

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_134: Normalt humant
immunglobulin (Cutaquig) til
substitusjonsbehandling ved primært
immunsviktsyndrom eller
hypogammaglobulinemi

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

02-11-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelsesprosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av Cutaquig i henhold til bestilling (ID2019_134: Normalt humant immunglobulin (Cutaquig) til substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi), og godkjent preparatomtale.

Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Octapharma AS.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Cutaquig, et konsentrat av IgG fra fersktfrosset humant blodplasma, til subkutan substitusjonsbehandling av primært immunsviktsyndrom (PID) eller hypogammaglobulinemi. Den generelle kliniske effekten for Cutaquig ved behandling av PID eller hypogammaglobulinemi er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Om sykdom/tilstand

Primært immunsviktsyndrom (medfødt immunsvikt) er en samlebetegnelse på en rekke sjeldne sykdommer med svikt i ulike deler av immunsystemet. Svikt i antistoffproduksjonen utgjør over halvparten av tilfellene av sykdommene. Mange av immunsviktsykdommene er arvelige, og det kliniske spekteret ved sykdommene spenner fra svært alvorlig medfødt sykdom til milde former som kan vise seg i voksen alder. Pasienter med immunsvikt får gjerne hyppige bakterielle infeksjoner som kan være alvorlige eller livstruende, eller infeksjoner med mikrober som normalt ikke forårsaker sykdom.

Hypogammaglobulinemi er en tilstand hvor pasienten lager for lite gammaglobulin, som fører til at pasienten har lett for å få infeksjoner. Tilstanden kan være en konsekvens av immunsviktsykdommer, eller være forbundet med kreftsykdommer som kronisk lymfatisk leukemi eller myelomatose, samt hos pasienter som gjennomfører allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

Pasientgrunnlag

Det er estimert at om lag 600 personer i Norge har primære immunsviktsykdommer. Antall pasienter med hypogammaglobulinemi med behov for substitusjonsterapi er vanskeligere å fastslå da tilstanden kan ha mange ulike årsaker. Tall fra Reseptregisteret viser at 850 pasienter fikk forskrevet normalt humant immunglobulin til subkutan administrasjon i 2019.

Behandling av primært immunsviktsyndrom (PID) i norsk klinisk praksis

Alvorlig immunsvikt som diagnostiseres tidlig kan kureres med benmargstransplantasjon. Øvrig behandling er symptomatisk og tar sikte på å forebygge og behandle infeksjoner. Den forebyggende behandlingen består av substitusjonsbehandling med immunglobulin G (IgG) gitt intravenøst eller subkutan. På det norske markedet finnes det i dag fire preparater til intravenøs behandling og tre preparater til subkutan behandling. Av de tre subkutane preparatene kan Gammanorm 165 mg/ml (Octapharma) og Hizentra 200 mg/ml (CSL Behring) anses som likeverdige. Gammanorm er i prinsippet samme preparat som Cutaquig, fra samme produsent, men fra en annen produksjonslinje.

Gammanorm er planlagt å tas ut av markedet i 2021. HyQvia er et preparat som administreres sjeldnere, men i høyere volum.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har gjort en forenklet metodevurdering, og har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon

EMA har vurdert at det ikke skal gjennomføres kontrollerte studier med normalt humant immunglobulin i den aktuelle pasientpopulasjonen. Ettersom alle preparatene på markedet inneholder normalt humant immunglobulin fremstilt fra et stort antall blodgivere og brukes som ren erstatningsterapi, er det ikke noen farmakologiske grunner til å anta forskjeller av betydning i effekt og sikkerhet mellom de ulike preparatene. Det er også i tidligere metodevurdering (1) vurdert at immunglobulin til subkutan, fasilitert subkutan og intravenøs administrasjon har vist likeverdig effekt med hensyn til å forebygge infeksjoner hos pasientene ved behandling av primært immunsviktsyndrom (substitusjonsbehandling).

Effekten av Cutaquig hos pasienter med primær immunsvikt er dokumentert gjennom to fase III-studier, hvor Cutaquig ble gitt til pasienter som tidligere hadde vært behandlet med intravenøs IgG. Legemiddelverket mener at det er tilstrekkelig dokumentert gjennom MT prosessen at Cutaquig vil ha tilsvarende effekt og sikkerhet som eksisterende preparater med normalt humant immunglobulin.

Kostnader

Preparater med MT for subkutan administrering	Cutaquig	Hizentra	Gammanorm	HyQvia
Pris per gram (Maksimal AUP)	1071,90	710,70	816,00	751,20
Årskostnad legemiddel	335 352	222 348	255 291	235 018
Årskostnad andre kostnader	14 775	14 775	14 775	3 694
Årskostnad per pasient	350 127	237 123	270 066	238 712
Totalkostnad per år for 850 pasienter (100 % markedsandel for hvert preparat)	297 607 950	201 554 550	229 556 100	202 905 200

Med dagens legemiddelpriser (Maksimal AUP inkl mva) er Cutaquig vesentlig dyrere enn andre behandlingsalternativer med normalt humant immunglobulin til subkutan administrering.

Budsjettkonsekvenser

Dersom Cutaquig erstatter Gammanorm med dagens priser og markedsandel vil den årlige budsjettvirkningen være en utgift på 22,5 mill NOK.

	Antall pasienter	Legemiddelkostnad	Andre kostnader	Samlet kostnad
Cutaquig	281	94 233 912	4 151 775	98 385 687
Gammanorm	281	71 736 771	4 151 775	75 888 546

LIS har inkludert normalt humant immunglobulin til ekstravaskulær administrasjon i anbudet «Plasmaderiverte legemidler».

Legemiddelverkets oppsummering

Oppsummert finner Legemiddelverket at det er tilstrekkelig dokumentert at Cutaquig har tilsvarende effekt og sikkerhet som eksisterende preparater med normalt humant immunglobulin til subkutan administrering.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING.....	3
INNHOLDSFORTEGNELSE.....	6
LOGG	7
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN	9
1.1 PROBLEMSTILLING	9
1.2 PRIMÆRT IMMUNSVIKTSYNDROM (PID)	9
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	10
1.4 BEHANDLING AV PRIMÆRT IMMUNSVIKTSYNDROM (SUBSTITUSJONSBEHANDLING).....	10
1.4.1 <i>Behandling med normalt humant immunglobulin (Cutaquig)</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Plassering av Cutaquig i behandlingstilbudet</i>	12
1.4.4 <i>Komparator</i>	13
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	15
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	16
3 PICO	20
3.1 PASIENTPOPULASJON	20
3.2 INTERVENSJON	20
3.3 KOMPARATOR.....	21
3.4 UTFALLSMÅL.....	22
3.4.1 <i>Effekt Innsendt klinisk dokumentasjon</i>	22
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	23
4 KOSTNADER.....	24
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	26
6 OPPSUMMERING OG DISKUSJON.....	27
REFERANSER	28

