiddelverk; 2016. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Sekukinumab%20\(AS\)%20-%20hurtigmetodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Sekukinumab%20(AS)%20-%20hurtigmetodevurdering.pdf)
4. Hurtig metodevurdering – Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av psoriasisartitt: Statens legemiddelverk; 2016. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Sekukinumab%20\(PsA\)_m.vurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Sekukinumab%20(PsA)_m.vurdering.pdf)
5. Hurtig metodevurdering-Sekukinumab ved psoriasis; Statens legemiddelverk; 2015. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/sekukinumab%20-%20Hurtig%20metodevurdering.pdf>

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

Novartis Norge

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

Markedsføringstillatelse fra EMA forventes første halvdel 2020.

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

"Klikk her og skriv"

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagstiller er produsent av metoden omtalt i dette forslaget.



Bestilling nr ID2019_085

Tittel på bestillingen:

Sekukinumab (Cosentyx) - Indikasjon III
Behandling av voksne med ikke-radiografisk aksial spondylartritt

Aktuelt:

MT-innehaver har selv spilt inn forlag om denne indikasjonsutvidelsen. MT-innehaver har gitt informasjon om at søknad er levert inn til EMA for denne indikasjonsutvidelsen, og Legemiddelverket foreslår at bestilling avventes og følger normal prosedyre – dvs at bestilling avventes inntil det er utarbeidet et metodevarsel av Legemiddelverket. Dette vil normalt skje i løpet av et par måneder.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Ikke undersøkt

Finansieringsordning:

sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

MT-innehaver har gitt informasjon om at det er søkt indikasjonsutvidelse.

Leveringstid:

Ikke undersøkt

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Legemiddelverket foreslår at bestilling avventes. Det vil utarbeides et metodevarsel i løpet av høsten (forutsetter normal MT-prosess hos EMA) som vil kunne legges til grunn for en evt. fremtidig bestilling av metodevurdering.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_085

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Bør muligens avvente EMA-prosess.

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.4.2015 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Forslaget innebærer ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer: 146-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	12/09-2019

ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi

Oppdatert prisnotat angående ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi som inkluderer estimerte kostnader for afaresebehandling ved behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi fra Sykehusinnkjøp HF – LIS.

Det er i tillegg kommet inn innspill fra produsent GryNumberHealth og pasientorganisasjon FH Norge.

Vedlegg:

1. Prisnotat -
2. Innspill fra produsent
3. Vedlegg til innspill fra produsent
4. Vedlegg til innspill fra produsent
5. Innspill fra pasientorganisasjon

Til: Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
Dato: 21. august 2019
 Unntatt offentligheten, ihht. Forvaltningsloven § 13 1. ledd.

Oppdatert prisnotat - Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi

Det vises til ID2018_115, beslutning i Bestillerforum 19.11.2018, sak 179-18 der Bestillerforum HF ber Sykehusinnkjøp HF-divisjon legemidler (LIS) å utarbeide et kort prisnotat for lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi. Saken vurderes på nytt på bakgrunn av prisnotatet.

Det vises til ID2018_115 beslutning i Bestillerforum 18.3.2019, Sak 45-19, der Bestillerforum RHF ikke ber om en nasjonal metodevurdering.

Det vises til ID2018_115 beslutning i Bestillerforum 17.6.2019, Sak 45-19, der Bestillerforum RHF ber om at Sykehusinnkjøp HF, LIS utarbeider et oppdatert prisnotat til Bestillerforum RHF som inkluderer estimerte kostnader for aferesebehandling ved behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Sykehusinnkjøp HF har hatt dialog og møte med legemiddelfirma Amryt Pharmaceuticals DAC, og Amryt Pharmaceuticals DAC har kommet med et oppdatert pristilbud på Lojuxta®.

Pakning	MAKS-AIP	LIS-AIP	LIS-AUP
Lojuxta® 5 mg 28 tabl	192 518		
Lojuxta® 10 mg 28 tabl	192 518		
Lojuxta® 20 mg 28 tabl	192 518		

Årskostnad for behandling med Lojuxta ved bruk av en tablett daglig er med den tilbudte prisen XXXXXXXXXX NOK. Ved behov for 15 mg daglig må det tas en 5 mg og en 10 mg med årskostnad XXXXXXXXXX NOK.

Lomitapid vil være aktuell som tilleggsbehandling eller alternativ behandling til aferese, for de ytterst få homozygote FH pasienter uten tilstrekkelig LDL reseptor restfunksjon til å ha effekt av PCSK9-hemmer. Per i dag dreier det seg om opptil 6 nye brukere. Ved å innskrenke kriteriene kan antallet ytterligere begrenses. Metoden er altså aktuell som en siste-alternativ behandling for en svært begrenset pasientgruppe.



Estimerte kostnader for aferesebehandling ved behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Sykehusinnkjøp har fått innspill fra klinikere med erfaring fra aferesebehandling ved homozygot familiær hyperkolesterolemi og fra leverandøren av Lojuxta.

Direkte og indirekte kostnader til aferesebehandling er belyst:

- engangsutstyr (6000-8000 kroner pr behandling)
 - Én gang pr uke (52 uker) gir årskostnad om lag 310 000 - 420 000 pr år i engangsutstyr (noe overestimert, i praksis noen uker uten aferese ilt et år)
- Hyppighet: standard 1x pr uke, (varierer fra annenhver uke til 2x pr uke)
- Behandlingstid anslagsvis 3-3,5 timer, utført av dialysesykepleier.
Det går ca. 1 time til forberedelser av behandlingen for sykepleierne og pasienten trenger ca. 2 timer i avdelingen fra de kommer til de kan reise.
- For voksne påløper ikke ekstra personalkostnader utover den generelle driften av dialyseenheten
- Erfaringsvis fører aferese til én tapt arbeidsdag (men kan tas på kveld/lørdag ved behov grunnet f. eks skolegang)
- Reisekostnadene vil naturlig variere etter bosted/avstand til klinikken. [REDACTED]
- Pasienten må ha adekvat blodtilgang på linje med en dialysepasient dvs. arterio-venøs fistel eller hemodialysekateter. I forbindelse med dette må påregnes sykefravær (for pasient og foreldre ved ung alder).
- For barn er det behov for helsepersonell 1:1 eller 2:1 under hele aferesen. Turnus må tilpasses med 1 ekstra sykepleier på jobb til barnet. Dette innebærer en 20% sykepleiestilling på årsbasis (+ erstatter ved ferie og annet fravær). Dette praktiseres for alle barn, i alle fall opp til 12-14 års alder.
[REDACTED]
- For barn kommer tilleggsmomentet utover kostnadene, at behandlingen er en stor inngripen i et normalt barneliv mtp. sosial utfoldelse, eventuelt tapt skolegang og tidsbruk.
- Dertil kommer fravær og tilpasninger til jobb for foreldre inntil pasientene blir gamle nok til å komme på egen hånd.
- Maskin/system:
 - Leie/leasing og service på maskin er inkludert ved kjøp av utstyr.

Vurdering

Årskostnaden for behandling med Lojuxta er med den tilbudte prisen [REDACTED] NOK (eventuelt [REDACTED] NOK). Årskostnaden med dagens maksimalpriser er 3 200 231 NOK (eventuelt 6 400 463 NOK).

Effekten av Lojuxta er vist i form av redusert LDL-C og redusert behov for aferese. Selv om det ikke er fastslått effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, er det tidligere vist sammenheng mellom reduksjon i LDL-C og kardiovaskulære hendelser for statiner og ezetimib, og det er lagt til grunn tilsvarende sammenheng i helseøkonomiske analyser av PCSK9-hemmere.

[REDACTED]



[REDACTED]

Kliniker Sykehusinnkjøp HF har vært i kontakt med, viser til at behandling med Lojuxta kan være aktuell for pasienter som ikke tolererer aferese, eller som ikke har tilstrekkelig effekt, og gå inn som et behandlingsalternativ etter andre kolesterolsenkende legemidler og aferese. Hittil er det benyttet lave doser lomitapid, men dersom det blir mer erfaring med legemidlet, og det kan benyttes til flere pasienter kan det være aktuelt med høyere doser, eksempelvis 40mg. Leverandøren har MT for også høyere styrker, men har foreløpig kun markedsført de laveste styrkene i Norge.

Behandlingen med lomitapid er livslang, slik at behandling [REDACTED]

Dersom lomitapid benyttes til pasienter som ikke tåler eller har utilstrekkelig effekt av aferese (dvs. aferese skal være forsøkt først), er komparator «ingen behandling», og det er relevant å gjøre en hurtig metodevurdering i form av en kost-nytte-analyse. Anslått pasientantall er 2 pasienter, i tillegg til 1 pasient som allerede mottar Lojuxta. Budsjettkonsekvens er med den tilbudte prisen om lag [REDACTED] millioner for 2 nye pasienter (1 tablett daglig).

Dersom lomitapid kan være et alternativ til – og redusere behov for/hyppighet av aferese, kan det være relevant å belyse kostnader ved behandling med lomitapid sammenlignet med unngåtte kostnader til aferese i en form for kostnadsminimeringsanalyse. Effektstørrelsen (antall unngåtte aferese) er hittil ikke belyst. Anslått pasientantall er 4 pasienter, i tillegg til 1 pasient som allerede mottar Lojuxta. Budsjettkonsekvens er anslagsvis [REDACTED] millioner for 4 nye pasienter (ved behov for kun 1 tablett daglig) ved å innføre Lojuxta som et alternativ til aferesebehandling.

Mvh

Asbjørn Mack (e.f.)
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Rådgiver

Fra: Karolina Fetingyte
Til: [HSORHF PB Nye Metoder](#)
Emne: RE: ID2018_115 Lojuxta
Dato: 11. september 2019 12:13:56
Vedlegg: [image001.png](#)
[Kolovou et al. Eur J Prev Cardiol. 2019.pdf](#)
[Lomitapide-in-HoFH_real-world-experience.pdf](#)

Dear Karianne,

I have received information from LIS that the updated price note was send to the Bestilleforum.

In addition, to the apheresis prices, I would like to share information on apheresis reduction when using Lojuxta. This information could be useful for the discussion.

The effect/reduction of apheresis:

Scandinavian countries – real life experience

We know for the paediatric patient treated in Norway that they have reduced their apheresis by 83% now (apheresis once every 3 weeks, instead of 6 times every 3 weeks).

The adult patient in Sweden has reduced apheresis from twice per week to 1 every 2 weeks - this is a 75% reduction in apheresis. Further increase in drug titrations are possible that may enable the patient to stop apheresis.

A teenage patient in Denmark who received apheresis weekly has now stopped apheresis and remains below target at < 50 mg/dL LDL-C.

Publications:

- In the Italian data by D'Erasmus et al, 80% of patients stopped apheresis.
- Recent publication from Greece, all 12 patients on lomitapide stopped apheresis. *Kolovou et al 2019, European Journal of Preventive Cardiology*

Best Regards,
Karolina Fetingyte


 LITTLE DETAIL TO BIG PICTURE
GryNumberHealth.com

From: HSORHF PB Nye Metoder <nyemetoder@helse-sorost.no>
Sent: Monday, August 19, 2019 2:22 PM
To: Karolina Fetingyte <k.fetingyte@grynumberhealth.com>
Subject: SV: ID2018_115 Lojuxta

Hello,

We still have the same information as you got from Sykehusinnkjøp HF, LIS in an e-mail 14th of august (Anne Marthe Ringerud).

Lojuxta is not on the agenda for the Bestillerforum meeting on 26th of August as they are still

working on the price note.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Fra: Karolina Fetingyte <k.fetingyte@grynumberhealth.com>

Sendt: 19. august 2019 13:46

Til: HSORHF PB Nye Metoder <nyemetoder@helse-sorost.no>

Emne: ID2018_115 Lojuxta

Hello,

I wanted to ask if Lojuxta is on the agenda for the Bestilleforum meeting on 26th August.

17th July Bestilleforum has asked for LIS to prepare a price note for the apheresis treatment and we did not get a confirmation yet if it was prepared in time for the meeting upcoming August.

Best Regards,

Karolina Fetingyte

Key Account Manager Denmark

Tel.: +45 50 17 62 14

k.fetingyte@grynumberhealth.com


GRYNUMBER
health
LITTLE DETAIL TO BIG PICTURE
GryNumberHealth.com

Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (lomitapide) efficacy in the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia

Genovefa Kolovou¹, Olga Diakoumakou¹, Vana Kolovou^{1,2},
Epameinondas Fountas¹, Stavros Stratakis³,
Evangelos Zacharis⁴, Evangelos N Liberopoulos⁵,
Fedra Matsouka⁶, Alexandros Tsoutsinos⁷, Irene Mastorakou⁸,
Theodoros Katsikas¹, Sophie Mavrogeni¹ and
Georgios Hatzigeorgiou¹

European Journal of Preventive
Cardiology
0(00) 1–9
© The European Society of
Cardiology 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/2047487319870007
journals.sagepub.com/home/cpr



Abstract

Aims: The aim of this study was to evaluate the effect of microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (lomitapide) in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia.

Methods and results: In 12 homozygous familial hypercholesterolaemia patients treated with lipid-lowering drugs ± biweekly lipoprotein apheresis sessions (nine patients), daily lomitapide was added. The lipid profile (total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol) before and after lomitapide treatment was evaluated. The follow-up period with lomitapide treatment was 3–24 months (13.8 ± 7.9). The median baseline low-density lipoprotein cholesterol level was 900 mg/dl (348–1070), after lipid-lowering drugs therapy was 383.5 mg/dl (214–866) and after lipid-lowering drugs + time-averaged level was 288 mg/dl (183.7–716.6). The addition of lomitapide lowered low-density lipoprotein cholesterol levels further by 56.8% compared to lipid-lowering drugs alone (mean reduction 262, 95% confidence interval (105.5–418.7), $p = 0.005$) and by 54% (mean reduction 182.9, 95% confidence interval (–342 – –23), $p = 0.031$) comparing to lipid-lowering drugs + lipoprotein apheresis (time-averaged level). The time-averaged level of low-density lipoprotein cholesterol in lipid-lowering drugs + lipoprotein apheresis patients compared with lipid-lowering drugs + lomitapide was 54% in favour of lomitapide ($p = 0.031$).

Conclusions: Treatment with lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia patients has a beneficial effect with a constant decrease of low-density lipoprotein cholesterol by 57% compared with classical lipid-lowering therapy and by 54% compared with classical lipid-lowering therapy and time-averaged level of low-density lipoprotein cholesterol.

