

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_039 Metreleptin (Myalepta) som tillegg til kosthold som erstatningsterapi for å behandle komplikasjoner ved leptinmangel hos pasienter med lipodystrofi (LD):

- med bekreftet medfødt generalisert LD (Berardinelli-Seip syndrom) eller ervervet generalisert LD (Lawrence syndrom) hos voksne og barn fra 2 år og eldre
- med bekreftet familiær partiell LD eller ervervet partiell LD (Barraquer-Simons syndrom), hos voksne og barn fra 12 år og eldre der standardbehandlinger har mislyktes i å oppnå adekvat metabolsk kontroll.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

15-11-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

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

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemiddelet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Myalepta (metreleptin). Den bestilte metodevurderingen ([ID2020_039](#)) omfatter hele den markedsførte indikasjonen til legemiddelet, som er: som tillegg til kosthold som erstatningsterapi for å behandle komplikasjoner ved leptinmangel hos pasienter med lipodystrofi (LD):

- med bekreftet medfødt generalisert LD (Berardinelli-Seip syndrom) eller ervervet generalisert LD (Lawrence syndrom) hos voksne og barn fra 2 år og eldre
- med bekreftet familiær partiell LD eller ervervet partiell LD (Barraquer-Simons syndrom), hos voksne og barn fra 12 år og eldre der standardbehandlinger har mislyktes i å oppnå adekvat metabolsk kontroll.

I Bestillerforum av 31.08.2020 ble det bestilt en hurtig metodevurdering av metreleptin med en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). National Institute for Clinical Excellence (NICE) har nylig vurdert og besluttet innføring av metreleptin i Storbritannia (UK). Legemiddelverket har basert metodevurderingen av metreleptin på vurderingene som ble gjort av NICE i denne saken. Legemiddelverket har fått tilsendt den helseøkonomiske analysen som ble benyttet av NICE fra Amryt Pharmaceuticals.

Bakgrunn

Den generelle kliniske effekten av metreleptin ved behandling av lipodystrofi er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse (MT). Metreleptin fikk MT i juli 2018, og er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Dette innebærer at det foreligger lav grad av evidens i dokumentasjonen grunnet lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemiddelet. Om lag fire pasienter kan være aktuelle for behandling med metreleptin i Norge nå.

Om lipodystrofi

Lipodystrofi (LD) tilhører en gruppe svært sjeldne syndromer som kjennetegnes av tap av fettvev, spesielt under huden, som fører til betydelig sykelighet og tidlig død. Tap av fettvev kan variere fra tilnærmet fullstendig tap av fett (generalisert), til tap av fett i bare noen deler av kroppen (partiell), og forårsaker et underskudd i hormonet leptin. Uten tilstrekkelig fettvev eller leptin, reduseres kroppens evne til regulering av energibruk og energilagring, noe som resulterer i alvorlige forstyrrelser i metabolismen (f.eks. alvorlig hypertriglyseridemi, alvorlig insulinresistens (som fører til hyperglykemi og diabetes type 2), og alvorlig fettleversykdom). Tilstanden fører også til akkumulering av fett (lipider) på unormale steder som lever og muskler. Dette påvirker fysisk utseende. LD debuterer ofte i barndommen eller i tidlig voksen alder, men blir ofte diagnostisert sent i sykdomsforløpet eller forblir udiagnostisert. Årsaken til LD varierer; den kan være medfødt eller ervervet, og det finnes fire hovedformer:

- medfødt generalisert LD (Berardinelli-Seip syndrom)
- ervervet generalisert LD (Lawrence syndrom)
- familiær partiell LD

- ervervet partiell LD (Barraquer-Simons syndrom).

Pasientgrunnlag

Amryt Pharmaceuticals beskriver at det finnes tre diagnostiserte pasienter med generalisert LD i Norge per i dag, og ingen pasienter med partiell LD. Legemiddelverket har fått informasjon fra det kliniske fagmiljøet om at det finnes fire pasienter som er diagnostisert med LD i Norge per i dag.

Behandling av lipodystrofi i norsk klinisk praksis

Behandling i norsk klinisk praksis baseres på internasjonale retningslinjer fra 2016. Tilstanden håndteres for tiden med livsstilsendringer, som fettfattig diett med lavt kaloriinnhold og trening, og legemiddelbehandling for å håndtere forstyrrelser i metabolismen, inkludert lipidsenkende legemidler og antidiabetika. Metreleptin er det første og eneste legemiddelet som er godkjent til behandling av komplikasjoner av leptinmangel hos pasienter med LD. Ifølge de internasjonale retningslinjene vil metreleptin, i tråd med markedsføringstillatelsen, bli brukt som tillegg til dagens støttebehandling («best supportive care»; BSC) som består av diett og legemiddelbehandling med f.eks. lipidsenkende legemidler og antidiabetika.