LOGG

Bestilling:	ID2019_134
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for normalt humant immunglobulin (Cutaquig) til substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Octapharma AS
Preparat:	Cutaquig
Virkestoff:	Normalt humant immunglobulin
Indikasjon:	Substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved <ul style="list-style-type: none"> - Primære immunsviktsyndromer med nedsatt antistoffproduksjon - Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterieinfeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), der profylakse med antibiotika har vært mislykket eller er kontraindisert. - Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterieinfeksjoner hos pasienter med multippelt myelom. - Hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogene hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT).
ATC-nr:	J06B A01
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27.01.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	18.06.2020
Klinikere kontaktet for første gang	12-08-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	07-08-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	n.a.
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	n.a.
Rapport ferdigstilt:	02.11.2020
Saksbehandlingstid:	136 dager
Saksutredere:	Liv Unni Naalsund
Kliniske eksperter	LIS spesialistgruppe for Plasmaderiverte legemidler er konferert
Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

ADA	Adenosindeaminase
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
EMA	European Medicines Agency
HSCT	Hematopoietisk stamcelletransplantasjon
IgG	Immunglobulin G
IV	Intravenøst
IVIG	Intravenøst immunglobulin
KLL	Kronisk lymfatisk leukemi
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MM	Multipelt myelom
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
PID	Primært immunsviktsyndrom (primary immunodeficiency syndrom)
SC	Subkutant
SCID	Alvorlig immunsvikt (Severe Combined Immunodeficiency)
SCIG	Subkutant immunglobulin
SID	Sekundær immunsvikt

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Denne rapporten er en forenklet metodevurdering der Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av normalt humant immunglobulin (Cutaquig) i henhold til bestilling ID2019_134 fra Bestillerforum (2), og godkjent preparatomtale (3). Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Octapharma AS.

Beslutning i Bestillerforum RHF (27.01.2020):

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for normalt humant immunglobulin (Cutaquig) til substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi.

Cutaquig er en ny formulering av det eksisterende legemidlet Gammanorm 16,5% (4) og skal ifølge Octapharma erstatte dette i Norge når det fases ut.

1.2 PRIMÆRT IMMUNSVIKTSYNDROM (PID)

PID er en samlebetegnelse på en rekke sykdommer som karakteriseres av defekter i ulike deler av immunsystemet. Svikt i antistoffproduksjonen, oftest på grunn av en defekt i differensieringen til plasmaceller, utgjør over halvparten av tilfellene av sykdommen med en betydelig nedsatt IgG-konsentrasjon som resultat. Primær immunsvikt kjennetegnes hovedsakelig av økt infeksjonstendens og/eller autoimmun sykdom. Mange av immunsviktsykdommene er arvelige, og det kliniske spekteret ved sykdommene spenner fra svært alvorlig medfødt sykdom til milde former som kan vise seg i voksen alder. Nyfødtscreening vil gi indikasjon på om det kan foreligge en alvorlig immunsvikt (Severe Combined Immunodeficiency, SCID), og videre utredning er nødvendig for diagnose og karakterisering av sykdommen. Screening for SCID ble del av det nasjonale nyfødtscreeningprogrammet i Norge fra 01.01.2018. SCID er en livstruende sykdom, ubehandlet vil de fleste barna med denne tilstanden dø av infeksjoner i løpet av første leveår. Barna er tilsynelatende friske ved fødselen, men mangler infeksjonsforsvar og kan dø av sin første virusinfeksjon (5).

Hypige infeksjoner er hovedproblemet ved primær immunsvikt. Infeksjoner med uvanlige mikrober, dårlig respons på antibiotika og økt risiko for permanente organskader som for eksempel bronkiektasier er også vanlig. Hyppigst ses infeksjoner i øvre og nedre luftveier (bihuler, bronkier og lunger) (6, 7).

Hypogammaglobulinemi kan oppstå som en følge av annen underliggende sykdom (sekundær immunsvikt, SID) eller kan oppstå som følge av legemiddelbehandling. SID resulterer i en tilstand hvor pasienten lager for lite gammaglobulin i forhold til det som brytes ned. Tilstanden ses ved ulike kreftsykdommer som kronisk lymfatisk leukemi (KLL) eller myelomatose, samt hos pasienter med allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Tilstander som kan utløse SID inkluderer også smittsomme sykdommer, rusmidler, stoffskiftesykdommer og forhold relatert til miljø (8).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Av de 60 000 barna som blir født i Norge hvert år, er det i de siste årene 2-4 barn som har fått diagnostisert SCID. Dette er noe høyere enn det som tidligere har vært rapportert (9). Prevalensen for primære immunsviktsykdommer var 6,82 per 100 000 i 1999 (10).

Basert på tall fra Reseptregisteret var det 875 pasienter som fikk utskrevet resept på normalt humant immunglobulin i 2019. Av disse var det 850 som fikk subkutan behandling og 28 som fikk intravenøs behandling (3 pasienter fikk både subkutan og intravenøs behandling). Behandling gitt på sykehus inngår ikke i disse tallene. Legemiddelverket antar at alle pasienter som bruker immunglobulin med subkutan administrasjon (SCIG) får dette forskrevet på resept.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Cutaquig vil bli brukt til behandling av primær immunsvikt eller hypogammaglobulinemi, sykdommer som Legemiddelverket anser som alvorlige. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV PRIMÆRT IMMUNSVIKTSYNDROM (SUBSTITUSJONSBEHANDLING)

1.4.1 Behandling med normalt humant immunglobulin (Cutaquig)

- *Indikasjon*
Normalt humant immunglobulin er indisert til substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0-18 år) ved:
 - Primære immunsviktsyndromer med nedsatt antistoffproduksjon
 - Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterieinfeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), der profylakse med antibiotika har vært mislykket eller er kontraindisert
 - Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterieinfeksjoner hos pasienter med multippelt myelom
 - Hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT).
- *Virkningsmekanisme*
Normaliserer lave IgG-nivåer ved tilførsel av IgG (substitusjonsbehandling).
- *Dosering*
Legemidlet skal administreres subkutan. Doseringen individtilpasses for å oppnå en bunnkonsentrasjon av IgG i serum på minst 5-6 g/liter og som ligger innenfor referanseintervallet for IgG i serum i henhold til pasientens alder. Det kan være nødvendig

med en laddningsdose på minst 0,2-0,5 g/kg kroppsvekt. Det er mulig dette må fordeles over flere dager, med en maksimal daglig dose på 0,1-0,15 g/kg.

Etter at steady state-nivå av IgG er nådd, administreres vedlikeholdsdoser omtrent en gang per uke for å oppnå en samlet månedlig dose i området 0,4-0,8 g/kg kroppsvekt.

Det er mulig at hver enkelt dose må injiseres flere steder på kroppen.

Bunnkonsentrasjoner bør måles og vurderes sammen med forekomst av infeksjon. For å redusere infeksjonsfrekvensen kan det være nødvendig å øke dosen for å oppnå høyere bunnkonsentrasjoner. Dosering hos barn og ungdom (0–18 år) avviker ikke fra doseringen hos voksne, da dosering for hver indikasjon er gitt av kroppsvekt og justert i henhold til klinisk utfall ved indikasjoner for substitusjonsbehandling.

- *Bivirkninger*

Bivirkninger som frysninger, hodepine, svimmelhet, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og moderate smerter i nedre del av ryggen kan oppstå av og til.

I sjeldne tilfeller kan normalt humant immunglobulin forårsake plutselig blodtrykksfall og, i isolerte tilfeller, anafylaktisk sjokk, selv om pasienten ikke har vist tegn til overfølsomhet ved tidligere administrering.

