

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2023_058
Metodens tittel:	Lebrikizumab til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom over 12 år

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Jacob Rasmussen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Almirall Aps
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Jacobanker.rasmussen@almirall.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Ebglyss is the next generation biologic that effectively inhibits IL13 signaling, a key cytokine in atopic dermatitis, with high precision and affinity, without unnecessarily interfering with the immune system. As may be deducted from the evidence presented in the note by the Norwegian medicines Agency, Ebglyss provides top-of-class short-term efficacy and especially long-term control with a favourable safety profile as well as patient-friendly four weekly maintenance dosing regimen. In this note information concerning treatment recommendations and the relevant comparator for Ebglyss in Norway is given.

JAK inhibitors are not appropriate comparators for Ebglyss

In patients with severe AD, systemic treatment options can be prescribed. This includes IL inhibitors and JAK inhibitors. However, there are several valid, strong arguments against comparing Ebglyss to JAK inhibitors:

- **EMA PRAC recommendations for JAKi:** Recently, the safety issues with JAK inhibitors have been assessed thoroughly by European Medicines Agency (EMA), where updated recommendations have been issued in 2023 to minimize the serious safety risks associated with JAK inhibitors. Based on this, product information for JAK inhibitors have been updated with new recommendations and warnings (EMA, 2023). According to EMA, the side effects with JAK inhibitors include cardiovascular conditions, blood clots, cancer and serious infections and the guidance from EMA note that JAK inhibitors should only be used in the following patients *only if no suitable treatment alternatives are available*: Those aged 65 years or above, those at increased risk of major cardiovascular problems (such as heart attack or stroke), those who smoke or have done so for a long time in the past and those at increased risk of cancer. Furthermore, JAK inhibitors should be used *with caution in patients* with risk factors for blood clots in the lungs and in deep veins (venous thromboembolism, VTE) other than those listed above. Further, the doses should be reduced in patient groups who are at risk of VTE, cancer or major cardiovascular problems, where possible (EMA, 2023).
- **Biological therapy and JAKi have unequal position in treatment guidelines:** According to Norwegian guidelines, treatment of severe AD can consist of either IL inhibitors or JAK inhibitors, if certain criteria are met. The most recent guidelines in Norway (version 4, currently in hearing) emphasize that both biologics and JAK inhibitors can be used in patients with severe AD, but the updated guidelines reflect new information about the safety issues related to treatment with JAK inhibitors identified by EMA. According to the guidelines, JAK inhibitors are associated with a tolerability profile which means that some patients should not be prescribed JAK inhibitors (*kontraindikasjoner*) and some patients should only be prescribed JAK inhibitors if no other alternatives exist (*forsiktighetsregler*). Furthermore, the guidelines note that for patients prescribed a JAK inhibitor in clinical practice, detailed tests and thorough assessment should be done before treatment is initiated and close monitoring is needed while treatment is ongoing (*Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmer ved atopisk eksem v 4, 2023*). Hence, JAK inhibitors are not a treatment option for all patients with severe AD. In other markets, such as Sweden and Denmark, the newly available information on serious safety problems for JAK inhibitors is reflected in treatment recommendations. In Sweden, the up-to-date treatment guidelines from *Läkemedelsverket* (2023) recommend systemic treatment options for patients with severe AD with insufficient effect on local treatment options, the order by which treatments are recommended by *Läkemedelsverket* is:
 1. IL inhibitors
 2. Cyclosporine (use only for a limited period of time)
 3. Methotrexate (off label)
 4. JAK inhibitors

Hence, IL inhibitors are recommended first line for patients with severe AD in need of a systemic treatment option (*Läkemedelsverket, 2023*). In Sweden, both Dupixent and Adtralza are available and reimbursed for patients with severe AD.

In Denmark, the recently updated treatment recommendations for AD recommend IL inhibitors (Dupixent and Adtralza) to be used in *at least* 80% of all patients. Olumiant is not recommended, whereas Cibirgo and Rinvoq can be considered (*Medicinerådet*, 2023). Hence, the Danish guidelines recommend IL inhibitors in the vast majority of patients. In Denmark, both Dupixent and Adtralza are nationally recommended by the Medicines Council.

This means that in Sweden and Denmark two IL inhibitors are nationally recommended, Dupixent and Adtralza. This ensure patients and clinicians access to different treatment options and ensure effective price competition given that JAK inhibitors are not recommended routinely.

“TNF BIO anbud” to highlight safety concerns associated with JAKi: According to information meeting with *Sykehusinnkjøp* concerning the coming tender for TNF BIO 2406, the newly available information about the serious safety issues with JAK inhibitors should be reflected in the coming tender. Currently, *Spesialistgruppen* is working on how to implement this in the tender and recommendations. This work will be based on the recommendations from EMA, Norwegian Medicines Agency and the Danish and Swedish recommendations (presentation from *TNF BIO 2406 Felles informasjonsmøte med alle leverandørene*, Nov 17).