Keywords

Low-density lipoprotein apheresis, lomitapide, microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, homozygous familial hypercholesterolaemia

Received 26 May 2019; accepted 25 July 2019

Introduction

Homozygous (Ho) familial hypercholesterolaemia (FH) is an autosomal, mainly dominant genetic disorder resulting in high levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and increased risk of premature atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) even in childhood. Most of these individuals have extreme hypercholesterolaemia with rapidly accelerated atherosclerosis when left

¹Department of Cardiology, Onassis Cardiac Surgery Center, Greece

²Molecular Immunology Laboratory, Onassis Cardiac Surgery Center, Greece

³Nephrology Department, University Hospital of Heraklion, Greece

⁴Department of Cardiology, University Hospital of Heraklion, Greece

⁵Department of Internal Medicine, University of Ioannina, Greece

⁶Department of Anesthesiology, Onassis Cardiac Surgery Center, Greece

⁷Department of Pediatric Cardiology, Onassis Cardiac Surgery Center, Greece

⁸Department of Rentgenology, Onassis Cardiac Surgery Center, Greece

Corresponding author:

Genovefa Kolovou, Onassis Cardiac Surgery Center, 356 Sygrou Ave, 176 74 Athens, Greece.

Email: genovefa@kolovou.com

untreated. The variation depends on the degree of residual low-density lipoprotein (LDL) receptor activity.^{1,2} ASCVD is the most common cause of premature death in these patients, but other cardiovascular (CV) disease including aortic and supravulvular aortic stenosis and aortic root disease is also common.^{3–6} HoFH patients require treatment as soon as the diagnosis is made and need lifestyle, medication and additional modalities. Aggressive treatment of HoFH patients can delay major CV events and early death.^{1,7} Thus, lipid-lowering (LL) treatment in those patients is crucial. Patients with HoFH require more than one medication and frequently lipoprotein apheresis (LA) sessions.

The LA procedure is usually performed every 1–2 weeks with each session taking about 2–3 h and removing about 60–70% of LDL-C.^{6,8} However, the LDL-C reduction with LA is transitory and associated with a rebound elevation in lipid levels after 7–14 days.⁹ Therefore, the newly developed LL agents for those patients are valuable.

The only registered microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitor until now is lomitapide (orally administered).^{10,11} Lomitapide's LL mechanism is not through LDL receptors, thus allowing administration to patients with HoFH.^{10–12} MTP is expressed in the hepatocytes and enterocytes, which mediates the transfer of triglycerides (TGs) to apolipoprotein B particles for very low-density lipoprotein (VLDL) and chylomicrons formation. Thus, inhibition of this reaction leads to decrease formation of VLDL particles and as a consequence lowering LDL-C.¹¹

Data on the clinical efficacy and safety of lomitapide remain limited, especially in HoFH patients undergoing LA. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of lomitapide in patients with HoFH phenotype undergoing LA who have not achieved the LDL-C treatment goals recommended by the guidelines.^{1,2,7}

Patients and methods

Twelve patients aged 8–62 years old with clinical and genetic (six patients) diagnosis of HoFH were included. The diagnosis of HoFH was based on American Heart Association (AHA)¹³ and European Atherosclerosis Society (EAS) statements.¹ Patients were treated with low fat diet and maximum tolerated doses of statins (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors), such as atorvastatin or rosuvastatin, plus ezetimibe and/or colesvelam. The frequency of the LA procedure (see below) was every 7–15 days.

Clinical criteria for diagnosis of HoFH

All patients were diagnosed with HoFH based either on the AHA or EAS following clinical and genetic (six patients) criteria.

Diagnosis of HoFH based on EAS statement. Genetic confirmation of two mutant alleles at the LDLR, APOB, PCSK9, or LDLRAP1 gene locus.

OR

An untreated LDL-C > 500 mg/dl (13 mmol/l) or treated LDL-C ≥ 300 mg/dl (8 mmol/l) together with either: Cutaneous or tendon xanthoma before age 10 years.

OR

Untreated elevated LDL-C levels consistent with heterozygous FH in both parents.¹

Diagnosis of HoFH based on AHA statement. LDL-C ≥ 400 mg/dl (10 mmol/l) and one or both parents having clinically diagnosed familial hypercholesterolaemia, positive genetic testing for an LDL-C-raising (LDL receptor, apolipoprotein B (ApoB), or PCSK9) gene defect, or autosomal-recessive FH.

If LDL-C > 560 mg/dl (14 mmol/l) or LDL-C > 400 mg/dl (10 mmol/l) with aortic valve disease or xanthomata at <20 years old, then HoFH highly likely.¹³

LA procedure

The main indication for use of the Direct Adsorption of Lipoproteins (DALI) system was inability to reach target LDL-C levels (>300 mg/dl (7.7 mmol/l) in patients without ASCVD or >200 mg/dl (5.1 mmol/l) with ASCVD) on medical treatment that included diet and LL drugs.¹⁴ DALI 500, 750, 1000 (500 + 500) and 1250 (500 + 750) adsorbers were incorporated in the extracorporeal circuit. DALI primer solution, acid citrate dextrose formula A (ACD-A) solution, blood lines, and haemoadsorption monitor 4008 ADS (Fresenius HemoCare Adsorber Technology GmbH, St Wendel, Germany) were used. Prior to the session, the adsorbers were rinsed with 3 × 2000 ml of primer solution at a flow rate of 400 ml/min. The first 2 l contained 20,000 IU of heparin. The adsorbers were saturated with citrate during priming. Prior to the session the patients received an initial intravenous heparin bolus, followed by an ACD-A infusion during the session. ACD-A was first mixed with the patient's blood at a ratio of 1:20 and reduced to 1:40 after 1500 ml of blood were treated. Two bilateral vascular accesses by venipuncture, generally in the median cubital veins, were established. At the start of the session, the patient was only connected to the afferent (arterial) line of the extracorporeal circuit. All sessions were carried out under blood pressure and electrocardiogram monitoring and DALI 750–1250 adsorbers were used for the procedure.

Laboratory measurements

At the start (before any procedure) and at the end (just before taking off the needle from the afferent arm) of

each session, a blood sample was drawn for lipid profile evaluation. Plasma TC, TG and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels were measured using enzymatic colorimetric methods on a Roche Integra Biochemical analyser with commercially available kits (Roche). LDL-C levels were calculated using the Friedewald formula.¹⁵ Calculated LDL-C in mg/dl = $TC - HDL-C - TG/5$. The equation assumes that the ratio cholesterol/TG in VLDL fraction is one-fifth. It was found that this calculation correlates well with the measured LDL-C, although, it has some limitations. The equation is not valid for samples with TG > 4.5 mmol/l (400 mg/dl, in our laboratory the samples with TG > 4.5 mmol/l (400 mg/dl) are switched automatically to direct LDL-C measurement) or in patients with dysbetalipoproteinaemia. Of note, none of our patients had TG concentration > 4.5 mmol/l (400 mg/dl). It also has limited use in type 2 diabetes mellitus, nephrotic syndrome and alcoholic patients.¹⁶ None of these diseases were present in our patients. Also, in samples with low TG and high TC, as we can see in our patients before LA, calculation also may overestimate the LDL-C concentration.¹⁷

Samples for lomitapide effect on lipid profile were taken after LL drug treatment and at the end of follow-up period in patients treated only with LL drugs (three patients) and before LA treatment in LL drugs + LA (nine patients) and at the end of follow-up period. All samples were analysed within a few hours. In addition, before and after lomitapide treatment, all patients underwent a carotid ultrasound to measure the intima-media thickness (IMT) of the left (Lt) and right (Rt) carotid artery and assess the atheromatosis of the carotid wall, a liver ultrasound (seven patients) with shear wave elastography to assess degrees of steatosis and a computed tomography angiogram of the aorta and the coronary vessels.

Statistical analysis

A sample of 12 patients was studied. All variables of interest (age, LDL-C, duration of follow-up, dosage of lomitapide) were numerical. We used medians and ranges for each for these variables for descriptive statistics. The normality of distribution for every variable was tested using Kolmogorov-Smirnov test. Every variable followed a normal distribution; thus, differences were presented as mean difference. The LDL-C levels of patients on classical LL treatment plus lomitapide were compared to the LDL-C levels of these patients on classical LL treatment alone and classical LL plus LA treatment. The repeating measures of LDL-C within the same subject indicate that these measures are highly correlated. Therefore, the statistical test that was chosen to evaluate the mean difference of LDL-C

levels was the paired *t*-test. The level of statistical significance was determined at 5% ($\alpha = 0.05$). The sample in this study was large enough to show a statistically significant difference in both comparisons (LL drugs treatment vs LL drugs treatment plus lomitapide and LL drugs treatment + time-averaged level (C_{AVG}) vs LL drugs treatment plus lomitapide).

C_{AVG} was calculated using the equation developed by Kroon et al.⁹

$$C_{AVG} = C_{MIN} + K(C_{MAX} - C_{MIN})$$

C_{MIN} = LDL-C level immediately after LA and at the start of the subsequent procedure (C_{MAX}). Kroon et al.⁹ proposed using a value of 0.73. The statistical analysis was performed using SPSS statistical software (IBM, version 22).

Results

Baseline characteristics of the patient population are summarised in Table 1. The follow-up period of lomitapide treatment was 3–24 months (13.8 ± 7.9). All nine patients stopped LA sessions during lomitapide treatment and the results of lomitapide treatment of 12 patients are without the additional influence of LA treatment, Table 2. After LL drugs therapy and LA, C_{AVG} median LDL-C was 288.1 mg/dl (range: 183.69–716.65) (Figure 1). The addition of lomitapide

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patient population.

Characteristic	n
Age (years)	8–62
Male/female (n)	8/4
BMI (kg/m ²)	Median 22.2; range 16.7–28.4
Xanthomas	12
ASCVD (n)	12
Aortic valve replacement	3
Diabetes mellitus type I (n)	2
Hypertension (n)	1
Atorvastatin 80 mg or rosuvastatin 40 mg daily	12
Ezetimibe 10 mg/daily	12
Colesevelam 1875 (mean dose mg/daily)	9
Beta-blockers	9
Acetylsalicylic acid	9
Diuretics	7
Coumarin	3

ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; BMI: body mass index.

Table 2. Median and ranges of lipid, lipoprotein and apolipoprotein values before any intervention, after lipid-lowering (LL) drugs, LL drugs plus lipoprotein apheresis (LA), LL drugs plus time-averaged levels (LA(C_{AVG})) and LL drugs plus lomitapide.

	Total cholesterol	LDL-C	HDL-C	TG	ApoB ^a	Lp(a) ^b
Before any intervention	1000 (433–1150)	900 (348–1070)	34.5 (25–50)	125 (87–314)	373 (183–595)	33.4 (15–85)
After LL drugs	434 (278–915)	383.5 (214–866)	36 (27–51)	113 (62–198)	Not measured	Not measured
LL drugs + LA(C _{AVG}) ^c	336.1 (248.57–784.2)	288.1 (183.7–716.6)	42.81 (25.8–46.7)	105.09 (55.79–166.68)	Not measured	Not measured
LL drugs + lomitapide	228.5 (118–554)	173.5 (74–515)	37.5 (29–50)	83.5 (23–316)	167 (72–285)	19 (10–60)

ApoB: apolipoprotein B; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; Lp(a): lipoprotein (a); TG: triglyceride

All values are in mg/dl. To convert cholesterol values (total cholesterol, HDL-C and LDL-C) from mg/dl to mmol/l, multiply by 0.0259 and for triglycerides, multiply by 0.0113.

^aApoB values from eight patients before any treatment and after lomitapide treatment.

^bLp(a) values from six patients before any treatment and after lomitapide treatment.

^cNine patients were treated with LA.

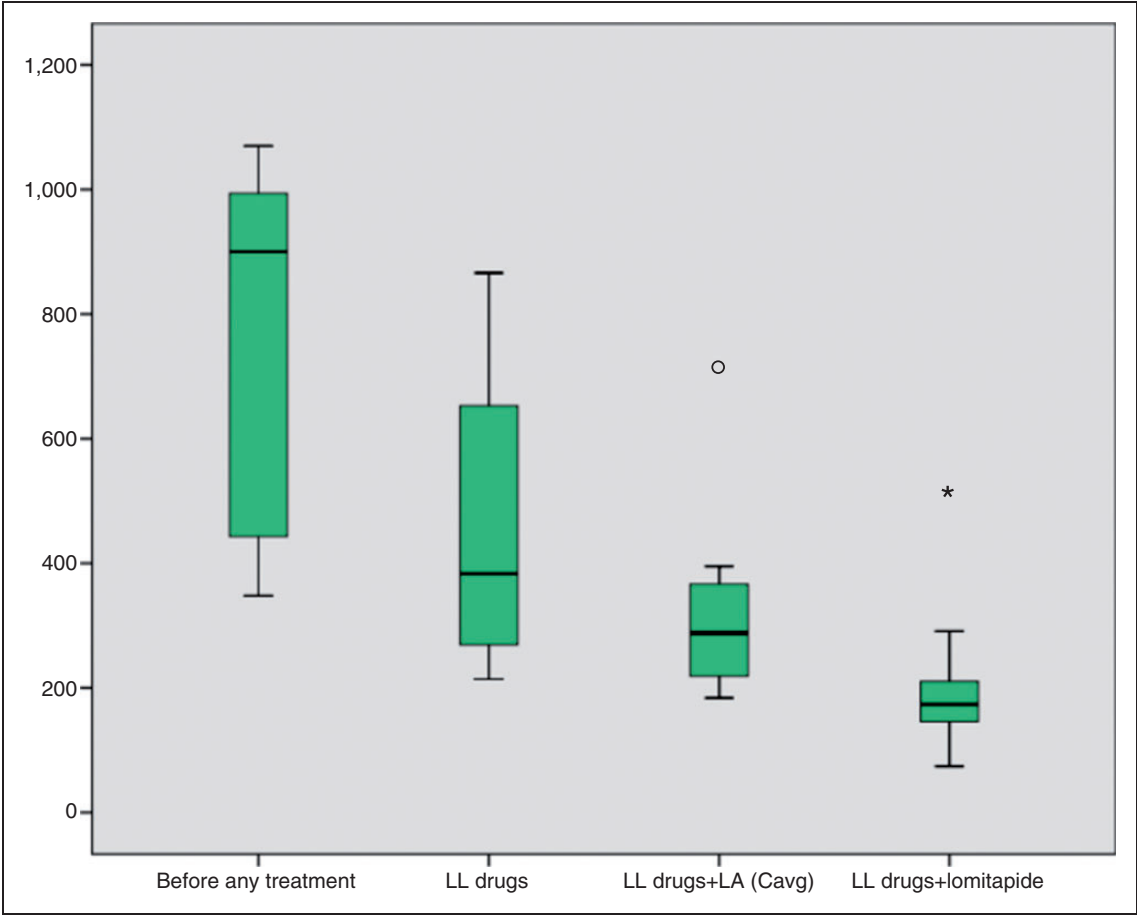


Figure 1. Medians and ranges of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) values in mg/dl before any treatment and after lipid-lowering (LL) drugs, LL drugs plus lipoprotein apheresis (LA) time-averaged levels (C_{AVG}) and LL drugs plus lomitapide. The symbols o and * are outliers.

at the average dosage of 21.4 ± 10.5 mg/day lowered LDL-C levels by 56.8% compared with LL drugs alone therapy (mean reduction 262.12, 95% confidence interval (CI) (105.53–418.71), $p = 0.005$) and by 54%

(mean reduction 182.89, 95% CI (–342.35 – –23.43), $p = 0.031$) compared with LL drugs + LA (C_{AVG}) (Figure 1). The C_{AVG} in LL drugs + LA patients compared with LL drugs + lomitapide was 54% in favour

of lomitapide ($p=0.031$). In patients with lomitapide treatment at least once during the follow-up period; one patient (8.3%) achieved LDL-C < 70 mg/dl, three patients (25%) < 100 mg/dl and five patients (42%) achieved LDL-C < 130 mg/dl (Figure 2). After lomitapide administration to the LL drugs + LA group, only two patients out of nine (78%) remained in LA treatment with reduced frequency (once a month) due to marked LDL-C reduction (>50% additionally to reduction caused by LL drugs). A wide range (+7.7%–62.2%) of individual LDL-C reduction with lomitapide treatment was observed, related to duration of treatment with lomitapide. During follow-up, two patients (16.6%) reported side effects (transient diarrhoea, one patient had liver transaminase $>5 \times$ upper limits of normal (ULN) and had to decrease the dose of lomitapide). Two patients stopped lomitapide due to diet and alcohol restriction.