Lokale reaksjoner på infusjonsstedet: hevelser, ømhet, rødhet, indurasjon, lokal varme, kløe, blåmerker og utslett, kan forekomme hyppig. Hyppigheten av disse reaksjonene reduseres vanligvis ved fortsatt behandling.

For utfyllende informasjon om normalt humant immunglobulin (Cutaquig) henvises det til preparatomtalen (3).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Primære immunsviktsykdommer er kroniske og krever vanligvis livslang behandling. Det eksisterer for tiden ikke nasjonale faglige retningslinjer for behandling av primær immunsvikt i regi av Helsedirektoratet. Norsk immunsviktforening har imidlertid publisert retningslinjer for utredning og oppfølging med terapeutiske aspekter for primær immunsvikt (publisert 01.10.2015) (11).

Som kurativ behandling for alvorlig kombinert immunsvikt (SCID), som diagnostiseres ved fødsel, er benmargstransplantasjon den vanligste i dag. I noen tilfeller er enzymterapi, genterapi eller thymustransplantasjon aktuelt (f. eks. DiGeorge syndrom-SCID) (5). Av genterapi er produktet Strimvelis godkjent av EMA i 2016 for bruk til barn med mangel på enzymet adenosindeaminase (ADA) der det ikke finnes donor for stamcelletransplantasjon. Strimvelis er ikke markedsført i Norge.

Alternativt, eller i tillegg til stamcelletransplantasjon, gis symptomatisk behandling med sikte på å forebygge og behandle infeksjoner og hindre progredierende lungesykdom. Den forebyggende behandlingen består av substitusjonsbehandling med immunglobulin G gitt intravenøst eller subkutan. Intravenøs behandling gis som infusjon på sykehus hver 3.-4. uke. Subkutan behandling gis vanligvis ukentlig ved infusjon via pumpe, som pasienten administrerer selv hjemme etter opplæring. For både intravenøs og subkutan behandling gjelder at dosen styres slik at en oppnår et

IgG-nivå i serum som er innenfor normal referanseramme for alder. Ved fortsatt infeksjonstendens økes dosen ved å redusere doseringsintervallene. Det finnes flere produkter på markedet til begge administrasjonsformer. Subkutan behandling er vist å øke pasientenes livskvalitet og etterlevelse av behandlingen i forhold til intravenøs behandling (12, 13). Antibiotikabehandling gitt forebyggende kan også være aktuelt ved hyppig residiverende infeksjoner. For øvrig anbefales det en mer liberal bruk av antibiotika hos personer med immunsvikt i forhold til hos friske personer og at en starter tidlig med antibiotikabehandling ved nye tegn til infeksjon (11).

Hypogammaglobulinemi kan oppstå som følge av maligne blodsykdommer som KLL og myelomatose. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (14) gir retningslinjer for bruk av substitusjonsterapi med immunglobuliner ved disse tilstandene. Ved KLL og myelomatose med hypogammaglobulinemi kombinert med residiverende alvorlige infeksjoner med kapselkledde bakterier anbefales substitusjon med immunglobulin. Ved sekundær immunsvikt (SID) er behovet for substitusjonsbehandling vanligvis tidsbegrenset til 1-5 år.

1.4.3 Plassering av Cutaquig i behandlingstilbudet

Cutaquig er tiltenkt brukt av pasienter som har en underproduksjon av IgG antistoffer til å bekjempe infeksjonssykdommer og kan erstatte de tre andre subkutan administrerte produktene på markedet som er indisert til slik substitusjonsbehandling: Gammanorm, Hizentra og HyQvia. Cutaquig er en ny formulering av et eksisterende legemiddel, Gammanorm, som har hatt markedsføringstillatelse i Norge siden 2010 i eksisterende form. Gammanorm skal tas ut av markedet i løpet av 2021, ifølge opplysninger fra Octapharma AS. Gammanorm og Hizentra er tilsvarende formuleringer som må antas å kunne erstatte hverandre. HyQvia inneholder i tillegg til gammaglobulin, hyaluronidase som bidrar til lengre halveringstid og følgelig kan HyQvia doseres sjeldnere enn Cutaquig, Gammanorm og Hizentra. EMA har vurdert at det ikke skal gjennomføres kontrollerte studier med normalt humant immunglobulin i den aktuelle pasientpopulasjonen (15). Ettersom alle preparatene på markedet inneholder normalt humant immunglobulin fremstilt fra et stort antall blodgivere og brukes som ren erstatningsterapi, er det ikke noen farmakologiske grunner til å anta forskjeller av betydning i effekt og sikkerhet mellom de ulike preparatene. Det er også i tidligere metodevurdering (1) vurdert at immunglobulin til subkutan, fasilisert subkutan og intravenøs administrasjon har vist likeverdig effekt med hensyn til å forebygge infeksjoner hos pasientene ved behandling av primært immunsviktsyndrom (substitusjonsbehandling).

Cutaquig inneholder ≥ 95 % humant IgG. Produktet er utviklet fra fersktfrosset humant blodplasma fra minst 1000 blodgivere, som har gjennomgått en nøye utvelgelse og testing for mulige infeksjoner (4). Grunnet det brede utvalget av plasmadonorer som bidrar i tilknytning til produksjon av Cutaquig, vil dette sørge for et bredt spekter av antistoffer rettet direkte mot infeksjøs agens (bakterier og virus). Produktet har en distribusjon av IgG-subklasser som er tilnærmet lik normalpopulasjonens serumverdier. Tilstrekkelige infusjoner med Cutaquig vil bidra til at pasienter som har for lave nivåer med immunglobulin, vil få økt sine IgG-nivåer til det som er mer likt normalpopulasjonens.

Gammanorm er fremstilt med samme renhetsgrad som Cutaquig, og er også framstilt av plasma fra over 1000 blodgivere for å gi et spekter av antistoffer tilsvarende normalpopulasjonen.

Hizentra har en renhetsgrad på ≥ 98 % humant IgG og med en fordeling på de ulike subklasser av IgG som er nært opptil Cutaquig (69 % vs. 71 % IgG₁ for henholdsvis Hizentra og Cutaquig), mens Gammanorm har 59 % IgG₁. Alle tre produktene har dokumentert opprettholdelse av antistofffunksjonen etter fremstilling etter offisielle metoder fra den europeiske farmakope (16, 17).

For utfyllende informasjon om normalt humant immunglobulin henvises det til preparatomtalen til de enkelte preparatene, f.eks. Gammanorm (18).

LIS har inkludert normalt humant immunglobulin til ekstravaskulær administrasjon i anbudet «Plasmaderiverte legemidler» utlyst i juli 2020 med tilbudsfrist 10.09.2020. Avtalen skal tre i kraft 01.03.2021 og gjelde for 2 år. Tidligere anbud og avtaler på dette området har kun omfattet immunglobulin til intravenøs administrasjon.