Dupixent is the only relevant comparator for Ebglyss

For these reasons, the most relevant comparator in Norway to Ebglyss must be another IL inhibitor. Given that Adtralza is not nationally recommended currently in Norway, the relevant comparator must be Dupixent. Use of another IL inhibitor as a comparator instead of a JAK inhibitor was also the approach taken by Norwegian Medicines Agency during the assessment of Adtralza: *Siden bade dupilumab og tralokinumab er biologiske legemidler med overlappende virkningsmekanisme, samme administrasjonsform og lignende bivirkningsprofil anser Legemiddelverket at dupilumab er den mest relevante komparatoren i denne metodevurderingen. Dette støttes av en kliniker Legemiddelverket har kontaktet* (Legemiddelverket. 2022). Since the assessment of Adtralza was carried out additional information about the safety issues for JAK inhibitors have become available and hence JAK inhibitors are even less relevant as comparators today.

Need for access to additional IL inhibitors

Given that Dupixent is the only IL inhibitor nationally recommended for severe AD in Norway, and JAK inhibitors are not suitable for all patients, the prescribing clinician and patient do not have any alternative treatment options to prescribe if an IL-inhibitor should be prescribed. Access to several IL-inhibitors will allow the doctor and patient to choose between alternative treatment options and ensure effective price competition in the market.

Furthermore, since July 2023 there has been a limited supply of Dupixent in Norway due to increase in sale and therefore import of Dupixent from other countries (at higher costs) is needed to supply Dupixent to Norwegian patients (*Legemiddelverket*, 2023).

In conclusion, Ebglyss allows prescribing doctors and patients to choose between different IL inhibitors in clinical practice. Furthermore, it allows for price competition between the IL inhibitors in Norway. Ebglyss will also secure a new, reliable supply of an additional IL inhibitor where the current only other IL inhibitor are unable to deliver Norwegian packs.

References

EMA. Janus kinase inhibitors (JAKi). 2023. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki#:~:text=An%20EMA%20review%20has%20found,areata\)%20are%20linked%20to%20a](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki#:~:text=An%20EMA%20review%20has%20found,areata)%20are%20linked%20to%20a) (accessed November 27th 2023)

Läkemedelsverket. Atopisk dermatitis. Behandlingsrekommendation. Juni 2023. Available at: <https://astmaoallergiforbundet.se/content/uploads/sites/38/2023/07/atopisk-dermatit-behandlingsrekommendation.pdf> (accessed November 27 2023)

Legeforeningen. VEILEDENDE ANBEFALINGER FOR BRUK AV BIOLOGISKE LEGEMIDLER OG JAK-HEMMERE VED ATOPISK EKSEM. Versjon 4.0. Available at: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/5e66b487368e4b21855383af46ffb371/veiledende-anbefalinger-atopisk-eksem-versjon-4.0.pdf> (accessed November 27th 2023) 4
INTERNAL USE

Legemiddelverket. Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten ID2021_005 -Tralokinumab til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er kandidater for systemisk behandling Vurdering av innsendt dokumentasjon 28-03-2022. Available at: https://www.nyemetoder.no/49c72d/siteassets/documents/rapporter/id2021_005_tralokinumab_adtralza_moderat-til-alvorlig-atopisk-dermatitt-hos-voksne_metodevurdering_kun-offentlig-versjon.pdf (accessed November 27th 2023)

Legemiddelverket. Mangel på Dupixent ferdigfylt penn. Publisert: 10.07.2023. Oppdatert: 08.11.2023. Available at: <https://www.legemiddelverket.no/legemiddelmangel/nyheter-om-legemiddelmangel-og-avregistreringer/mangel-pa-dupixent-ferdigfylt-penn> (accessed November 27th 2023)

Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til moderat til svær atopisk eksem hos patienter ≥ 12 år. 2023. Available at: <https://medicinraadet.dk/media/bsillxyl/medicnr%C3%A5dets-beh-vejl-vedr-l%C3%A6gemidler-til-moderat-til-sv%C3%A6r-atopisk-eksem-hos-patienter-over-12-%C3%A5r-version-1-1.pdf> (accessed November 27 2023)

TNF BIO 2406 Felles informasjonsmøte med alle leverandørene. Teamsmøte kl. 12:30 –13:30. Fredag 17. november2023.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Nei
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:
Hvor er eventuelt metoden i bruk:

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Beskriv kortfattet: Se pkt 3 herover

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet: Se pkt 3 herover

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICO)

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet: Se pkt 3 herover

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt: N/A

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT: Ja

10. Andre kommentarer**11. Interesser og eventuelle interessekonflikter**

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet: The person submitting input is employed by Almirall