According to CV clinical outcomes, one patient presented with regression of xanthomas of the skin (50% reduction in the thickness, hardness, size and colour

intensity of xanthomas). Two patients presented with regression of the IMT (Lt: from 1.3 to 0.8 mm (–38%) and Rt: from 1.0 to 0.9 mm (–10%) and Lt: from 0.9 to 0.8 (–11%) and Rt: from 1.2 to 1.1 mm (–8.3%)) and one presented with regression of an atheromatic plaque at the carotid arteries. One patient presented with alteration at an atheromatous plaque at the aorta: the pre-treatment homogeneously hypodense atheroma at the aortic arch presented with a focal highly hyperdense small lesion, suggestive of stabilization. All seven patients presented with minor-mild ultrasound findings of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and normal elastography both at the initial and follow-up examinations. There was no alteration at the degree of fatty liver disease (FLD) during the follow-up period which was relatively short to detect alterations in a long-standing steatosis. Two patients presented with the relief of angina pectoris and two patients presented with stabilization of the progressed coronary plaques evaluated by coronary computed tomography angiography (CCTA).

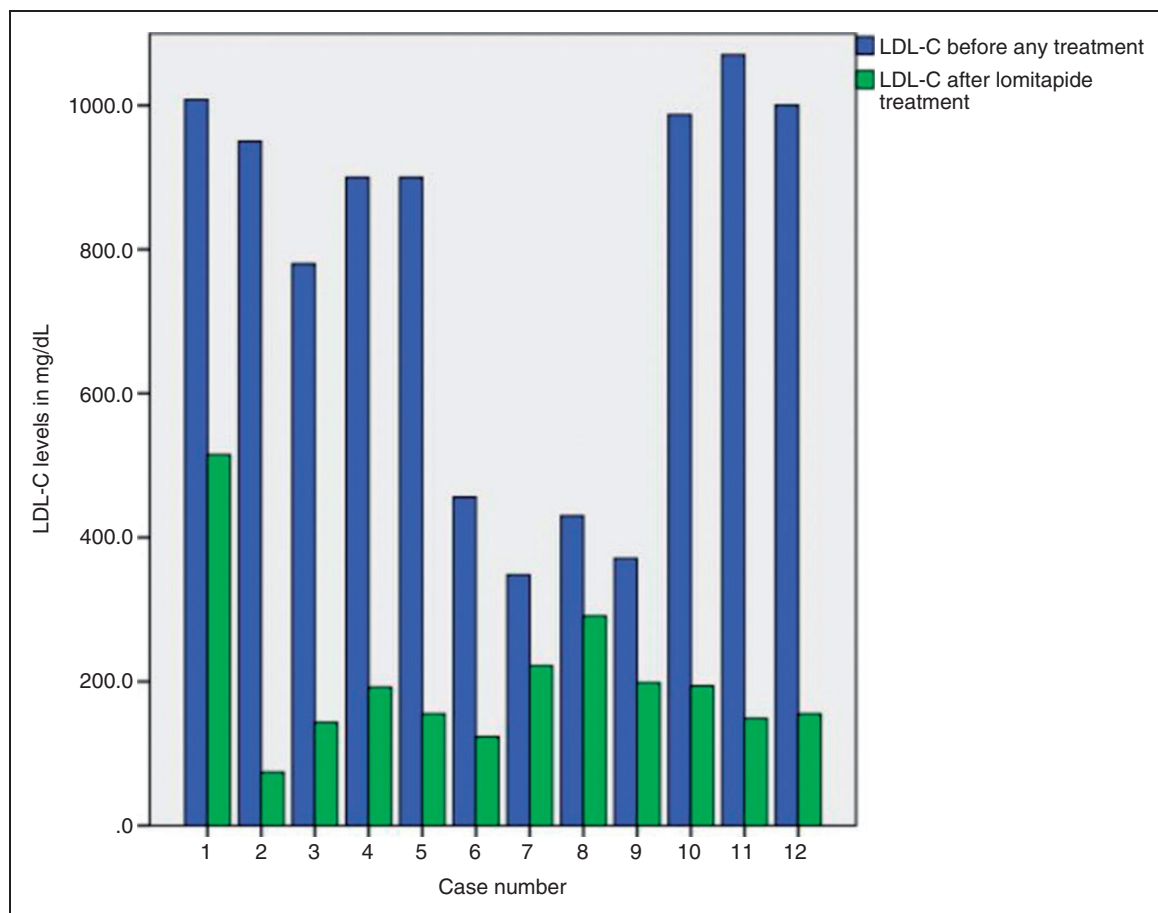


Figure 2. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) values in mg/dl before any treatment and after lipid-lowering (LL) drugs plus lomitapide for each patient.

Discussion

In this study we showed that patients with HoFH treated with maximum tolerated doses of LL drugs and LA who had not achieved LDL-C treatment goals recommended by guidelines can be satisfactorily treated with lomitapide.

HoFH is a rare genetic disorder. The prevalence of HoFH within populations is probably between 1:160,000–1:1000,000 with some clusters having a higher prevalence (e.g. South Africa, French Canada). Thus, studies evaluating HoFH include only small number of studied patients (usually from many centres) or case reports. Due to the small number of studied patients, there are various ‘real-life’ reports concerning experience of lomitapide in patients with HoFH. For example, a retrospective study from Italy included 15 patients,¹⁸ a study by Roeters van Lennep et al. involved four patients,¹⁹ a Japanese study included nine patients with HoFH²⁰ and a study by Kolovou et al. included four patients.²¹ A case report by Raper et al.²² described long-term clinical safety and efficacy evaluation of a 49-year-old female with HoFH and others.

The impact of contemporary LDL-C lowering therapies in patients with HoFH is phenomenal. Before statins were developed, LDL-C concentrations in those patients were extremely high, often >13–27 mmol/l (500–1000 mg/dl).^{1,11,23} With combined LDL-C lowering therapy (statin, bile acid sequestrants, ezetimibe, LA, mipomersen, lomitapide, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors [PCSK9] inhibitors), a dramatic drop in LDL-C levels (50–80%) followed by reduced CV morbidity and mortality is observed.^{1,24}

LA treatment in HoFH patients has increased their life expectancy to over 50 years.²⁵ The median survival of the HoFH patients is at present 45.5 years (the oldest being 65 years), of the heterozygous FH (HeFH) 62.3 (the oldest being 81 years).²⁵ However, this is the invasive procedure, performed only in selected hospitals on an out- or in-patient basis. During this procedure (which takes approximately 2–3 h) an experienced physician and/or technician (nurse) has to be present. The post-LA treatment rebound of serum TGs takes 1–2 days reaching 83% of pretreatment levels and of TC and LDL-C takes 8–14 days.^{6,9} The recovery half-time ($T_{50\%}$) for LDL-C is 2–4 days.⁹ This means that most HoFH patients are living with very high levels of LDL-C between LA sessions and that these patients will develop ASCVD complications (e.g. coronary heart disease, stenosis of the aortic valve), even when treated with LA.

Thus, the newly developed LL agents with persistent lowering of LDL-C are very important. Lomitapide is one of the most promising new therapeutic approaches for HoFH treatment additional to maximum tolerated doses of LL drugs.^{10–12,26}

There are not many studies evaluating lomitapide treatment in patients on LA. Most studies showed effective LDL-C lowering (40–50%) and achievement of LDL-C targets while receiving lomitapide.^{11,18,22} In our study we showed a median reduction of 56.7% compared with classical LL treatment and an additional 54% compared with classical LL treatment and LA(C_{AVG}). Our results are similar to those reported by Van Lennep et al.,²⁷ who treated four HoFH patients with lomitapide (average dosage of 16 mg daily) and observed LDL-C reductions of 35–73% and by D’Erasmus et al. who found $68.2 \pm 24.8\%$ LDL-C reductions in 15 HoFH patients.¹⁸ In 23 HoFH patients, Cuchel et al. observed that after lomitapide was added to standard of care including LA, LDL-C decreased by 50%.²⁶ A large variation in treatment responses was observed, which was independent of LDL receptor (LDLR) function. Moreover, Kolovou et al. believe that MTP gene polymorphisms may be responsible for this variation.²¹

Safety evaluation of lomitapide is now monitored >5 years and remains under tight monitoring through the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER) registry.²⁸ Over long-term treatment, a phase 3 extension study has reported only few definitely related (diarrhoea and dehydration) or probably related (increased international normalized ratio (INR) for one patient and hepatotoxicity for another) to lomitapide.²⁹ Through its mechanism of action, lomitapide results in reduced absorption of fats in the intestine, resulting in the possibility of gastrointestinal adverse effects, mainly diarrhoea, vomiting, nausea, dyspepsia and abdominal pain, which can be resolved with minimal active management. Usually the brief down titration or discontinuation of lomitapide for 1–2 days works. To prevent gastrointestinal adverse effects in patients using lomitapide a diet limited in fats must be used (<20% total calories). A corresponding block on the release of VLDL from the liver can result in increases in hepatic fat.¹ There is a possibility of having some increases in liver function tests above three times the upper limit of normal, which are usually transient or can be managed with a brief dose reduction followed by gradual restoration to the previous dose.³⁰ Furthermore, since MTP inhibition leads also to reduction of chylomicron intestinal production, the use of lomitapide may cause reduced absorption of liposoluble vitamins, particularly vitamin E and essential fatty acids.³¹ Thus, to prevent nutritional deficiencies, essential fatty acids and fat-soluble vitamins must be supplemented. Intensive patient guidance and education on adhering to a low-fat diet is important when prescribing lomitapide as this can mitigate the potential issues of gastrointestinal side effects and possible discontinuation. No increment in

either liver enzymes or in liver fat were detected by hepatic ultrasound performed in some of the patients for up to 24 months of treatment. However, this evaluation was limited by non-use of more sensitive methods to measure liver fat accumulation like magnetic resonance imaging or spectroscopy.

The levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and proinflammatory cytokines are known to associate with atherogenesis and they can be pronounced particularly in conditions leading to premature cardiovascular disease (CVD) such as FH. Furthermore, these biomarkers may be helpful in the identification of asymptomatic CVD in these patients. Gokalp et al.³² evaluated hs-CRP levels and proinflammatory cytokine levels in 10 HoFH patients and found higher serum hs-CRP, Interleukin (IL)-1beta, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor (TNF)-alpha levels compared with controls. Blom et al.³³ assessed hs-CRP concentration in 17 HoFH patients treated with lomitapide for nearly 5.1 years and found that hs-CRP decreased progressively, approximately 60% from baseline to week 246. Unfortunately, we have not evaluated plasma IL-6, TNF and hs-CRP.

According to CV clinical outcomes although there was a small follow-up period, seven patients presented with either stabilization or regression of symptoms or atherogenic burden after lomitapide treatment. Of note, Chacra et al.³⁴ reported the progression in subclinical atherosclerotic carotid and aortic valve diseases in a child with HoFH treated with lomitapide for 49 months. Furthermore, the endothelium is a critical mediator of vascular function, participating in numerous physiological processes including barrier function, cellular proliferation, haemostasis, inflammation and regulation of vascular tone. Dysregulation of this system may precipitate vascular endothelial dysfunction, an early finding in the development of CVD. Regarding the effect of lomitapide on endothelium there is no any information, although the positive effect can be predicted from LDL-C lowering.

Since HoFH is a rare disease, the evaluation of CV benefits and long-term safety of lomitapide is challenging and depends on the number of treated patients and the time of observation. In the lomitapide trials, only two major adverse CV events (MACEs) were reported, which is the equivalent of a 2% annualised event rate. Duell et al.³⁵ recorded 12 MACEs in the 23 HoFH patients in the two years prior to receiving mipomersen, which equates to a 26% annualised event rate. After mipomersen treatment the annualised MACE rate was 11.4%. As a comparator, Blom et al.¹⁰ observed that annualised MACE rates in HoFH patients treated with lomitapide was 2.0%. However, the already mentioned LOWER registry has been created for this

particular purpose and plans to enrol at least 300 patients with HoFH under routine follow-up from all over the world (North America, Europe, Latin America, and Asia) that is expected to last a minimum of 10 years.²⁹ Also, other HoFH registries have been initiated such as the Systems and Molecular Approaches of Severe Hyperlipidemias (SMASH), the FH Canada initiative targeting different types of rare lipid disorders and the HoFH International Clinical Collaboration (HICC) sponsored by the European Atherosclerosis Society. All of these registries will enable the assessment of the long-term effect of lomitapide on CV events.

Thus, there is a need for the CV outcome effect of lomitapide to be ascertained in long-term follow-up. Leipold et al.³⁶ conducted a modelling analysis of the potential effect of lomitapide on MACEs. The modelling was based on a 38% plasma LDL-C reduction and reported that starting lomitapide at the age of 18 years and reducing LDL-C by 3.3 mmol/l (128 mg/dl) from baseline would increase life expectancy by 11.2 years and delay the time to first MACE by 5.7 years.