LIS' spesialistgruppe for plasmaderiverte legemidler er rådgivende for kravspesifikasjon og vurdering av tilbud i forbindelse med anbudet. Gruppen vurderer eksisterende produkter med normalt humant immunglobulin til subkutan administrasjon som likeverdige med hensyn til effekt.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen i utgangspunktet kan være alle de ovenfor nevnte preparatene inneholdende normalt humant immunglobulin. Hizentra er imidlertid det preparatet som farmasøytisk/kjemisk/biologisk anses som mest likt Cutaquig, når man ser bort fra Gammanorm som skal utgå fra markedet. HyQvia har en annen formulering og følgelig noe annen farmakokinetikk, for ytterligere informasjon se kap 3.3. Kostnadsoppsummeringen presenterer alle preparatene med normalt humant immunglobulin for subkutan administrering.

Behandling med normalt humant immunglobulin (Hizentra)

- *Indikasjon*

Substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0-18 år) ved:

- Primære immunsviktsyndromer med nedsatt antistoffproduksjon
- Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), som profylaktisk antibiotikabehandling ikke har fungert for eller der dette er kontraindisert
- Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende infeksjoner hos pasienter med multippelt myelom (MM)
- Hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

Immunmodulerende terapi hos voksne, barn og ungdom (0-18 år):

- Hizentra er indisert til behandling av pasienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati (CIDP) som vedlikeholdsterapi etter stabilisering med IVIG.

- *Virkningsmekanisme*

Normaliserer lave IgG-nivåer ved tilførsel av IgG (substitusjonsbehandling)

- *Dosering*

Legemidlet skal administreres subkutant. Doseringen individtilpasses for å oppnå en bunnkonsentrasjon av IgG i serum på minst 5-6 g/liter og som ligger innenfor referanseintervallet for IgG i serum i henhold til pasientens alder. Etter at steady state-nivå av IgG er nådd, administreres vedlikeholdsdoser omtrent en gang per uke for å oppnå en samlet månedlig dose i området 0,4-0,8 g/kg kroppsvekt.

- *Bivirkninger*

Bivirkninger som frysninger, hodepine, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og moderat ryggsmerte kan forekomme.

Normalt humant immunglobulin kan i sjeldne tilfeller føre til plutselig blodtrykksfall og i isolerte tilfeller, anafylaktisk sjokk, selv når pasienten ikke har vist tegn til overfølsomhet ved tidligere administrering.

Lokale reaksjoner på infusjonsstedet: hevelse, sårhet, rødhet, indurasjon, lokal varme, kløe, blåmerker og utslett.

For utfyllende informasjon om Hizentra henvises det til preparatomtalen (19).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Octapharma har ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser.

Den ene av de to studiene som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen er den samme som ble brukt for å søke om markedsføringstillatelse (MT) (20). Den andre er avsluttet og publisert etter at markedsføringstillatelsen ble innvilget (21). EMA har vurdert at Cutaquig gir en nytte som overstiger risikoen ved behandling av primære immunsviktsykdommer og hypogammaglobulinemi (17).

De to innsendte studiene dokumenterer klinisk effekt og sikkerhet i form av redusert risiko for infeksjoner ved bruk av Cutaquig i behandling av PID eller klinisk signifikant immunsvikt: en pivotal, enarmet, multisenter, fase III studie (SCGAM-1) utført på barn og voksne i Europa og Nord-Amerika (20), og en pivotal, enarmet, multisenter, fase III studie (SCGAM-4) utført på voksne i Russland (21). De to kliniske studiene er oppsummert i [tabell 1](#).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier for Cutaquig

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Studie 1 Kobayashi et al. (20) SCGAM-1 NCT01888484	61 pasienter fra 2-73 år med PID, som var behandlet med IVIG med konstant dose siste seks infusjoner og IgG>5,0 g/L siste to behandlings-sykluser	Cutaquig 1,5x den IVIG-dose de sto på før oppstart (månedsdose/4 gitt ukentlig) i 64 uker, hvorav de siste 52 ukene var primær observasjonsperiode.	Ingen	Antall alvorlige infeksjoner per person per år. Serum IgG-konsentrasjon og beregnet biotilgjengelighet	Antall milde og moderate infeksjoner Feberepisoder Fraværskole Sykehusinnleggelse
Studie 2 Latysheva et al. (21) SCGAM-4 NCT03988426	24 pasienter fra 18-70 år med PID som var behandlet med IVIG og hadde fått minst 4 iv-infusjoner, og hadde IgG>5 g/L ved minst 2 målinger	Cutaquig ukesdose beregnet som 1/4 av IVIG månedsdose. Justert dersom IgG minimum var <5g/L. Varighet 8 mnd, hvorav de siste 6 mnd var primær observasjonsperiode.	Ingen	Antall alvorlige infeksjoner per person per år.	Antall milde og moderate infeksjoner Varighet av infeksjoner Feberepisoder Antibiotikabruk Sykehusinnleggelse Fraværskole SF-36 livskvalitet Serum IgG bunnivå

PID = primært immunsvikt syndrom

IVIG = intravenøs IgG

SF-36= short form health survey, et generisk verktøy for måling av pasientens selvrapperte livskvalitet og helse

Legemiddelverket mener at begge SCGAM-studiene er relevante for denne metodevurderingen.

Det er ikke utført studier som har sammenlignet Cutaquig med komparator. Det er heller ikke utført indirekte sammenligninger av relativ effekt mellom Cutaquig og komparator. Octapharma AS har likevel sendt inn informasjon om to studier for klinisk effekt og sikkerhet til komparator. Disse var dokumentasjonsgrunnlag for markedsføringstillatelsen til komparator Hizentra, da denne ble

godkjent av EMA i 2011. EMA vurderte at begge studiene var utført i henhold til retningslinjer og ga tilstrekkelig dokumentasjon av farmakokinetikk og effekt (22) for humane immunglobuliner til subkutan administrering. Disse studiene presenteres i [tabell 2](#). Legemiddelverket går ikke nærmere inn på detaljer i disse. For mer informasjon om studiene, se referanse (23) (24).

Tabell 2 Oversikt over relevante innsendte studier for komparator (Hizentra)

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Studie 3 Hagan et al. (23) NCT0041934 1 Pivotal studie USA	38 pasienter fra 5-72 år med PID eller agammaglobulinemi som var behandlet med IVIG i minst 3 mnd	IgPro20 (Hizentra) 1,3x den sto på før oppstart (månedsdose/ 4 gitt ukentlig) i 40 uker, derav 28 uker observasjons periode	Ingen	Serum IgG-konsentrasjon opptil 6 mnd før beh. og ved behandlingsuke 12 og 17 Beregnet AUC, C_{max} og tid til C_{max}	Alvorlige infeksjoner per år registrert fra uke 12 – 40 beregnet per person per år. Antall milde og moderate infeksjoner Antibiotikabruk Fraværsdager jobb/skole Sykehusinnleggelser
Studie 4 Jolles et al. (25) NCT0054299 7 Pivotal studie Europa	51 pasienter fra 2-65 år med PID eller agammaglobulinemi som var behandlet med IVIG i minst 6 mnd, med minst 3 serum IgG-målinger >5 g/L	Hizentra SC i doser lik IVIG-dose de sto på før oppstart (månedsdose/ 4 gitt ukentlig) i 40 uker, hvorav de siste 28 uker var observasjons periode.	Ingen	Serum IgG-konsentrasjon opptil 6 mnd før behandling og ved behandlingsuke 12 og 17. Beregnet AUC, C_{max} og tid til C_{max}	Alvorlige infeksjoner per år registrert fra uke 12 – 40 beregnet per person per år. Antall milde og moderate infeksjoner Antibiotikabruk Fraværsdager jobb/skole Sykehusinnleggelser

PID= primært immunsvikt syndrom; IVIG= Intravenøs IgG; SC = subkutan;

AUC = areal under kurven (total biotilgjengelighet) C_{max} = maksimal serumkonsentrasjon

Studier som pågår

Det pågår tre studier med Cutaquig (26):

1. Cutaquig by rapid rush, NCT04354129

En enarmet, prospektiv observasjonsstudie for å se på relativ sikkerhet, toleranse og pasienttilfredshet ved bruk av raskere injeksjoner enn det som har vært benyttet i fase III-studiene. 30 voksne pasienter (>18 år) med PID og SID med behov for substitusjonsterapi, skal rekrutteres. Typisk injeksjonshastighet vil være 2 mL/min, 2-4 ganger raskere enn i tidligere studier. Deltakerne vil bli observert i 6 mnd for sikkerhet og toleranse ved injeksjonene og deres tilfredshet vil bli målt med et spørreskjema som inkluderer EQ-5D-5L, for måling av livskvalitet og tilfredshet.

2. Sikkerhet, toleranse, pasienttilfredshet og kostnad ved 16,5 % subkutan immunglobulin-behandling (Cutaquig), NCT03677557

En enarmet, prospektiv observasjonsstudie for å se på sikkerhet, toleranse, tilfredshet og kostnader assosiert med behandling til pasienter som har stått på andre preparater til SCIG (20 % Hizentra og/eller 10 % Gammunex), og som ikke tolererer disse. Deltakerne vil bli fulgt i 1 år og primære utfallsmål vil være antall behandlingstrengende bivirkninger per deltaker per administrasjonstidspunkt, antall pasienter som tolererer behandlingen i 12 mnd, livskvalitet (SF-36) ved 6 og 12 mnd, tilfredshet (EQ 5D-5L) og kostnader assosiert med behandling.

3. Sikkerhet, toleranse og effekt av subkutan humant immunglobulin (Cutaquig) administrert ved modifiserte doseringsregimer, NCT03939533

En randomisert studie med tre armer der pasientene får Cutaquig administrert med henholdsvis økt infusjonsvolum ved hvert infusjonssted, økt infusjonshastighet eller dobbel dose administrert annenhver uke. Primære utfallsmål vil være plasmakonsentrasjon av IgG, bivirkningsforekomst, bivirkninger under infusjonen, bivirkninger mellom infusjonene, lokale bivirkninger på injeksjonsstedet samt en lang rekke hematologiske parametere. Sekundære utfallsmål er livskvalitet (CHQ-PF50 og SF-36), forekomst av infeksjoner, varighet av infeksjoner, antibiotikabruk.

Resultater fra disse studiene vil bidra til økt kunnskap om bruken av Cutaquig, men vil ikke ha betydning for denne metodevurderingen. For ytterligere opplysninger om de aktuelle studiene nevnt over, henvises det til nettstedet [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (26).

Legemiddelverkets oppsummering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekt, sikkerhet og farmakokinetiske egenskaper til normalt humant immunglobulin (Cutaquig) er undersøkt i to fase III studier: den pivotale studien i pasienter med PID i alderen 2-75 år (SCGAM-1) og den pivotale studien i pasienter med PID i alderen 18-70 år (SCGAM-4).

SCGAM-1, som danner grunnlaget for markedsføringstillatelsen, tilfredsstillende EMAs retningslinjer for klinisk utprøving (15) på følgende punkter:

- Tilstrekkelig antall av relevant studiepopulasjon (23 barn og 38 voksne PID-pasienter tidligere behandlet med IVIG)
- Tilstrekkelig studievarighet for vurdering av serumnivå og infeksjonsforekomst (ett år etter overføringsperioden)
- Farmakokinetiske data er samlet inn i henhold til retningslinjene
- Studiedesign er åpent og uten kontrollarm

- Primære og sekundære endepunkter er i tråd med retningslinjene

Studiens svakhet er at ved inndeling i aldersgrupper blir undergruppene så små at det ikke kan gjøres analyser på farmakokinetikk for de ulike aldersgruppene. Dette er imidlertid ikke et krav i retningslinjene. EMA viser til at det er god dokumentasjon i tidligere studier på at det ikke er vesentlig forskjell på farmakokinetikken til normalt humant immunglobulin hos barn og voksne (22).

SCGAM-4 er publisert i et fagfelleurdert tidsskrift og er registrert på ClinicalTrials.gov, NCT03988426.

Den oppfyller imidlertid ikke EMAs retningslinjer for effektstudier på følgende punkter:

- | | |
|-------------------|--|
| Antall pasienter: | Studien har 25 pasienter, kravet er minimum 40, mens 20 er tilstrekkelig for farmakokinetikkstudier. |
| Studievarighet: | Studien gikk over 8 måneder inkludert 2 mnd wash in/wash out. Retningslinjene krever ett år for å få med sesongvariasjoner i infeksjoner, mens 6 mnd er tilstrekkelig for farmakokinetiske data. |

SCGAM-1 er utført i tråd med EMAs retningslinjer for både primære og sekundære endepunkt, mens SCGAM-4 er utført i tråd med EMAs retningslinjer for farmakokinetiske studier, men har for få deltakere og for kort varighet når det gjelder å vurdere andre utfallsmål (f.eks. infeksjonsforekomst). SCGAM-4 inngår ikke som en del av dokumentasjonsgrunnlaget for MT og studien ble avsluttet etter at MT forelå. Primært immunsviktsyndrom er en sjelden og alvorlig sykdom og EMA har vurdert at det ikke skal gjennomføres kontrollerte studier med normalt humant immunglobulin i den aktuelle pasientpopulasjonen (15). De kliniske studiene utført på Cutaquig er dermed uten komparatorarm i tråd med EMAs retningslinjer. Det er heller ikke gjort noen formell indirekte sammenligning mellom Cutaquig og Hizentra, og de innsendte (20, 21) resultatene fra de kliniske studiene er kun sammenlignet direkte uten justering. Dette er ikke i samsvar med Legemiddelverkets retningslinjer for helseøkonomisk analyse.

Likevel mener Legemiddelverket at SCGAM-1 er tilstrekkelig som grunnlag for denne metodevurderingen med SCGAM-4 som supplement. Cutaquig og Hizentra inneholder normalt humant immunglobulin fremstilt fra et stort antall blodgivere og brukes som ren erstatningsterapi. Det er derfor ikke noen farmakologiske grunner til å anta forskjeller av betydning i effekt og sikkerhet mellom de to preparatene til tross for at det ikke er utført sammenlignende studier.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Cutaquig har markedsføringstillatelse til substitusjonsbehandling til voksne, barn og ungdom (0-18 år) med primært immunsvikt syndrom (PID) eller med hypogammaglobulinemi med behov for substitusjonsbehandling. Substitusjonsterapi gis når benmargstransplantasjon ikke er mulig, eller i tillegg til benmargstransplantasjon, og er aktuelt fra fødselen av når diagnose stilles tidlig. Ca. 10 % av de som behandles med SCIG i Norge er under 18 år, ifølge tall fra Reseptregisteret.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Den pivotale studien, SCGAM-1, hos pasienter i alderen 2-75 år (20):

Pasientgrunnlaget bestod av pasienter av begge kjønn (54 % kvinner) med PID, som definert av European Society for Immunodeficiencies, tidligere behandlet med intravenøs substitusjonsterapi. 62 % var voksne (>16 år), 7 % var under 2 år. Pasientene er rekruttert i Nord-Amerika (57 %) og Europa (43 %). Alle pasientene var tidligere behandlet med intravenøs immunglobulin (IVIG) og hadde stabil dosering og serum IgG.