Limitations

The LDL-C concentrations were calculated, and may have some variation from direct measurements. It is supposed that the main cause of bias of LDL-C calculated by equations results from using a constant factor such as TG. The use of the lower and higher TG in the formula tends to under- and over-estimate the true LDL-C of the sample. Martins et al., in a study with more than 1.3 m people introduced a 180-cell table to estimate TG according to serum TG and non-HDL-C.³⁷ Nevertheless, it was found that Martin et al.'s formula is improving the LDL-C calculation only slightly.³⁸⁻⁴⁰ We have not analysed the lomitapide effect on apolipoprotein B and lipoprotein (a) (Lp(a)) concentrations (has been shown by others to decrease),⁴¹ since both were measured in limited numbers of patients and only before any treatment and after adding lomitapide (Table 2). We have not measured serum levels of the above-mentioned nutrients, although, no clinical signs of nutritional deficiencies were observed. Moreover, the study was open and did not include a control group receiving placebo. This was because all studied HoFH patients had CV or valvular disease already documented. Additionally, HoFH is a rare genetic disorder and studies evaluating HoFH include only small number of studied patients or case reports.

Conclusions

Treatment with lomitapide in HoFH patients seems to have beneficial effects with a constant decrease of LDL-C by nearly 57% compared with classical LL therapy

and by 54% compared with classical LL therapy and LA (C_{AVG}). Furthermore, lomitapide treatment allows many patients to reach constant recommended LDL-C targets for the first time. Also, lomitapide treatment seems to have a good safety profile. In some cases, the hybrid (all available drug treatment and LA) therapy may be needed.

Author contribution

GK, OD, AT and GH contributed to conception and design of this study; GK, EF, SS, EZ, EL, FM, IM, TK and GH contributed to acquisition of data and interpretation results; EF contributed the statistical analysis; GK and EF drafted the manuscript; GK, DO, VK, EF, EZ, EL, AT and SM revised the manuscript. All gave final approval and agree to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

Declaration of financial/other interests

The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: GK has given talks, attended conferences and participated in trials sponsored by Amgen, MSD, Lilly, Vianex, Sanofi-Aventis, Servier and Regeneron and has also accepted travel support to conferences from Amgen, Sanofi and MSD. ENL has participated in educational, research and advisory activities sponsored by AstraZeneca, MSD, Lilly, Bayer, Amgen, Sanofi, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Novo Nordisk, Valeant and Servier. VK, EF, FM, AT, SM, OD, TK, GH, SS, EZ, IM have no conflicts of interest.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

References

1. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg H, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. *Eur Heart J* 2014; 35: 2146–2157.
2. Raal FJ and Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223: 262–268.
3. Rajamannan NM. Mechanisms of aortic valve calcification: The LDL-density-radius theory: A translation from cell signaling to physiology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: H5–H15.
4. Rajendran R, Srinivasa KH, Rangan K, et al. Supra-valvular aortic stenosis in a patient with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 1023.
5. Kolovou GD, Dedoussis GV, Anagnostopoulou KK, et al. Management of a patient with a null low-density lipoprotein receptor mutation: A case report. *Angiology* 2006; 57: 729–732.
6. Kolovou G, Hatzigeorgiou G, Mihas C, et al. Changes in lipids and lipoproteins after selective LDL apheresis (7-year experience). *Cholesterol* 2012; 2012: 976578.
7. Nordestgaard B, Chapman M and Humphries S. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–3490a.
8. Diakoumakou O, Hatzigeorgiou G, Gontoras N, et al. Severe/extreme hypertriglyceridemia and LDL apheretic treatment: Review of the literature, original findings. *Cholesterol* 2014; 2014: 109263.
9. Kroon AA, van't Hof MA, Demacker PN, et al. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis* 2000; 152: 519–526.
10. Blom DJ, Cuchel M, Ager M, et al. Target achievement and cardiovascular event rates with lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 96.
11. Kolovou G, Vasiliadis I, Gontoras N, et al. Microsomal transfer protein inhibitors, new approach for treatment of familial hypercholesterolemia, review of the literature, original findings, and clinical significance. *Cardiovasc Ther* 2015; 33: 71–78.
12. Zodda D, Giammona R and Schifilliti S. Treatment strategy for dyslipidemia in cardiovascular disease prevention: Focus on old and new drugs. *Pharmacy (Basel)* 2018; 6: pii: E10.
13. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Young Committee of Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. The agenda for familial hypercholesterolemia: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 2167–2192.
14. Wang A, Richhariya A, Gandra SR, et al. Systematic review of low-density lipoprotein cholesterol apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: pii: e003294.
15. Friedewald WT, Levy RI and Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.
16. Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1774–1780.
17. Ahmadi SA, Boroumand MA, Gohari-Moghaddam K, et al. The impact of low serum triglyceride on LDL-cholesterol estimation. *Arch Iran Med* 2008; 11: 318–321.
18. D'Erasmus L, Cefalu AB, Noto D, et al. Efficacy of lomitapide in the treatment of familial homozygous hypercholesterolemia: Results of a real world clinical experience in Italy. *Adv Ther* 2017; 34: 1200–1210.

19. Roeters van Lennep J, Averna M, et al. Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: Experiences with lomitapide. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 607–617.
20. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, et al. Safety and efficacy of lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): Results from the aegr-733-301 long term extension study. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26: 368–377.
21. Kolovou GD, Kolovou V, Papadopoulou A, et al. MTP gene variants and response to lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 878–883.
22. Raper A, Kolansky DM, Sachais BS, et al. Long-term clinical results of microsomal triglyceride transfer protein inhibitor use in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 107–112.
23. Henderson R, O’Kane M, McGilligan V, et al. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci* 2016; 23: 39.
24. Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. Working Group by Japan Atherosclerosis Society for Making Guidance of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 751–770.
25. Borberg H. The lower the better: Target values after LDL-Apheresis and semi-selective LDL-elimination therapies. *Transfus Apher Sci* 2013; 48: 203–206.
26. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: A single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381: 40–46.
27. Van Lennep JR, Averna M and Alonso R. Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: Experiences with lomitapide. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 607–617.
28. Blom DJ, Fayad ZA, Kastelein JJ, et al. Lower, a registry of lomitapide-treated patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 273–282.
29. Blom D, Averna M, Meagher E, et al. Long-term efficacy and safety of lomitapide for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia: Results of the phase 3 extension trial. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 708–710.
30. Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, et al. Real-world outcomes with lomitapide use in paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Adv Ther* 2019; 36: 1786–1811.
31. Santos RD, Valenti L and Romeo S. Does nonalcoholic fatty liver disease cause cardiovascular disease? Current knowledge and gaps. *Atherosclerosis* 2019; 282: 110–120.
32. Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M, et al. Levels of proinflammatory cytokines and hs-CRP in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Acta Cardiol* 2009; 64: 603–609.
33. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, et al. Long-term efficacy and safety of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2017; 136: 332–335.
34. Chacra APM, Ferrari MC, Rocha VZ, et al. Case report: The efficacy and safety of lomitapide in a homozygous familial hypercholesterolemic child. *J Clin Lipidol* 2019; 13: 397–401.
35. Duell PB, Santos RD, Kirwan BA, et al. Longterm mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 1011–1021.
36. Leipold R, Raal F, Ishak J, et al. The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous familial hypercholesterolemia: A modelling analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 1843–1850.
37. Martins J, Olorunju SA, Murray LM, et al. Comparison of equations for the calculation of LDL-cholesterol in hospitalized patients. *Clin Chim Acta* 2015; 15: 137–142.
38. Rasouli M and Zahraie M. Suppression of VLDL associated triacylglycerol secretion by both alpha- and beta-adrenoceptor agonists in isolated rat hepatocytes. *Eur J Pharmacol* 2006; 545: 109–114.
39. Meeusen JW, Lueke AJ, Jaffe AS, et al. Validation of a proposed novel equation for estimating LDL cholesterol. *Clin Chem* 2014; 60: 1519–1523.
40. Rasouli M and Mokhtari H. Calculation of LDL-cholesterol vs. direct homogenous assay. *J Clin Lab Anal* 2017; 31. DOI: 10.1002/jcla.22057.
41. Liu X, Men P, Wang Y, et al. Efficacy and safety of lomitapide in hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17: 299–309.

**EFFICACY OF LOMITAPIDE IN THE TREATMENT OF FAMILIAL HOMOZYGOUS HYPERCHOLESTEROLEMIA:
RESULTS OF A REAL WORLD CLINICAL EXPERIENCE IN ITALY.**

Lomitapide in Homozygous FH

L. D’Erasmus¹, A.B. Cefalu’², D. Noto², M. Averna², P. Pintus³, GB. Vigna⁴, C.R. Sirtori⁵, L. Calabresi⁵, C. Pavanello⁵, M. Bucci⁶, C. Sabba⁷, P. Suppressa⁷, F. Natale⁸, P. Calabrò⁸, T. Sampietro⁹, F. Bigazzi⁹, F. Sbrana⁹, K. Bonomo¹⁰, F. Sileo¹¹, M. Arca¹

¹ Department of Internal Medicine and Clinical Specialties, Policlinico Umberto 1, “La Sapienza”, University of Rome, Italy, ² Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo, Italy, ³ Centro per le Malattie Dismetaboliche e l'Arteriosclerosi, Dipartimento Internistico, Cagliari, Italy, ⁴ Medical Department, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Ferrara, Italy, ⁵ Center E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, and Dyslipidemia Center, Niguarda Hospital, Milan, Italy, ⁶ Geriatric Clinic, European Center of Excellence on Atherosclerosis, Hypertension and Dyslipidemia, University of Chieti, Italy, ⁷ Department of Interdisciplinary Medicine, Geriatric Unit and Rare Disease Center, "Aldo Moro", University of Bari, Italy, ⁸ Cardiology Department, Second University of Naples, Ospedale dei Colli, Naples, Italy, ⁹ U.O. Lipoapheresis and Center for Inherited Dyslipidemias, Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa, Italy, ¹⁰ Division of Internal Medicine, San Luigi Gonzaga Hospital Orbassano, Italy, ¹¹ Divisione Endocrinologica, Ospedali Riuniti, Bergamo

ABSTRACT

Homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH) is a rare form of inherited dyslipidemia characterized by markedly elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). This condition is resistant to conventional cholesterol-lowering medications, so that lipoprotein apheresis (LA) is required. Lomitapide is a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor approved for the treatment of adult HoFH. The results of lomitapide in the setting of usual clinical care may provide valuable information on the management of HoFH with this medication. Here, we report a retrospective analysis of 16 HoFH patients (12 with mutations in *LDLR* and 4 in *LDLRAP1* gene) treated for 3 years with lomitapide. During background therapies, their median LDL-C level was 389.6 mg/dl (168-843 mg/dl), but the addition of lomitapide (average daily dosage of 22 mg) lowered LDL-C levels as much as 75%. At last visit, 37.5 % of patients maintained LDL-C <100 mg/dl and 25% <70 mg/dl. During follow-up, 8 over 11 patients receiving LA (72.7%) stopped this treatment due to the pronounced cholesterol reduction [nadir LDL-C 38.5 mg/dl (26.8-151)]. A wide range (43-97%) of individual LDL-C reduction was observed, but this was not related to genotype. During follow-up, 43.7% of patients reported at least one episode of diarrhoea, but none was severe; none had persistent liver transaminase >5 X ULN or had to stop treatment due to side effects. Six patients were followed by liver imaging techniques not reporting abnormal findings. In this real word experience, lomitapide was confirmed to be a very powerful cholesterol-lowering agent in HoFH showing a good safety profile.

Keywords: Hypercholesterolemia, Genetics, Clinical Pharmacology, Quality of Health care

INTRODUCTION

Homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH) is a rare form of inherited dyslipidemia characterized by markedly elevated plasma concentrations of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), whose estimated prevalence in the general population ranges between ~1:1.000.000 to ~1-250.000 individuals [1-3]. HoFH is caused by a severe dysfunction of the LDL receptor (LDLR) pathway. The LDLR is a cell-surface glycoprotein that binds the apolipoprotein B (apoB) moiety on LDL particle as part of the process of receptor-mediated endocytosis of this lipoprotein [2]. Usually HoFH patients have a very low residual LDLR activity, ranging from < 5% to 30% of normal values [1] thereby causing plasma levels of LDL-C 4–8 times greater than average (typically above 500 mg/dl) [4]. In addition, the clinical phenotype of HoFH is characterized by large cutaneous and tendinous xanthomas and accelerated atherosclerosis, starting during childhood [3-6]. It has been also reported that HoFH is associated with high risk of developing supra-valvular aortic stenosis [2]. Patients with HoFH, if untreated, may die before the age of 30 for complications of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) [3-6].

At the molecular levels, HoFH represents a heterogeneous condition. It is commonly caused by either homozygosity or compound heterozygosity for loss-of function mutations (LOF) in the LDL receptor gene (*LDLR*), but other genes affecting LDLR function have been also involved. In particular, loss of function (LOF) mutations in the gene coding for apolipoprotein B (*APOB*) the specific ligand of LDL particle to LDLR and gain-of-function (GOF) in the gene coding for the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (*PCSK9*) controlling LDLR degradation have been reported in patients with HoFH phenotype [7-9]. More recently, LOF mutation in the gene coding for the liver-specific LDLR adaptor related protein 1 (*LDLRAP1*), involved in the internalization of the LDLR-LDL complex, have been demonstrated also to cause the HoFH phenotype. Noteworthy, LOF mutations in *LDLR*, *APOB* and GOF in *PCSK9* are transmitted in a co-dominant fashion while those in *LDLRAP1* show a recessive pattern of inheritance, a condition therefore defined as autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) [9-12].

An aggressive lipid-lowering therapy (LLT) is mandatory to control the high risk of ASCVD in HoFH. In a recent consensus paper, the European Atherosclerosis Society (EAS) suggested an LDL-C ≤100 mg/dl in primary and ≤70 mg/dl in secondary prevention as targets of LLT [1]. Unfortunately, standard medications (such as high intensity statins, ezetimibe or bile acid

sequestrants) are far to be effective in achieving adequate LDL-C goals in HoFH [7, 13-14]. The response to treatment of *LDLRAP1* homozygotes seems to be greater than that observed in *LDLR* defective/negative HoFH patients but still not enough to achieve LDL-C targets [15]. Due to these limitations, LDL apheresis (LA) has been suggested as standard therapy in HoFH [16-17]. LA transiently removes LDL particles from plasma during extracorporeal circulation by selective binding of apolipoprotein B (apoB)-containing lipoproteins. LA has been demonstrated to be very effective in reducing LDL-C levels but its use has some limitation. In fact, LDL-C is only transiently reduced so that the procedure must be repeated every 7 or 14 days. In addition, this techniques is not available in all countries and requires highly specialized centers. In addition, the compliance of patients may be poor. Therefore, novel drugs for a more effective management of HoFH are required.