Den pivotale studien, SCGAM-4, hos voksne i alderen 18-70 år (21):

Pasientgrunnlaget bestod av 60 % kvinner, gjennomsnittsalder 35 år. Diagnosekriterier og krav til tidligere IVIG-behandling var som for SCGAM-1-studien. Pasientene var fra Russland.

Legemiddelverkets oppsummering

Pasienter med PID utgjør trolig den viktigste målgruppen for substitusjonsterapi med immunglobulin. Cutaquig er prøvd ut både hos voksne og barn, uten at det ble sett forskjeller av betydning i effekten av legemidlet. Cutaquig virker ved å erstatte manglende immunglobulin (IgG), og Legemiddelverket mener derfor at andre prediktive faktorer er av mindre betydning i denne saken. Vi mener at pasientpopulasjonen i studiene er tilstrekkelig representativ for norsk klinisk praksis.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at behandlingen med Cutaquig vil være i tråd med anbefalingene gitt i preparatomtalen. Dosen anbefales justert basert på målt IgG-nivå i serum til referanseområdet for IgG i henhold til pasientens alder (6-10 g/L for voksne). Veilederen til Norsk immunsviktforening anbefaler at startdosen normalt bør være 100 mg per kg kroppsvekt gitt som subkutan infusjon en gang i uken. Preparatomtalene for Cutaquig og Hizentra angir at vedlikeholdsdoser gis ved gjentatte intervaller for å oppnå en samlet dose pr. måned i området 0,4 til 0,8 g/kg kroppsvekt. Ved overgang fra intravenøs til subkutan behandling benyttes det

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

ikke doseomregningsfaktor ifølge europeiske retningslinjer og praksis (17). Startdose settes lik IV-dose og justeres i henhold til serum IgG og klinisk effekt i form av infeksjonsforebyggelse.

I dagens praksis får vel 33 % av de som står på subkutan substitusjonsbehandling, produktet Gammanorm og 54 % får Hizentra. Det antas at Cutaquig er relevant for den samme pasientpopulasjonen.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den kliniske studien til barn og voksne i alderen 2-75 år (SCGAM-1) er den gjennomsnittlige dosen som er administrert 175 mg/kg, noe som er innenfor angitt doseringsområde i preparatomtalen.

Studiepopulasjonen oppnådde et gjennomsnittlig serumnivå av IgG på 12 mg/L, noe som er i øvre del av referanseområdet.

Legemiddelverkets oppsummering

Legemiddelverket mener at forbruket i de pivotale kliniske studiene er relevant for det som vil bli brukt i klinisk praksis i Norge, og at det er mest sannsynlig at doseringen til pasientene vil følge doseringsanbefalingene som er gitt i preparatomtalen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis brukes i dag de tre produktene som har markedsføringstillatelse til subkutan substitusjonsterapi, HyQvia, Gammanorm og Hizentra. Alle tre er humane immunglobuliner fra et stort antall blodgivere. De har ulik konsentrasjon av immunglobulin, henholdsvis 100, 165 og 200 mg/ml. HyQvia har lengre halveringstid enn de to andre og doseres hver 2.-4.uke. Hizentra og Gammanorm har halveringstid som for Cutaquig og doseres ca. hver 7. dag.

Legemiddelverkets oppsummering

Immunglobulinbehandling er ren erstatningsterapi, altså at det tilføres et immunglobulin som kroppen mangler. Hizentra inneholder i likhet med Cutaquig normalt humant immunglobulin fra blodgivere, og er det preparatet som farmasøytisk/kjemisk/biologisk anses som mest likt Cutaquig, når man ser bort fra Gammanorm som skal utgå fra markedet. Legemiddelverket mener Hizentra er den mest relevante komparatoren i denne saken.

Preparatomtalen for Hizentra angir den samme dosering som preparatomtalen for Cutaquig.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 3: Utfallsmål i de to innsendte studiene, SCGAM-1 og SCGAM-4 for Cutaquig

Utfallsmål	SCGAM-1 (N=61)	SCGAM-4 (N=25)
Serum IgG bunnivå	11,8	10,7
SBI*	0	0
Andre infeksjoner**	3,43	2,37
Fraværsdager jobb/skole **	2,63	1,28
Dager innlagt på sykehus **	0,04	0
Dager brukt antibiotika**	39,6	20,1

*SBI= total antall alvorlige infeksjoner (definert i EMA's retningslinjer, 2015) (13)

** Antall per person per år

Den pivotale studien med Cutaquig hos barn og voksne (SCGAM-1) hadde ingen målte serumnivåer under grensen på 5 g/L. Studien med Cutaquig til voksne (SCGAM-4) hadde én måling under 5 g/L i observasjonsperioden og to målinger under grensen i wash in/wash out perioden. Den aktuelle pasienten fikk økt dosen.

Legemiddelverket har utført metodevurdering av HyQvia i 2016(1). Dette er et normalt humant immunglobulin til såkalt fasilitert subkutan administrasjon. Den godkjente indikasjonen for HyQvia er nøyaktig den samme som for Cutaquig. På grunnlag av fremlagt dokumentasjon og tilgjengelig litteratur i 2016, ble det vurdert at immunglobulin til subkutan, fasilitert subkutan og intravenøs administrasjon har vist likeverdig effekt med hensyn til å forebygge infeksjoner hos pasientene ved behandling av primært immunsviktsyndrom (substitusjonsbehandling).

Legemiddelverkets oppsummering

Effektdataene fra de innsendte studiene viser at det ved de aktuelle doseringer og serumnivå av IgG ble oppnådd god beskyttelse mot alvorlige infeksjoner. Resultatene er sammenliknbare for Cutaquig og Hizentra. De øvrige preparatene med normalt humant immunglobulin til subkutan administrasjon, Gammanorm, Hizentra og HyQvia er tidligere vurdert å ha likeverdig effekt (1).

Legemiddelverket legger til grunn at Cutaquig vil ha sammenlignbar effekt som andre preparater med normalt humant immunglobulin ved den aktuelle indikasjonen.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Cutaquig ble generelt godt tolerert i de kliniske studiene. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert og ingen pasienter måtte avbryte behandlingen på grunn av bivirkninger. Vanligste bivirkning var lokale reaksjoner på infusjonsstedet. Samlet for de to studiene SCGAM-1 og SCGAM-4 ble det observert lokal reaksjon ved 20 % av alle infusjonene, hos 45 % av pasientene. Lokale reaksjoner var hyppigst de fire første ukene. De ble i alle tilfeller definert som milde.