Lomitapide is an oral small-molecule inhibitor of the microsomal triglyceride transfer protein (MTP) [18]. MTP is a protein involved in the assembly of apoB-containing lipoproteins in the liver and intestine, and its inhibition leads to a reductions of VLDL secretion by the liver. Therefore, the production of VLDL-derived LDL is lowered, thereby counteracting the markedly impaired clearance of LDL particles in HoFH [19]. A pivotal phase 3 clinical trial has already explored the safety and efficacy of lomitapide in combination with other LLTs (including LA) in adult HoFH [20]. In this trial a dose escalation protocol (e.g., patients received increasing doses of lomitapide until the limit of tolerability) were employed. Lomitapide at the average dosage of 40 mg/day reduced LDL-C by over 50% and showed a good safety profile. The most common reported adverse events (AEs) were increases of liver transaminases and gastro-intestinal (GI) disturbances. To minimize these AEs, patients were required to adhere to a low-fat eating plan and strict parameters for managing and monitoring hepatic transaminase levels were set. Based on reported results, lomitapide was approved as lipid-lowering treatment, to be used, with or without LA, in adults with HoFH [20-23].

After approval, few reports have described the benefit and/or the risk profile of lomitapide as well as the patient management in clinical practice [24, 25]. However, they were the extension of the phase 3 clinical trial [27] or an experience within the peculiar setting of LA therapy [25]. All showed a short period of follow-up. The enrichment of real word information is, conversely, important as the use of drug as well as the patients' management may differ from those observed in the clinical trial setting.

In the present analysis, we report the safety and long-term efficacy of lomitapide in the largest cohort of Italian HoFH patients treated with this drug in the context of the usual clinical care. As all included patients were molecularly characterized, the LDL-C lowering efficacy of lomitapide was also determined according to different HoFH genotypes. Finally, the impact of the add-on lomitapide on the use and persistence of LA treatment has been also evaluated.

MATERIAL AND METHODS

Patients and data collection

Sixteen patients with genetically confirmed HoFH followed in 11 Italian Lipid Clinics were included in this multicentre, retrospective analysis. By using a standardized database, treating physicians were asked to provide clinical characteristics of each patient (including previous history of ASCVD and background LLTs), dosage of lomitapide, lipid profiles, clinical and biochemical adverse events recorded according to the normal clinical practice. Information were collected before (baseline) and during follow-up after adding lomitapide. For all subjects, body weight, standing height, BMI [weight (kg)/height (in m)²] were recorded using standard procedures. ASCVD including clinically overt coronary and extra-coronary artery disease as well as aortic valve stenosis were reported. All patients gave their informed consent.

Laboratory determinations

Blood samples were obtained early in the morning for determination of total and HDL-C cholesterol, total triglycerides, alanine transferase (ALT) and aspartate transferase (AST). When on LA, patient's blood samples for lipid determination were taken immediately before the procedure. All measurements were carried out according to standard methods in the local laboratories. LDL-C levels were calculated according the Friedewald's formula. Non-HDL cholesterol was estimated as a marker of apolipoprotein B-containing lipoprotein.

Liver status evaluation procedures

In six patients, we were able to collect follow-up data of liver status. They were obtained by using fibro scan (n=5) and nuclear magnetic resonance with spectroscopy (MRS) (n=1). All the examinations were performed following standard procedures [28-31].

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as means ($\pm$ standard deviation) and categorical as percentage. When not normally distributed (eg. triglycerides), data were reported as median (and range). During follow-up, a variable number of lipid measurements were taken in different patients. Therefore, to assess the lipid-lowering effect of lomitapide, plasma lipids levels before adding lomitapide (baseline), at LDL-C nadir (maximum LDL-C reduction) and at last visit were compared. Statistical comparisons were carried out by using chi-squared, *t*-tests and Mann-Whitney U tests, as appropriate. A *P*-value <0.05 was considered to be statistically significant. The SPSS package (version 22.0) (SPSS, Inc., Chicago, IL USA) was used for all statistical analyses

RESULTS

Baseline characteristics of patients

Demographic, anthropometric and clinical characteristics of patients at baseline are shown in **Table 1**. Mean age was 36.0 ± 13.9 yrs and 62.5% of patients were female. Fourteen patients were Italian, while two were respectively from Jordan and Bolivia. Mean BMI was 22.8 ± 4.4 Kg/m² and only 18.7 % of patients showed increased adiposity (BMI > 25 Kg/m²). Cutaneous and/or tendinous xanthomas were reported in 14 patients (87.5 %). ASCVD was recorded in 5 patients (31.2 %) whereas the presence of aortic valve stenosis was present in 7 patients (50.0 %). None of patients reported smoking habits. The prevalence of hypertension was 18.7 % and none of patients had type 2 diabetes.

Twelve patients were carrying mutations in *LDLR* (7 true homozygotes and 5 compound heterozygotes) and 4 mutations in the *LDLRAP1* gene. Before beginning lomitapide treatment, 11 patients (68.8%) were receiving LA treatment in addition to statin and/or ezetimibe, while 4 (25%) were treated only with cholesterol-lowering drugs; one patient was naive to any kind of treatment (**Supplementary. Table 1**). Despite background LLTs, median baseline LDL-C levels were 389.6 mg/dl (168.0-843.0 mg/dl).

Lipid changes during lomitapide therapy

The mean duration of treatment with lomitapide was 36 ± 29 months. Lomitapide was prescribed at dosages ranging from 5 to 60 mg/dl. During follow-up, 5 patients (31.3%) took a

mean dosage of lomitapide less than 10 mg, 6 patients (37.5%) between 10 and 20 mg and 5 subjects (31.3%) more than 20 mg a day. Overall, the average dose of lomitapide at last visit was 22 mg/day.

The lipid-lowering efficacy of lomitapide, expressed as lipid values at nadir (maximum reduction) and at last visit, is reported in **Table 2**. Total and LDL-C were maximally reduced to 101.5 (65.0-224.0) and 60.4 (25.0-189.4) mg/dl corresponding to an average decrease from baseline of $-68.4 \pm 18.0 \%$ and $-75.2 \pm 18.7 \%$, respectively. At nadir, a significant reduction of non-HDL-C and total triglycerides ($p < 0.001$) and a non-significant increase of HDL were also observed. All these changes were maintained at last visit [total and LDL-C respectively, 192.5 mg/dl (77.0-379.0) and 143.0 mg/dl (31.0-307.0)], even though the amelioration of plasma lipids was attenuated (average LDL-C reduction $-62.1 \pm 18.0 \%$). **Figure 1** shows LDL-C changes in each patient during lomitapide treatment. At nadir (**Panel A**), LDL-C reduction ranged from 43 % to 97 % from baseline; 56.3 % of patients reached LDL-C below 100 mg/dl and 50 % below 70 mg/dl. At last visit (**Panel A**) 37.5 % of patients maintained LDL-C < 100 mg/dl and 25% < 70 mg/dl. Then, we evaluated the LDL-C lowering response according to lomitapide dosage (**Figure 1, Panel B**). The higher dosage of lomitapide (> 20 mg/day) allowed to achieve the lowest LDL-C levels with a median of 34.0 mg/dl (25.0-144.0) at nadir as compared to group taking < 10 mg/day [median LDL-C 71.0 mg/dl (42.0-142.2)] and group taking 10-20 mg/day [median LDL-C 127.3 mg/dl (26.8-189.4)]. A similar pattern was observed at last visit, with a median LDL-C level in the group taking > 20 mg/day of 111.4 mg/dl (31.0-307.0 mg/dl) lower than that observed in groups taking 10-20 mg/day or less than 10 mg/day [median LDL-C 134.0 mg/dl (71.0-198.2 mg/dl) and 160.5 mg/dl (39.0-233.2 mg/dl), respectively]. However, these differences did not reach the statistical significance probably due to the low number of patients in each treatment group.

To evaluate whether the genotype might influence the cholesterol-lowering response to lomitapide, we compared the maximum percentage LDL-C reduction in patients carrying mutation in *LDLR* vs. those carrying mutation in *LDLRAP1*. For this analysis, *LDLR* mutations were further classified according to the putative functional effect of mutations (missense mutation vs. deletion, nonsense or frameshift). As shown in **Figure 2**, non-significant differences in LDL-C reduction between genotypes were detected.

During follow-up, 8 patients (72.7%) permanently discontinued LA therapy based on the clinical judgment of treating physicians (**Figure 3 Panel A**). As compared to HoFH patients that

continued LA, those that stopped LA, experienced a more pronounced LDL-C reduction during lomitapide treatment (**Figure 3, Panel B**). In fact, median LDL-C at nadir was 38.5 mg /dl (26.8-151.0 mg/dl) in subjects that stopped LA as compared to 157.0 mg/dl (38.8-189.4 mg/dl) in the group continuing LA. Nevertheless, this difference decreased slightly during the last visit in which measurements of LDL-C were respectively 102.5 mg/dl (39.0-231.0 mg/dl) and 169.0 mg/dl (111.4-233.2 mg/dl). Moreover, at last visit, 4 out of 8 patients that stopped LA after addition of lomitapide, showed LDL-C levels above 70 mg/dl whereas none of the subjects still on LA was on target.

Safety parameters during lomitapide therapy

Baseline values of amino-transferases were not available in one patient and no data on liver function test were reported during follow-up for another one. At nadir of LDL-C reduction, slight, non-significant increase of median AST and ALT levels was observed [27.0 (14.0 -131.0) and 30.0 (12.0 -188.0) U/L, respectively (**Table 3**). The same trend was confirmed at last visit [AST and ALT 31.0 (12.0-109.0) and 33.0 (8.0-138.0) U/L, respectively] but we observed an amelioration of the amino-transferase increase, with the 13.3 % and 6.7 % of patients showing an elevation of AST and ALT up to 3 x ULN respectively and none exhibiting an elevation > 5 x ULN. Despite this increase in amino-transferase during follow up, none of patients had to stop lomitapide treatment.

During treatment, 6 HoFH patients were also investigated by liver imaging techniques. Average liver stiffness recorded in 5 patients was 5.1 ± 0.4 kPa. Even though baseline values were not available in these patients, this figure is well within the normal range [29]. In one patient clinicians decided to perform magnetic resonance every 6 month without observing any changes in liver fat accumulation.

The occurrence of gastrointestinal (GI) side effect during lomitapide treatment is described in **Table 4**. The most common GI side effect was diarrhoea that was present in at least one occasion in 43.7% of study subjects. In 3 patients diarrhoea was sporadic and in 4 occurred in more than two consecutive controls requiring dietary adjustment or anti-diarrhoic medication. Nausea or vomiting were reported in 3 patients. They were classified as mild in 2 cases and occurred after increase of lomitapide dosage in 1 case. Abdominal pain was reported in only 2

patients always during increase of lomitapide dosage. None of patients had to stop lomitapide therapy due to GI side effects.

DISCUSSION

The present study describes the effect of lomitapide in the largest cohort of HoFH patients in a single country, receiving this medication in the setting of usual clinical care. We were able to collect retrospective data in 16 molecularly characterized patients, treated in different Lipid Clinics across Italy for a mean period of 3 years. Patients' characteristics were well in line with those usually reported for HoFH, including high prevalence of ASVD and aortic stenosis and poor response to conventional therapies including LA. It is noteworthy that we have also considered 4 patients with ARH, thus allowing a further evaluation of benefit of lomitapide in this condition.

The addition of lomitapide at the average daily dosage of 22 mg determined a marked fall of LDL-C, percentage reductions ranged from 75% to 62% during follow up. At the last visit, median LDL-C was 143.0 mg/dl and 37.5% of patients maintained an LDL-C of less than 100 mg/dl and 25% of less than 70 mg/dl. The beneficial effect of lomitapide also extended to non-HDL-C and total triglycerides, which were significantly reduced during follow-up. These results are comparable with those reported by Roeters Van Lennep *et al.* [24] that observed a 59% decrease of LDL-C in 4 HoFH patients treated with an average dosage of 16 mg/day of lomitapide. Similarly, Stefanutti *et al* [25] observed in 7 HoFH patients undergoing regular LA treatment a 50% reduction of LDL-C after receiving lomitapide at daily dosages ranging from 10-33 mg. More recently, the international LOWER registry reported that after one year of treatment LDL-C was reduced by the 42% and the 61% and 36% respectively achieved an LDL-C value <100 mg/dL or <70 mg/dL, at least once while receiving lomitapide [26]. It is worth mentioning that in the present real word experience the cholesterol-lowering efficacy of lomitapide appears to be slightly higher than that observed in the phase 3 clinical trial despite the use of lower dosages [20]. In fact, about 70% of our HoFH patients received less than 20 mg/day of lomitapide thus indicating that the recommendation of increasing the drug dosage until the limit of tolerability [32] is not mandatory and that the careful evaluation of individual response should be a better guidance for using this medication.

In agreement with previous findings [18, 20], we noted a wide range of cholesterol-lowering response to lomitapide. In fact, the individual maximum percentage reduction of LDL-C

varied from 43 % to 97 %. A relation between the dose of lomitapide and the LDL-lowering response was not clearly detected in our cohort, but this might have been hampered by the baseline patients' LDL-C levels or by physicians' decision. Some authors have suggested that this phenomenon might be due to genotype differences among HoFH. In an analysis on the phase 3 trial, on a larger number of patients and with genotypes associated with different severity of disease, receptor-negative patients responded to treatment clearly better than subjects with receptor-defective mutations [18]. We worked on a smaller series and were not able to directly measure the functional effect of mutations, but when we compared the maximum percent reduction of LDL-C between genotypes classified upon their putative detrimental effect on LDLR function, we did not detect any significant differences. More importantly, patients carrying the ARH genotype showed to respond as well as the other groups, indicating that the benefit of lomitapide extends across all different genotypes of HoFH. Overall, this finding is not very surprising as the mechanism of action of lomitapide is based on modulating production, not removal of LDL particles, which is mainly dependent from residual LDLR activity [18]. Therefore, factors affecting production rate of VLDL by the liver – e.g. diet or liver steatosis - may dictate the individual response to lomitapide more than the functional effect of mutation. It must be kept in mind that also difference in individual drug metabolism and tolerability might have a role.

A major finding of our survey was that more than 2/3 of patients stopped LA during therapy with lomitapide. Furthermore, in one of the patient continuing LA, the treatment frequency was reduced to every 21 days. It is conceivable that the physicians' decision to stop LA was guided by the LDL-lowering efficacy of treatment. In fact, the LDL-C reduction achieved at nadir in the group in which LA was stopped, was impressive [38.5 (26.8-151.0) mg/dl] and, more importantly, was maintained throughout the follow up. In a previous investigation where the efficacy of lomitapide was analysed in the setting of LA therapy [25], none of patients was reported to stop LA, but in two over seven, the frequency of LA session was reduced from weekly to biweekly. Similar observation were reported by others [24-27]. Given the poor tolerance to LA and the fact that is a time-consuming procedure, stopping or reducing LA as result of addition of lomitapide, doubtless, could improve the quality of life of these patients and ameliorate their clinical management. The present data also raise the question as to whether lomitapide may represent a potential alternative to LA, at least in HoFH patients presenting with a mild phenotype. Additional investigations are needed to explore this possibility.

The most common adverse events reported during lomitapide were gastrointestinal and the increase in hepatic transaminase [20]. This was confirmed in our series of patients, but it is important to note that they were generally mild so that none of patients had to stop treatment due to transaminase elevation or severe GI side effects. Similar findings were reported by others [24-26]. An accurate liver evaluation by imaging techniques was not available for all patients. However, in the subgroup studied with fibroscan and NMR, treating clinicians did not report any significant pathological findings. It has been suggested that this less severe manifestation of adverse events could be probably be explained by the lower doses of lomitapide used. In any case, our data confirm that in the real world clinical practice lomitapide showed a reassuring safety profile.

CONCLUSION

In this real word experience, lomitapide was shown to be a very powerful cholesterol-lowering agent in patients with HoFH. Its beneficial effects were obtained by using a relatively low dose. We observed some response variability to treatment, apparently independent from genotype. These findings suggest that the careful evaluation of individual response should guide the use of this medication. In a large proportion of patients, LA treatment was no longer necessary after the addition of lomitapide. This appears an important achievement due to the reduction of costs associated with LA, the amelioration of the quality of life for patients and the possibility to effectively treat HoFH even when LA is not available. In this long-term follow up experience, lomitapide was confirmed to show a good safety profile.

Conflict of interest

M.A., A.B.C., C.R.S., G.B.V., C.S., M. Arca, received funding from Aegerion Pharmaceuticals Inc for clinical trial or honoraria for speech at scientific meeting.

Other authors declare not to have any conflict of interest.

Acknowledgements

Grant 2010C4JJWB_004 “PRIN 2010 to 2011” from the Italian Ministry of Education, University and Research (to M. Averna).

L. D. was receiving fellowship for PhD program in *Biotechnology in Clinical Medicine* from “La Sapienza” University of Rome.

Special thanks to Dr. P. Medde (Centro per le Malattie Dismetaboliche e l'Arteriosclerosi, Dipartimento Internistico, Cagliari, Italy) and Dr. A. Giammanco (Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo, Italy) for their co-operation in collecting data about HoFH patients.

Authors would like to thank Antonio Onofrio, Massimo Bertelli and Alberto Grossi from Aegerion Pharmaceuticals Inc for facilitating contacts between us and investigating sites.

References

1. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2015; 35:2146e57
2. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863–2913
3. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015; 36:560-565
4. Raal FJ, Sjouke B, Hovingh GK, Isaac BF. Phenotype diversity among patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A cohort study. *Atherosclerosis* 2016; 248:238-44
5. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S, The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(19):1935-47
6. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF et al Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; pii: S2213-8587(16)30041-9
7. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34:3478-90a
8. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223:262-8
9. Fellin R, Arca M, Zuliani G, Calandra S, Bertolini S, The history of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. *Gene* 2015; 555 (1): 23-22

10. Bertolini S, Pisciotta L, Rabacchi C, Cefalù AB, Noto D, Fasano T, et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis* 2013; 227:342–348
11. He G, Gupta S, Yi M, Michaely P, Hobbs HH, Cohen JC. ARH is a modular adaptor protein that interacts with the LDL receptor, clathrin, and AP-2. *J Biol Chem*. 2002; 277(46):44044-9
12. Pisciotta L, Priore C, Pes GM, Di Scala L, Bellocchio A, Fresa R et al, Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis* 2006; 188: 398–405
13. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, Rader DJ, Blasetto J, Palmer et al, A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2008; 197: 400–406
14. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, Van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ et al, Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011; 124:2202–2207
15. Arca M, Zuliani G, Wilund K, Campagna F, Fellin R, Bertolini S, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: a clinical and molecular genetic analysis. *Lancet* 2002; 359:841–847
16. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2010; 208(2):317-21
17. Sjouke B, Hovingh GK, Kastelein JJ, Stefanutti C, Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia: prevalence, diagnosis, and current and future treatment perspectives. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26(3):200-9
18. Sirtori CR, Pavanello C, Bertolini S, Microsomal transfer protein (MTP) inhibition-a novel approach to the treatment of homozygous hypercholesterolemia. *Ann Med* 2014; 46(7):464-74
19. Cuchel M, Rader DJ, Microsomal transfer protein inhibition in humans. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24(3):246-5
20. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381:40-6

21. Stefanutti C, Blom DJ, Aversa MR, Meagher EA, Theron AD, Marais RA et al. For the Phase 3 HoFH Lomitapide Study Investigator. The lipid-lowering effects of lomitapide are unaffected by adjunctive apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia-A post-hoc analysis of a Phase 3, single-arm, open-label trial. *Atherosclerosis* 2015; 240:408e414
22. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002578/human_med_001668.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
23. Aegerion Pharmaceuticals Inc. Lojuxta summary of product characteristics. 2013
24. J. R. Van Lennep , M. Aversa, R. Alonso. Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: Experiences with lomitapide. *J of Clin Lipid* 2015; 9 (4): 607–617
25. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S, Sovrano B, Mesce D, Grossi A. Management of homozygous familial hypercholesterolaemia in real-world clinical practice: a report of seven Italian patients treated in Rome with lomitapide and lipoprotein apheresis. *J of Clin Lipid* 2016; S1933-2874(15)30103-3
26. Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Du Plessis AM, Probert KJ, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER): One-Year Data. *Circulation* 2015; 132 suppl. 3 (Abstr. 10818)
27. Aversa M, Cefalù AB, Stefanutti C, Di Giacomo S, Sirtori CR, Vigna G. Individual analysis of patients with HoFH participating in a phase 3 trial with lomitapide: The Italian cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26(1):36-44
28. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48:835–47
29. Castera L. Non-invasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012; 142:1293–302
30. Colombo S, Belloli L, Buonocore M, et al. True normal liver stiffness measurement (LSM) and its determinants. *Hepatology* 2009; 50(4):927
31. McPherson S, Jonsson JR, Cowin GJ, O'Rourke P, Clouston AD, Volp A et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy accurately estimate the severity of steatosis provided the stage of fibrosis is considered. *J Hepatol* 2009; 51:389-97
32. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002578/WC500148549.pdf

Address for correspondence

Laura D'Erasmus MD and Marcello Arca, MD - Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche
- Sapienza Università di Roma Applicata- Azienda Policlinico Umberto I - Viale del Policlinico, 155
00161, Rome, Italy Tel.+39 06 49974550 - Fax.+39 06 49974551 - e-mail:
laura.derasmo@uniroma1.it and marcello.arca@uniroma1.it

Figure Legends

Figure 1. LDL-C changes during lomitapide treatment.

Panel A. Individual LDL-C levels before and during lomitapide therapy. Data are reported for each patient at baseline, at nadir and at last visit during lomitapide therapy. LDL-C low density lipoprotein cholesterol. Subject ID defined the subject identification number.

Panel B. Data are reported as median of LDL-C levels before and during lomitapide therapy (at nadir and last visit results). The lines represents the three groups according to the mean lomitapide dose used during treatment. Group 1 corresponds to a mean dose of lomitapide ≥ 5 and < 10 mg/day, Group 2 to a mean lomitapide dose ≥ 10 and < 20 mg/day and Group 3 corresponds to a mean lomitapide dose ≥ 20 mg/day.

Figure 2. LDL-C lowering effect of lomitapide according to genotypes.

Data are expressed as mean of percentage reduction of LDL-C at nadir; bars represent the standard errors. ARH group includes 4 patients with mutation in the *LDLRAP1* gene; the HoFH (missense) group includes 3 homozygotes and 4 double heterozygotes for mutation in the *LDLR* gene; HoFH (others) group includes 1 patient with splicing mutation, 1 with promoter mutation, 2 with deletion, 1 double heterozygotes for missense and frameshift mutation, all in the *LDLR* gene; NS, not significant; LDL-C low density lipoprotein cholesterol.

Figure 3.

Panel A. Changes in apheresis treatment before and after addition of lomitapide. Data are expressed as percentage of subjects on LA before and after adding lomitapide treatment. (N), number of study subjects.

Panel B. Curve of median LDL cholesterol according to LA treatment status after addition of lomitapide. Data are reported as LDL-C at baseline with background therapies, LDL-C levels nadir after adding lomitapide (maximum LDL-C reduction) and LDL-C levels at last visit. Data are expressed as median. LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LA, lipid apheresis.

Table 1. Demographic, anthropometric and clinical characteristics before adjunct of lomitapide therapy among study subject

ID	Origin	Sex	Age	BMI (Kg/m²)	Genotype	Mutation	CHD	aortic valve stenosis	Plasma Lipids (mg/dl)				Background LLT	Lomitapide dose (mg)
									CT	HDL	LDL	TG		
1	Italy	F	43	35.6	ARH	c.432_433insA	-	-	399	64	308	134	statin, ezetimibe, EPA	Lomitapide 10 mg
2	Italy	M	47	30.1	ARH	c.432_433insA	-	+	301	40	234	130	statin, ezetimibe, EPA	Lomitapide 10 mg
3	Italy	F	38	23.8	ARH	c.432_433insA+c:65G>A	+	+	714	77	620	n.a.	Statin,ezetimibe and apheresis	Lomitapide 20 mg
4	Italy	F	48	20.7	ARH	c.432_433insA+c:65G>A	+	+	564	40	508	82	Statin,ezetimibe and apheresis	Lomitapide 10 mg
5	Italy	F	19	20.2	HoFH	c.1135T>C + c.1195G>A	-	na	557	68	470	93	-	Lomitapide 40 mg
6	Italy	F	23	19.3	HoFH	c.265T>C + c.1775G>A	-	na	251	55	168	51	statin, ezetimibe and fibrate	Lomitapide 60 mg
7	Italy	F	34	20.8	HoFH		-	-	727	71	626	151	statin, ezetimibe, EPA	Lomitapide 10 mg
8	Italy	M	29	21.1	HoFH	c.1646G>A + c.1846-?_2311+?del	-	-	900	30	843	134	EPA and apheresis	Lomitapide 20 mg
9	Italy	F	25	23.8	HoFH	c.1618G>A +c.1775G>A	-	-	616	48	551	87	statin, ezetimibe, EPA and apheresis	Lomitapide 40 mg
10	Italy	M	38	20.8	HoFH	c.1646G>A	+	+	748	NA	726	72	statin, ezetimibe, EPA and apheresis	Lomitapide 40 mg
11	Italy	F	67	23.4	HoFH	c.2054C>T	-	-	295	35	242	88	Statin and apheresis	Lomitapide 10 mg
12	Italy	M	49	25.6	HoFH	c.1567G>A	+	-	341	59	266	80	Statin and apheresis	Lomitapide 10 mg
13	Giordane	M	52	22.5	HoFH	c.1-156C>T	+	+	248	27	212	93	statin and ezetimibe and apheresis	Lomitapide 5 mg
14	Italy	M	32	19.9	HoFH	c.2311+1 G>A	-	-	521	47	418	281	apheresis	Lomitapide 20 mg
15	Italy	F	20	17.3	HoFH	c.68-?_1845+?del	-	+	423	36	361	129	Statin and apheresis	Lomitapide 30 mg
16	Bolivia	F	19	20.7	HoFH	c.535 G>A + c.1472 C>A	+	+	441	50	343	241	Statin and apheresis	Lomitapide 20 mg

BMI (body mass index), CHD (coronary heart disease), CT (total cholesterol), HDL (high density lipoprotein cholesterol), LDL (low density lipoprotein cholesterol), TG (triglycerides), LLT (lipid lowering therapies), NA (not available). Plasma lipids unit is reported as mg/dl. Background LLT is reported as the ongoing therapies before the add on lomitapide.

Table 2. Changes of plasma lipids during adjunct of lomitapide

Plasma lipids	During background therapy	During follow up with lomitapide treatment				P ₁	P ₂
		At nadir	At last visit	Changes at nadir (%)	Changes at last visit (%)		
TC (mg/dl)	481.0 (248.0-900.0)	101.5 (65.0-224.0)	192.5 (77.0-379.0)	-68.4 ± 18.1	-56.0 ± 22.2	P<0.001	P<0.001
LDL-C (mg/dl)	389.6 (168.0-843.2)	60.4 (25.0-189.4)	143.0 (31.0-307.0)	-75.2 ± 18.7	-62.1 ± 23.9	P<0.001	P<0.001
Non HDL (mg/dl)	432.5 (196.0-870.0)	63.0 (28.0-190.0)	154.0 (34.0-316.0)	-74.6 ± 18.6	-62.5 ± 23.9	P<0.001	P<0.001
HDL-C (mg/dl)	47.5 (7.0-77.0)	41.0 (21.0-62.0)	42.5 (27.0-70.0)	25.9 ± 156.4	38.8 ± 162.0	NS	NS
TG (mg/dl)	93.0 (51.0-281.0)	44.5 (6.0-94.0)	54.5 (12.0-135.0)	-55.8 ± 24.5	-49.6 ± 34.7	P<0.001	P<0.001

Data are expressed as median (minimum-maximum) or as mean (± standard deviation). For patients on apheresis, plasma lipids profile is reported as the pre-apheresis values. The data after adding lomitapide are reported as the results at

the maximum reduction of LDL-C (nadir) and at last visit. A P value < 0.05 is considered as significant. P₁ comparison before adding lomitapide and at nadir during treatment (paired t test). P₂ comparison before adding lomitapide and at last visit during treatment (paired t test). Plasma lipids unit are reported as mg/dl. TC (total cholesterol), HDL-C (high density lipoprotein cholesterol), LDL-C (low density lipoprotein cholesterol), Non HDL (Non HDL cholesterol), TG (triglycerides), LLT (lipid lowering therapies).