18 % av pasientene opplevde systemiske bivirkninger relatert til Cutaquig. Ingen av disse ble klassifisert som alvorlige. Tre bivirkninger ble definert som moderate, de øvrige som milde. De moderate bivirkningene var relatert til muskelsmerter, oppblåst mage og en forbigående positiv Coombs test.

Det var ikke rapportert bivirkninger i småbarnsgruppen (2-5 år), men to av de 11 i store-barngruppen (5-12 år) hadde bivirkninger og én av de 8 i ungdomsgruppen (12-16 år) hadde bivirkninger.

Tilsvarende bivirkninger er også sett ved bruk av andre normale humane immunglobuliner.

Legemiddelverkets oppsummering

De rapporterte bivirkningene til Cutaquig ligner bivirkningene sett for de andre preparatene på markedet slik forventet ettersom alle inneholder normalt humant immunglobulin. Legemiddelverket antar at det ikke vil være betydelige forskjeller mellom bivirkningsprofilen til disse preparatene.

4 KOSTNADER

Cutaquig skal ifølge MT innehaver erstatte Gammanorm, begge fra Octapharma AS, når sistnevnte tas ut av markedet. Octapharma AS har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse basert på godkjente maksimalpriser for henholdsvis Cutaquig og Hizentra. I tråd med konklusjonen i kapittel 3, om at alle preparater med normalt humant immunglobulin til subkutan administrasjon har sammenlignbar effekt og bivirkningsprofil, så presenteres kostnader for alle de fire preparatene som har markedsføringstillatelse i Norge: Cutaquig, Hizentra, Gammanorm og HyQvia.

Det anbefalte forbruket av normalt humant immunglobulin er i henhold til preparatomtalen og behandlingsveiledninger, 100-200 mg/kg én gang i uken. Octapharma AS har benyttet den laveste dosen, 100 mg/kg i analysen, likt for begge legemidler. Videre er det antatt en gjennomsnittsvekt for pasientene på 60 kg. Dette er i tråd med gjennomsnittsvekt for pasientene i den kliniske studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (20). Andre kostnader enn legemiddelkostnader omfatter infusjonspumper og infusjonsutstyr (engangsutstyr). Disse kostnadene er beregnet likt for Cutaquig, Hizentra og Gammanorm basert på én dosering per uke mens HyQvia får en lavere kostnad basert på én administrering hver 4.uke i henhold til preparatomtale.

Doseringen er knyttet til kroppsvekt og en anbrutt pakning kan bare benyttes til én injeksjon. Pris per injeksjon vil derfor avhenge av hvilke pakningsstørrelser den enkelte pasient må anbrutte for å få sin dose. Alle preparatene leveres i fire eller fem pakningsstørrelser med fra 1 til 30 gram IgG. Kostnaden for svinn vil variere noe for de ulike preparatene for den enkelte pasient, men totalt sett kan det antas at svinn for hele pasientgruppen blir omtrent likt. I kostnadsoversikten er det sett bort fra svinn.

Pris per gram IgG er beregnet med utgangspunkt i maksimalpris for minste enhet av preparatene. Andre kostnader er satt til 245 NOK per infusjon for engangsutstyr og 38,36 NOK per infusjon for infusjonspumpen. Begge priser er oppgitt av firmaet TP medical, leverandør av aktuell pumpe. Prisen for pumpen er fremkommet ved å anta at en pumpe kan brukes i 10 år, til 52 infusjoner per år. Verdien av tidsbruk til opplæring i bruk av infusjonspumpe og til administrasjon av legemiddelet er ikke tatt med. Alle priser er oppgitt inkludert mva.

Alle preparatene leveres i bruksferdig oppløsning i hetteglass. Ved hjemmebehandling trekkes dosen opp i sprøyte og monteres på en infusjonspumpe. Dette utføres helt likt for de ulike preparatene. Legemiddelverket legger derfor til grunn at det vil være lik kostnad til utstyr forbundet med legemiddelbruken per infusjon. Antall infusjoner er satt til én per uke for Cutaquig, Hizentra og Gammanorm, og til én per fire uker for HyQvia. Legemiddelverket antar at det vil være lik kostnad forbundet med opplæring av pasientene ved bruk av de ulike preparatene.

Tabell 4 Årlige kostnader, inkludert Indirekte kostnader, for preparater med normalt humant immunglobulin til subkutan administrering basert på max AUP

	Hizentra	Cutaquig	Gammanorm	HyQvia
Dose pr. infusjon [g/kg]	0,1	0,1	0,1	0,4
Kroppsvekt [kg]	60	60	60,0	60,0
Infusjoner pr. år [n]	52,1	52,1	52,1	13,0
Immunglobulin pr. år [g]	312,9	312,9	312,9	312,9
AUP pr. gram [NOK/g]	710,70	1 071,90	816,00	751,20
Immunglobulin pr. år [NOK]	222 348	335 352	255 291	235 018
Pumpekostnader [NOK]	38	38	38	38
Infusjonsutstyr [NOK]	245	245	245	245
Andre kostnader pr. år [NOK]	14 775	14 775	14 775	3 694
Totale kostnader pr. år [NOK]	237 123	350 127	270 066	238 712

Legemiddelverket antar at det vil være små forskjeller i indirekte kostnader mellom immunglobulinpreparatene. Cutaquig og Gammanorm krever oppbevaring og transport ved kjøleskaptemperatur. Transportkostnader til apotekene dekkes av grossist i henhold til avtale mellom apotek og grossister, mens transport til pasientene må dekkes av pasientene selv. Siden normalt humant immunglobulin til ekstravaskulær administrasjon i hovedsak benyttes til hjemmebehandling vil det ikke tilkomme utgifter til transport og lagring som belastes helseforetakene, men det vil påløpe en kostnad for pasienten. Dette vil være aktuelt for et fåtall pasienter, som bor så langt fra nærmeste apotek at de må få legemidlet tilsendt. Legemiddelverket har ikke inkludert disse kostnaden i beregningen.

Octapharma AS har i sin analyse lagt til grunn at hele legemiddelmengden brukes. Dette er tilfellet for en pasient på 60 kg, som Octapharma AS benytter i analysen, da det vil kunne benyttes en pakning med 4 gram og en pakning med 2 gram IgG. Den gjennomsnittlige pris per dose vil imidlertid bli noe høyere for pasienter med en kroppsvekt som krever bruk av delpakninger. For de fleste pasienter vil svinnet bli like stort i milligram for de ulike preparatene, da utvalget av pakningsstørrelser er omtrent likt. For pasienter over 80 kg kan det bli noe mer legemiddelsvinn med Hizentra enn med Cutaquig. Legemiddelverket har ikke inkludert svinn i beregningene.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Det antas at innføring av Cutaquig ikke vil medføre en utvidelse av pasientgrunnlaget for behandling av primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi og vil dermed ikke utvide bruken av normale humane immunoglobulinpreparater til subkutan administrering. Cutaquig vil i stedet ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Legemiddelverket bemerker at en utfasing av Gammanorm og innføring av Cutaquig med dagens maksimalpriser vil gi økte kostnader til aktuelle behandling, gitt et scenario der man tenker seg at Cutaquig vil ta samme markedsandel som Gammanorm har i dag. Dette grunnet høyere maksimalpris for Cutaquig enn Gammanorm. Nedenfor vises derfor budsjettkonsekvensen dersom Cutaquig erstatter Gammanorm ved bruk av godkjent maksimalpris (maks AUP inkl mva) med dagens pasienttall og markedsandel (oppgitt av Octapharma AS).