Table 3. Percentage of subjects with transaminase levels out of range during adjunct of lomitapide therapy

	AST before add on lomitapide	AST at nadir	AST at last visit
--	------------------------------	--------------	-------------------

AST (U/L)	23.0 (11.0-63.0)	27.0 (14.0-131.0)	31.0 (12.0-109.0)
Normal (%)	64.3	73.3	80.0
1 x ULN time elevation (%)	35.7	20.0	13.3
2 x ULN time elevation (%)	0	0	6.7
3 x ULN time elevation (%)	0	6.7	0
ALT (U/L)	24.5 (10.0-77.0)	30.0 (12.0-188.0)	33.0 (8.0-138.0)
Normal (%)	64.3	46.7	33.3
1 x ULN time elevation (%)	21.4	33.3	53.3
2 x ULN time elevation (%)	14.3	6.7	6.7
3 x ULN time elevation (%)	0	13.3	6.7

Data are expressed as median (minimum-maximum) or as percentage as appropriate. The data after adding lomitapide are reported as the results at nadir of LDL-C (maximum LDL-C reduction) and at last visit. Amino-transferase are reported as U/L. According to normal range references: normal AST is < 40 U/L, one time elevation is defined as ≥ 40 and <80, two time elevation is defined as ≥ 80 and <120 and three time elevation is defined as ≥ 120; normal ALT is <30 U/L, one time elevation is defined as ≥ 30 and <60, two time elevation is defined as ≥ 60 and <90 and three time elevation is defined as ≥ 90. AST aspartate aminotransferase, ALT alanine aminotransferase

Table 4. Summary of gastrointestinal (GI) side effects during the follow-up of add-on lomitapide therapy

	None	Diarrhea	Nausea or vomiting	Abdominal pain
Patients, N (%)	8 (50.0%)	7 (43.8%)	3 (18.8%)	2 (12.5%)
- Persistent (in more than 2 consecutive blood control), N (%)	-	4 (25.0%)	2 (12.5%)	1 (6.25%)
- Severity (mild), N (%)	-	2 (12.5%)	2 (12.5%)	-

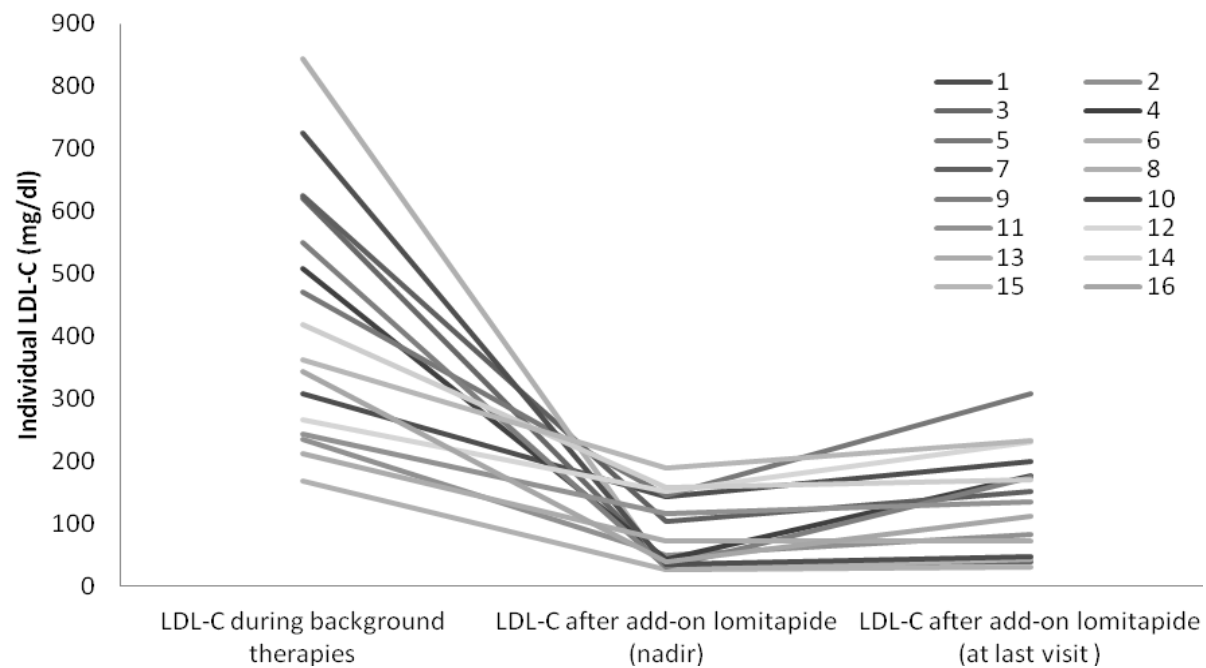
Data are reported as percentages of at least one episode of GI side effects

Table 1 (supplementary). Lipid lowering therapies changes after add on lomitapide

	Before add on lomitapide	After add on lomitapide
Apheresis treatment %	68.8	18.8
On apheresis	3 (18.8)	
Stopped apheresis after add on lomitapide	8 (50.0)	
Naïve to apheresis	5 (31.2)	
Lipid Lowering Drugs %		
None	12.5	6.3
Statin	25.0	18.8
Statin+Ezetimibe	18.7	18.8
Statin+Ezetimibe+EPA	31.2	37.5
Statin+Ezetimibe+Fibrate	6.3	0
Statin+EPA	-	6.3
EPA	6.3	6.3
Not available	-	6.3

Lipid lowering therapies changes after add on lomitapide. Data are expressed as percentage as appropriate. EPA eicosapentaenoic acid.

Figure 1.
Panel A



Panel B



Figure 2.

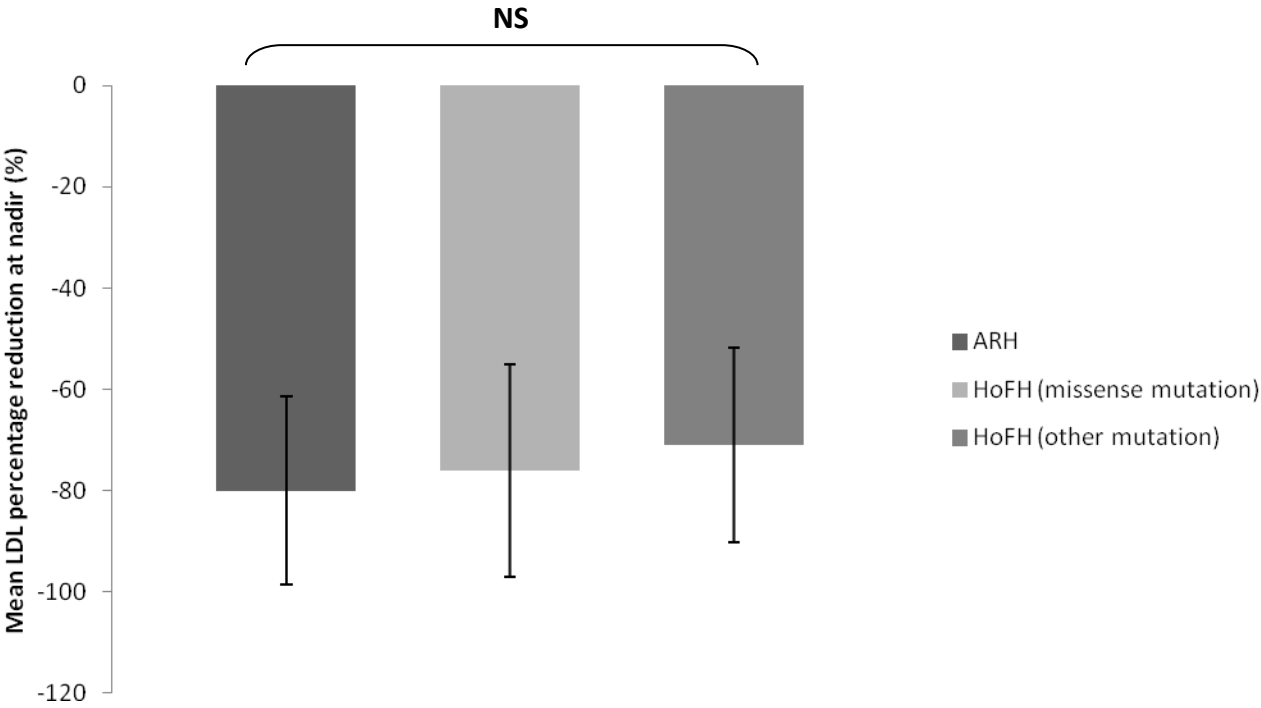
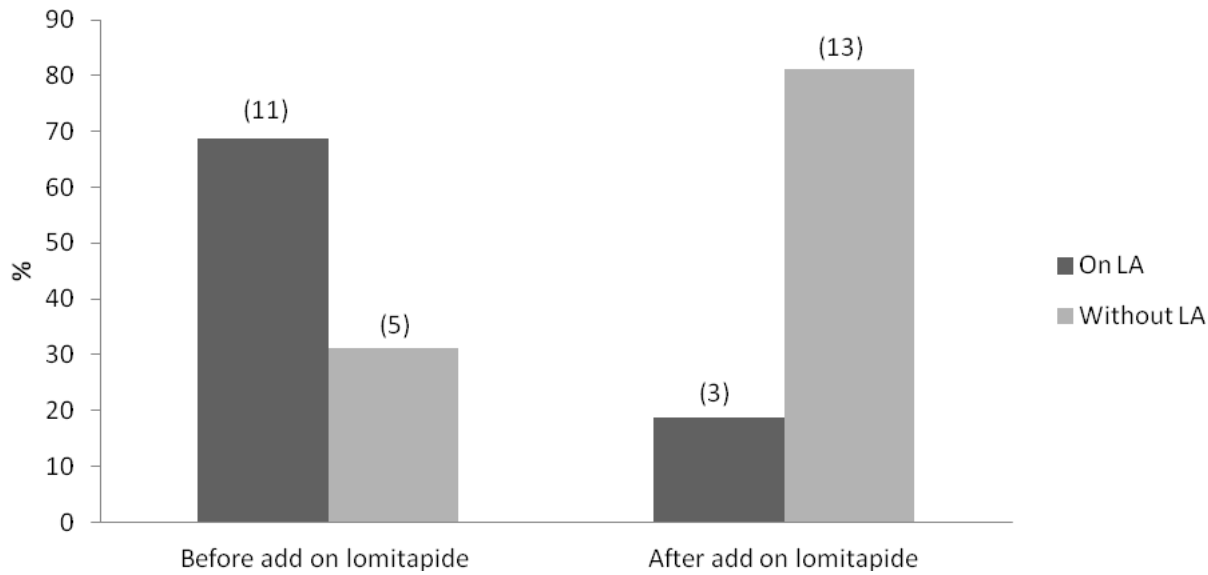
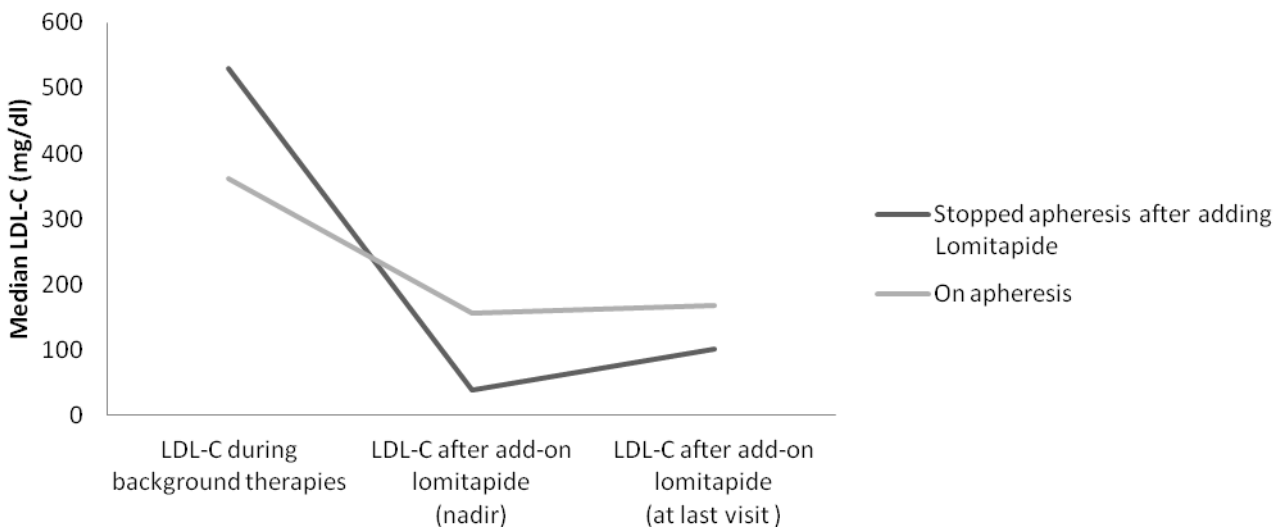


Figure 3.

Panel A.



Panel B.



Innspillskjema forslag/metodevarsler

Vedlegg 5

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode (forslag/metodevarsel) som er foreslått for nasjonal metodevurdering før den behandles av Bestillerforum RHF. Bruk dette skjema for å gi innspill til forslag/metodevarsler på metoder som har status «Forslag mottatt/åpent for innspill».

Innsendte skjema vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no. Dersom det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

NB! Leverandører/produsenter bruker spesielle skjemaer for innspill, se [leverandører](#).

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☐

Jeg har fylt ut punkt 5 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☐

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2018_115
Metodens tittel:	Lomitapid (Lojuxta) Til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Margaretha Hamrin
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	FH-Norge (styreleder i organisasjonen)
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	info@f-h.no 95 23 21 31

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?	Ja/Nei
Hvis metoden er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: Nevn eventuelt(le) sted(er) den er i bruk:	

3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?
I så fall beskriv kortfattet:

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?
I så fall beskriv kortfattet:

4. Øvrige kommentarer

Pasientorganisasjonen kan ikke akseptere at Bestillerforum avslår ønske om metodevurdering for dette nye medikamentet.

Medikamentet er aktuelt for en svært liten og sårbar pasientgruppe (opptil 4 pasienter er aktuelle), inkludert ett barn (under 18 år).

Behandlingen som tilbys per i dag, blodrensing (afereze) ukentlig, har god effekt i forhold til å forhindre hjerte- og karsykdom, men er ressurskrevende både for samfunnet (utstyr og personale for gjennomført behandling på sykehus) og pasient (reisevei, fri fra jobb/skole).

Ikke minst nevnes ubehag og bivirkninger av behandlingen. Det bør være mulig å forhandle pris og vise at selv et dyrt medikament kan være kostnadseffektivt.

Vi forventer i hvert fall at det gjøres et forsøk.

Vi forventer at dagens system med metodevurdering også hensyntar små og sårbare pasientgrupper og vi forventer at Bestillerforum ber om en metodevurdering.

5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine/deres relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Du/dere har økonomiske interesser i saken. Du har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Beskriv kortfattet:

FH-Norge er en liten pasientorganisasjon som drives på frivillig basis av FH-pasienter.

FH-Norge mottar ingen økonomisk støtte fra aktører i farmasøytisk industri. Våre inntekter kommer fra medlemskontingenter og statsstøtte.

FH-Norge har ingen interessekonflikter i denne saken.

Saksnummer: 147-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	13.09.2019

**ID2019_009_Sortering (triage) av HPV DNA positive primærprøver (CINtecPLUS).
Oppfølging av Sak 21-19 (Bestillerforum RHF 25.02.2019) og Sak 130-19 (Bestillerforum RHF 26.08.2019).**

Trude Andreassen fra Styringsgruppen for livmorhalsprogrammet kommer til Bestillerforum RHF sitt møte 23. september slik at saken kan drøftes videre.

Sakshistorikk:

Forslaget som er sendt inn av Roche Diagnostics Norge var oppe i Bestillerforum RHF 25.02.2019 og 26.08.2019.

Fra Protokollen til Bestillerforum RHF 25.02.2019, sak 21-19:

«Finnes det andre tester som bør vurderes eller som foreslått metode bør vurderes mot?
Har Styringsgruppen for livmorhalsprogrammet ytterligere innspill i forhold til hvordan saken bør håndteres videre?»

Beslutning:

Bestillerforum RHF uttrykker at det i samsvar med intensjonene for systemet Nye metoder skal være en vei inn i spesialisthelsetjenesten for alle metoder. I tråd med dette er det derfor riktig at saker om teknologi som foreslås brukt i nasjonale screeningprogram blir vurdert i Nye metoder.

Bestillerforum RHF ber Sekretariatet for Bestillerforum RHF om å kontakte Styringsgruppen for livmorhalsprogrammet for innspill i saken.»

Fra Protokollen til Bestillerforum RHF 26.08.2019, sak 130-19:

«Bestillerforum RHF ber Sekretariatet for Bestillerforum RHF om å kontakte Styringsgruppen for livmorhalsprogrammet»

Vedlegg:

1. Innspill fra Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet
2. Innspill fra produsent CINtec Plus

Vedlegg 1:

Til Nye Metoder

Vi har som tidligere avtalt behandlet saken 'CINtec PLUS' i møte den 19 juni med Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet.

Styringsgruppen (SG) ser behov for en kunnskapsoppsummering av den immunhistokjemiske metoden Ki67 og P16, men tenker at forslaget IKKE må gå til beslutning i beslutningsforum. Det er flere grunner til dette:

1) Livmorhalsprogrammet (Lp) er for tiden i endring ved at HPV testing implementeres for kvinner i alderen 34-69 år. Denne implementeringen skal være ferdig implementert nasjonalt innen år 2022 med mulige forsinkelser frem til år 2023. Det er derfor IKKE ønskelig at nok en metode inkluderes i dagens Lp

2) Dagens Lp følger en nasjonal screening-algoritme som viser hvordan og med hvilken metode deltagende kvinner skal testes og hvordan de skal følges opp ved positive funn. Både cytologi og HPV testing benyttes i henholdsvis primær-screening (første test) og i sekundær-screening (andre test) avhengig av en rekke kriterier. Hvilke HPV-tester som kan benyttes i Lp og som gis rett til refusjon av HELFO, vurderes av en ekspertgruppe nedsatt av Helsedirektoratet. Ekspertgruppen vurderer HPV-tester etter anmodninger fra produsentene og "godkjente" HPV-tester er oppgitt på Kreftregisteret og Helsedirektoratets hjemmesider. Dette systemet er godkjent av Helse- og omsorgsdepartementet. I dag brukes det kun HPV tester i Lp som er "godkjent" av ekspertgruppen.

En helt ny metode kan ikke implementeres i dagens screeningprogram uten at den nye test-metoden er funnet å ha en plass i dagens algoritme. En slik vurdering må typisk først behandles av a) rådgivningsgruppen til Lp før b) Styringsgruppen for Lp, før selve testen vurderes av c) ekspertgruppen som i dag vurderer HPV tester på oppdrag av Helsedirektoratet.

Dette er litt komplisert men om ønskelig kan jeg gjerne delta på et møte eller lignende for å forklarer om prosessen for "godkjenning" av dagens tester i Lp.

Det er videre noen feil påstander i forslaget stilt av Roche.

I Forslagsstillers tittel står det:

"Bedre triage av HPV DNA positive primærprøver i livmorhalsprogrammet, for å redusere unødvendig kolposkopi/biopi."

I dagens algoritme for Lp tas det ikke vesentlig flere kolposkopier/biopsier i HPV-armen enn i cytologiarmen. Algoritmen ble endret i 2018 nettopp for å redusere antall unødige kolposkopier/biopsier i HPV armen. Kvinner med positiv HPV test og lavgradig celleprøve,

NYE METODER

skal i hht algoritmen vente i 12 måneder før ny HPV-test. Kvinner med positive HPV-test og normal celleprøve skal vente 12 til 24 måneder avhengig av om det foreligger HPV type 16/18 eller andre typer. Bruk av den foreslåtte algoritmen ned CINtec PLUS fra Roche er basert på praksis i USA, og vil medføre vesentlig flere henvisninger til kolposkolpi og biopsi enn den norske algoritmen.

Dere spør også i deres e-post datert 4 mars 2019: *"Finnes det andre tester som bør vurderes eller som foreslått metode bør vurderes mot?"*

Både metylering, HPV mRNA testing og utvidet genotypen ut over HPV 16/18 kan være aktuelle i triage av kvinner med positiv HPV DNA test. Det vil nok komme mer data på dette i løpet av få år. Så langt er det cytologi i triage av kvinner med positiv HPV DNA test som er best dokumentert. Det vil ta 2-3 år for Kreftregisteret får data fra endringen av algoritmen i 2018. Generelt er det lurt å ikke gjøre for mange endringer i screening programmet samtidig. Fotodynamisk behandling (PDT) av kvinner med HPV-infeksjon kan redusere behovet for å følge opp kvinner med positive HPV-test i flere år. Slik PDT behandling kan ha en fremtidig plass i Lp og som det også vil være behov for en kunnskapsoppsummering om.

Med vennlig hilsen
Trude Andreassen
Seniorrådgiver
Avdeling spesialisthelsetjenester
Tlf 992 65 740



Pb 220, Skøyen, 0213 Oslo,
Vitaminveien 4, 0483 Oslo
Tlf.: 810 20 050, postmottak@helsedir.no
www.helsedirektoratet.no

Vedlegg 2

Fra: Ofstad, Tove <tove.ofstad@roche.com>

Sendt: 16. september 2019 10:56

Til: Ellen Nilsen <Ellen.Nilsen@helse-sorost.no>

Emne: Re: CINtecPLUS!

Hei her er et svar fra oss.

Roche har gått gjennom brevet fra styringsgruppen og har kommentarer på de to punktene de hevder er argumenter for at CINtec PLUS ikke skal gå gjennom Nye Metoder.

1) Det skrives at livmorhalsprogrammet går gjennom en endring. Det er helt korrekt og det er nettopp derfor Roche mener at CINtec PLUS bør vurderes med tanke på effektivitet i livmorhalsscreeningsprogrammet. Vi ønsker at CINtec PLUS vurderes som et alternativ for triage av HPV DNA positive prøver, når ny algoritme skal innføres.

2) Roche ser at styringsgrupper tenker seg at CINtec PLUS først skal gjennom rådgivningsgruppen, styringsgruppen og til slutt ekspertgruppen. Det er uklart om de deretter tenker seg at saken skal til Nye Metoder. Roche oppfatter det imidlertid som en bakvendt saksgang. Det naturlige er at Nye Metoder går gjennom om CINtec PLUS er kostnadseffektivt slik at gruppene nevnt har et bedre beslutningsgrunnlag for eventuell innføring av CINtec PLUS. Slik vi forstår systemet Nye Metoder, gir de ikke en beslutning om å **måtte** innføre, men at det er **mulig** å innføre. Beslutningsgrunnlaget skal være basert på effekt, sikkerhet samt økonomi. Og at denne type kunnskapsoppsummering er vel den mest objektive vurderingen man kan benytte overfor nye tester/metoder som evt. vurderes innført.

Så ønsker vi å stille et stort spørsmålstegn ved påstanden om av vi kommer med uriktig informasjon når vi hevder at CINtec PLUS kan redusere antallet unødvendige kolposkopier. Vi påstår fortsatt at dette er korrekt.

Ved direkte å erstatte PAP Cytologi med CINtec PLUS vil vi få færre unødvendige kolposkopier. I henhold til Wright T, et al. Gynecol Oncol. 2017;144:51–56 var det ved bruk av PAP-cytologi 7,13 gjennomførte kolposkopier per oppdagede tilfelle av CIN3 (grov dysplasi eller carcinoma in situ) eller mer alvorlige celleforandringer mens det ved bruk av CINtec PLUS kun ble gjennomført 5,4 kolposkopier per oppdagede tilfelle av CIN3 eller mer alvorlige celleforandringer. Dette er hele årsaken til at Roche mener CINtec PLUS er en metode som vurderes: Testen er mer sensitiv enn PAP-cytologi uten at går ut over spesifisiteten.

Ved ny algoritme er det for en positiv HPV etterfulgt av en normal cytologi innført ny kontroll etter 24 måneder. For CINtec PLUS vil man kunne vente 36 måneder.

Med vennlig hilsen / Best regards

Tove Ofstad

Market Access and Business Development Manager

Roche Diagnostics Norge AS

[Brynsengfare 6B](#)

Postboks 6610 Etterstad

0607 OSLO, Norway

Phone: +47 23 37 33 00

Mobile: +47 91 33 93 31

mailto: tove.ofstad@roche.com

www.roche.no

Confidentiality Note: This message is intended only for the use of the named recipient(s) and may contain confidential and/or proprietary information. If you are not the intended recipient, please contact the sender and delete this message. Any unauthorized use of the information contained in this message is prohibited.

Saksnummer: 148-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet v/Signe Flottorp, Per Olav Vandvik, Anna Stoinska-Schneider, Beate Fagerlund, Gunhild Hagen
Dato:	12.09.2019

ID2019_089 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose. Vurdering på tvers av risikogrupper

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum RHF behandlet i møte 26. august følgende forslag:

ID2019_089 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR).

Beslutningen ble: Folkehelseinstituttet har nettopp ferdigstilt en metodevurdering på kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/ TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose og intermediær operativ risiko (ID2016_076). Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet om en vurdering av metoden på tvers av risikogrupper.

Oppdraget har tittelen: ID2019_089_Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI / TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose. Vurdering på tvers av risikogrupper.

Bakgrunn for saken

Våren 2019 ble det publisert to nye randomiserte studier på pasienter med lav risiko ved kirurgi ved alvorlig symptomgivende aortastenose.^{1,2} Siontis og medarbeidere publiserte i april 2019 en oppdatering av en metaanalyse fra 2016, der de nyere studiene med pasienter med lav risiko er inkludert.³

Informasjon til Bestillerforum RHF

De nye studiene, som FHI kommenterte på i innspill til fagdirektørsekretariatet (8.8.2019), har vakt internasjonal oppmerksomhet og gir signaler om at TAVI i stor grad kan erstatte SAVR også blant pasienter med lav risiko ved kirurgi.

I tillegg til den oppdaterte metaanalysen av Siontis og medarbeidere, pågår det en fullstendig oppdatering av BMJ Rapid Recommendations (BMJ RapidRecs) om TAVI basert på de to nye studiene. Dette ble formidlet av kollega Per Olav Vandvik som leder MAGIC stiftelsen og BMJ RapidRecs prosjektet. I tillegg til at man har manglet data om pasienter med lav risiko, har det vært stor usikkerhet knyttet til varighet på TAVI-klaffer, med forventet stor risiko for reimplantasjon i løpet av et ti års perspektiv. BMJ RapidRecs gjennomfører altså oppdateringer av systematiske oversikter for effekt og for prognose med forventet innsending

til BMJ i løpet av en måned og publisering i løpet av høsten.^{4,5} Disse vil kunne gjøres tilgjengelige for FHI og Nye metoder i løpet av kort tid.

Effekt og sikkerhet

Vi anbefaler at Folkehelseinstituttet formidler informasjon om effekt og sikkerhet basert på data fra nyere studier, som er inkludert i oppdaterte systematiske oversikter som er/snart vil bli publisert.

Helseøkonomi

Den foreliggende helseøkonomiske evalueringen i metodevurderingen som Folkehelseinstituttet nettopp har ferdigstilt, belyste kostnadseffektivitet av TAVI sammenlignet med SAVR kun i pasienter med intermediær kirurgisk risiko. Pasienter med lav og intermediær risiko har ulik bakgrunnsrisiko (insidens) av kliniske hendelser og muligens også ulik relativ effekt av tiltak og dermed et endret forhold mellom relativ effekt og inkrementelle kostnader. Analysen kan gjennomføres som en oppdatering av eksisterende helseøkonomisk modell.

Vi vil derfor anbefale å gjøre en ny helseøkonomisk analyse for å undersøke kostnadseffektiviteten av TAVI til pasientpopulasjonen med lav risiko, slik at vi får data på tvers av risikogrupper.

Ny pilot i samarbeid med MAGIC/BMJ RapidRecs, FHI og Nye metoder?

Et alternativ kan være å løse et evt. oppdrag i saken fra Bestillerforum RHF ved å gjennomføre en ny pilot i et samarbeid mellom MAGIC/ BMJ RapidRecs og FHI, slik vi gjennomførte for PFO-lukking ved kryptogent hjerneslag. Vandvik er på vegne av MAGIC og BMJ RapidRecs positiv til et slikt samarbeid, og vi vil forvente at gjennomføring av et slikt prosjekt kan skje raskt. Det vil i denne forbindelse også være mulig å videreutvikle og teste prototypen for HTA-rapporter fra FHI i digitale formater om det kan skaffes finansiering for dette.

1. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(18):1695-1705.
2. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *The New England journal of medicine*. 2019.
3. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019.
4. Siemieniuk RA, Agoritsas T, Manja V, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ*2016;354:i5130. doi:10.1136/bmj.i5130
5. Foroutan F, Guyatt GH, O'Brien K, et al. Prognosis after surgical replacement with a bioprosthetic aortic valve in patients with severe symptomatic aortic stenosis: systematic review of observational studies. *BMJ*2016;354:i5065. doi:10.1136/bmj.i5065.