	Antall pasienter	Legemiddelkostnad	Andre kostnader	Samlet kostnad
Cutaquig	0			
Hizentra	459	102 057 732	6 781 725	108 839 457
Gammanorm	281	71 736 771	4 151 775	75 888 546
Hyqvia	110	25 851 980	406 340	26 258 320
Sum	850	199 646 483	11 339 840	210 986 323

Tabell 5 Samlede årlige kostnader ved dagens markedsandeler

	Antall pasienter	Legemiddelkostnad	Andre kostnader	Samlet kostnad
Cutaquig	281	94 233 912	4 151 775	98 385 687
Hizentra	459	102 057 732	6 781 725	108 839 457
Gammanorm	0			
Hyqvia	110	25 851 980	406 340	26 258 320
Sum	850	222 143 624	11 339 840	233 483 464

Tabell 6 Samlede årlige kostnader dersom Cutaquig erstatter Gammanorm

Dersom Cutaquig erstatter Gammanorm med dagens maksimalpriser og markedsandel vil den årlige budsjettvirkningen være en utgift på 22,5 mill. NOK.

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av endringer i antall pasienter som får subkutan substitusjonsbehandling med IgG, endringer i aktuell populasjons helsetilstand med tilhørende behov for endret dose legemiddel og LIS-anbudspriser.

6 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Alvorlighet*
Cutaquig vil bli brukt til behandling av primær immunsvikt (PID) eller hypogammaglobulinemi, sykdommer som anses som alvorlige.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*
Innsendt dokumentasjon er i henhold til EMAs retningslinjer. Legemiddelverket anser at innsendt klinisk dokumentasjon er tilstrekkelig til å konkludere med at effekt og sikkerhet er tilnærmet lik mellom Cutaquig og andre godkjente preparater med normalt humant immunglobulin.
- *Kostnadsoppsummering*
Forbruk av Cutaquig og kostnader til administrasjon anses å være sammenlignbare med andre godkjente preparater med normalt humant immunglobulin. Med dagens legemiddelpriser (AUP) er Cutaquig vesentlig dyrere sammenlignet med andre behandlinger med normalt humant immunglobulin. Dette kan imidlertid endre seg ved et eventuelt tilbud mellom preparatene.

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av Cutaquig (normalt humant immunglobulin).

Statens legemiddelverk, 02-11-2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

saksutreder
Liv Unni Naalsund

REFERANSER

1. Metodevurderingsrapport HyQvia: Statens Legemiddelverk; 2016 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/H/HyQvia_immunsvikt_2016.pdf].
2. Bestillerforum. Protokoll fra bestillerforum 27.01.2020 2020 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Protokoll_M%c3%b8te%20i%20Bestillerforum%20RHF%2027.%20januar%202020.pdf].
3. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Cutaquig 2019 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/17-11819.pdf>].
4. Gelbmann N, Zochling A, Pichotta A, Schmidt T, Muranyi A, Ernegger T, et al. Octanorm [cutaquig(R)], a new immunoglobulin (human) subcutaneous 16.5% solution for injection (165mg/mL) - Biochemical characterization, pathogen safety, and stability. *Biologicals*. 2019;60:60-7.
5. Norsk barnelegeforening: Primære immunsvikt. : Helsebiblioteket.no; 2019 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5965&key=144460>].
6. Oslo Universitetssykehus, Senter for sjeldne diagnoser,. Primære Immunsviktsykdommer 2009 [updated 22.01.2018. Available from: <https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Primaere%20immunsviktsykdommer/8732>].
7. Frøland SS. Vanlig variabel immunsvikt. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening*. 2006;126(5):615.
8. Infeksjonstendens: Norsk elektronisk legehåndbok; 2019 [updated 03.01.2019. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/symptomer-og-tegn/infeksjonstendens/>].
9. Oslo Universitetssykehus, Nyfødtscreening. Retningslinjer for videre utredning og oppstart av behandling av alvorlig kombinert immunsvikt (Severe Combined Immunodeficiency=SCID) og andre alvorlige T-celle defekter - med utgangspunkt i et patologisk screeningfunn. 2017 [Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/PublishingImages/avdelinger/barne-og-ungdomsklinikken/nyfodtscreeningen/nyfodtscreening/Alvorlig%20kombinert%20immunsvikt%20-%20SCID.pdf>].
10. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol*. 2000;20(6):477-85.
11. Norsk Immunsviktforening. Norske retningslinjer for diagnostikk og behandling av primær immunsvikt, 2015 2015 [01.10.2015: [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/immunsvikt/forside>].
12. Jiang F, Torgerson TR, Ayars AG. Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiency disease. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11:27.
13. Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Bock A, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):936-42.

-
14. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Helsedirektoratet,; 2020. Report No.: 978-82-8081-619-1 Contract No.: IS-2930.
 15. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg). , (2011).
 16. Immune globulin subcutaneous (human), 20% liquid. P T. 2010;35(8 Section 2):2-4.
 17. Report EPA. Cutaquig, Human Normal Immunoglobulin G for subcutaneous Administration. 2019 21.05.2019. Contract No.: DE/H4903/001/DC.
 18. Preparatomtale Gammanorm 2018 [updated 30.01.2018. Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/10-7736.pdf.
 19. Preparatomtale Hizentra 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hizentra-epar-product-information_no.pdf.
 20. Kobayashi RH, Gupta S, Melamed I, Mandujano JF, Kobayashi AL, Ritchie B, et al. Clinical Efficacy, Safety and Tolerability of a New Subcutaneous Immunoglobulin 16.5% (Octanorm [Cutaquig(R)]) in the Treatment of Patients With Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2019;10:40.
 21. Latysheva E, Rodina Y, Sizyakina L, Totolian A, Tuzankina I. Efficacy and safety of octanorm (cutaquig((R))) in adults with primary immunodeficiencies with predominant antibody deficiency: a prospective, open-label study. *Immunotherapy.* 2020;12(5):299-309.
 22. Hizentra, assessment report. 2011. Contract No.: EMEA/H/C/002127.
 23. Hagan JB, Fasano MB, Spector S, Wasserman RL, Melamed I, Rojavin MA, et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(5):734-45.
 24. Jolles S, Stein MR, Longhurst HJ, Borte M, Ritchie B, Sturzenegger MH, et al. New Frontiers in Subcutaneous Immunoglobulin Treatment. *Biol Ther.* 2011;1:3.
 25. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra((R)) in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol.* 2011;141(1):90-102.
 26. Cutaquig [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=cutaquig&cntry=&state=&city=&dist=>.
 27. Jolles S, Rojavin MA, Lawo JP, Nelson R, Jr., Wasserman RL, Borte M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Hizentra(R) in Patients with Primary Immunodeficiency in Japan, Europe, and the United States: a Review of 7 Phase 3 Trials. *J Clin Immunol.* 2018;38(8):864-75.