Alvorlighet og helsetap

Amryt Pharmaceuticals har beregnet at LD for totalpopulasjonen (generalisert og partiell LD) behandlet med støtteterapi har et gjennomsnittlig absolutt prognosetap (APT) på 35 QALYs. APT er på 44 og 29 QALYs for henholdsvis generalisert og partiell LD. En internasjonal observasjonsstudie har rapportert en gjennomsnittsalder ved død på 33,8 og 53,9 år for henholdsvis pasienter med generalisert og partiell LD (8).

Effektdokumentasjon

Den pivotale studien EMA vurderte ved innvilgelse av markedsføringstillatelse i 2018 var NIH 991265/20010769; en åpen label, enkeltarmet, fase II/III-studie. Metreleptin førte til forbedringer i HbA1c og fastende serum-triglyserider ved måned 12 i forhold til baseline hos pasienter med generalisert og partiell LD. Svakhetene i innsendt effektdokumentasjon, som vurdert av NICE, er at estimerer av behandlingseffekt er basert på endringer fra baseline til måned 12 i studier uten kontrollarm, og baseres på endringer i surrogatendepunkter. I tillegg mangler det dokumentasjon på den langsiktige behandlingseffekten av metreleptin.

Amryt Pharmaceuticals har utført en indirekte sammenligning (ITC) der effektdata for metreleptin med BSC fra NIH 991265/20010769-studien sammenlignes med effektdata for BSC alene fra observasjonsstudien GL/PL Natural History. ITC-en viser en fordel av metreleptin sammenlignet med BSC for alle utfallsmål, bortsett fra dødelighet. NICE påpeker begrensninger ved ITC-en (bl.a. bruk av surrogatendepunkter og manglende justering for kovariater), men anerkjenner også utfordringene knyttet til å skaffe data om svært sjeldne sykdommer. De konkluderte med at, til tross for begrensningene, var resultatene fra den indirekte sammenligningen akseptabel som beslutningsgrunnlag.

Kostnader

Metreleptin gis som daglige subkutane injeksjoner, og doseres basert på kroppsvekt. Metreleptin har ikke fått en maksimalpris i Norge ennå, men legemiddelet har fått pakningspriser i UK. Estimerte legemiddelkostnader av metreleptin i britiske pund (£) vises i tabellen under.

Tabell 1 Legemiddelkostnader metreleptin. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Hetteglass-størrelse	Antall hetteglass per pakning	Kostnad per pakning (uten mva)	Kostnad per hetteglass (uten mva)	Legemiddelkostnad metreleptin (uten mva)	
				Per dag	Per år
11,3 mg	30	£70 050	£2 335	£2 335	£852 859
5,8 mg	30	£35 025	£1 168	£1 168	£426 429
3 mg	30	£17 513	£584	£584	£213 215

I den helseøkonomiske modellen ligger følgende fordeling av hetteglass til grunn: 13,0 % av pasienter får 11,3 mg, 60,9 % av pasienter får 5,8 mg, og 26,1 % av pasienter får 3 mg, basert på Addenbrooke's Hospital Early Access Program og innspill fra britiske klinikere.

Årlige legemiddelkostnader på £852 859, £426 429 og £213 215 tilsvarer henholdsvis 10 063 859 NOK, 5 031 924 NOK og 2 515 968 NOK med dagens valutakurs per september 2021.

Legemiddelkostnader knyttet til BSC inkluderer kostnader av behandling med lipidsenkende legemidler og antidiabetika. Disse kostnader inngår i begge armer i modellen siden metreleptin er tilleggsbehandling til BSC.

I den helseøkonomiske analysen som ble benyttet av NICE, er merkostnad per vunnet QALY for metreleptin + BSC sammenlignet med BSC alene, basert på NHS listepriiser uten mva om lag:

- £845 000 for totalpopulasjonen (generalisert og partiell LD) ≈ 9 926 348 NOK
- £685 000 for pasienter med generalisert LD ≈ 8 054 963 NOK
- £1 039 000 for pasienter med partiell LD ≈ 12 214 840 NOK

Når maksimalpris og eventuell (konfidensiell) rabatt for metreleptin foreligger, vil Legemiddelverket oppdatere beregningene. Disse vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

Budsjettkonsekvenser

Med utgangspunkt i at det vil være fire pasienter årlig som er aktuelle for behandling med metreleptin har Legemiddelverket estimert en årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på ca. 25 millioner NOK inkl. mva i det året med størst budsjettkonsekvens. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og basert på NHS listepriiser.

Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

Prioriteringsmeldingen sier at ved metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan det aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og en høyere ressursbruk sammenliknet med andre tiltak (1, 2). Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand. LD er svært alvorlig (APT 35

QALYs for totalpopulasjonen, og hhv 44 og 29 QALYs for generalisert og partiell LD), og pasientgruppen er særskilt liten (4 pasienter i Norge). Forventet nytte av behandling med metreleptin er usikker, men er beregnet til over 2 vunnet QALYs i analysen som ble benyttet av NICE (■ QALYs for totalpopulasjonen, og hhv ■ og ■ QALYs for generalisert og partiell LD)

Usikkerhet

Studier av metreleptin uten kontrollarm fant forbedringer i metabolske parametere ved måned 12 i forhold til baseline hos pasienter med generalisert og partiell LD. NICE mener at effektresultater ved 36-måneders oppfølging tyder på at metreleptin fører til vedvarende reduksjon i HbA1c og triglyserider, men påpeker at det er usikkerhet knyttet til metreleptins langsiktige behandlingseffekt. En viktig svakhet ved dokumentasjonen er at studiene mangler kontrollarm, og at estimater av behandlingseffekt er basert på endringer fra baseline til måned 12. En annen viktig kilde til usikkerhet er at effektdata for metreleptin stort sett er begrenset til surrogatendepunkter (intermediære endepunkter) som HbA1c, triglyserider og leverenzymmer.

Modellstrukturen antar videre at pasienter med diabetes eller hypertriglyseridemi, som et resultat av LD, har en sykdomsprogresjon som er lik som hos pasienter med diabetes eller hypertriglyseridemi som ikke har LD. NICE mener det er betydelig usikkerhet knyttet til denne antagelsen. Videre er få overgangssannsynligheter i den helseøkonomiske modellen estimert hos pasienter med LD. Vi kan derfor ikke være sikre på hvor representative disse er for pasienter med LD.

Nyttevektene i modellen er stort sett basert på nyttevekter fra studier på andre pasientpopulasjoner. Det er uklart i hvilken grad disse nyttevektene er representative for en pasientpopulasjon med LD.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	7
LOGG	9
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 PROBLEMSTILLING	11
1.2 LIPODYSTROFI.....	12
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.4 BEHANDLING AV LIPODYSTROFI	13
1.4.1 Behandling med metreleptin	13
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	14
1.4.3 Plassering av metreleptin i behandlingstilbudet.....	14
1.4.4 Komparator.....	14
1.5 SÆRSKILT SMÅ PASIENTGRUPPER MED SVÆRT ALVORLIG TILSTAND	15
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	16
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	16
2.1.1 NIH 991265/20010769-studien	17
2.1.2 GL/PL Natural History-studien	22
2.1.3 Studier som pågår.....	24
2.1.4 Oppsummering av NICE sin vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon	25
2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNING AV METRELEPTIN OG BSC.....	26
2.3 OPPSUMMERING AV NICE SIN VURDERING AV DE INDIREKTE SAMMENLIGNINGER (ITC).....	29
3 ØKONOMISK ANALYSE	31
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	31
3.1.1 Modellbeskrivelse	31
3.1.2 Analyseperspektiv.....	31

3.2	OPPSUMMERING AV NICE SIN VURDERING AV DEN HELSEØKONOMISKE MODELLEN.....	32
3.3	KOSTNADER (INPUT DATA)	37
4	RESULTATER	39
4.1	FIRMAETS BASE CASEANALYSER	39
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	41
6	OPPSUMMERING	42
	REFERANSER.....	46
	APPENDIKS 1 SAMMENDRAG AV EFFEKTDATA NIH 991265/20010769-STUDIEN	48
	APPENDIKS 2 ITC-RESULTATER VED FORSKJELLIGE METODER	54
	APPENDIKS 3 BUDSJETTBEREGNINGER.....	56
	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	56
	ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT	57
	BUDSJETTVIRKNING	57
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	58

LOGG

Bestilling:	ID2020_039
Bestillingsordlyd:	Metreleptin (Myalepta) til behandling av lipodystrofi
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk og leverandør
Legemiddelfirma:	Amryt Pharmaceuticals DAC
Preparat:	Myalepta
Virkestoff:	Metreleptin
Indikasjon:	<p>Myalepta er indisert som tillegg til kosthold som erstatningsterapi for å behandle komplikasjoner ved leptinmangel hos pasienter med lipodystrofi (LD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • med bekreftet medfødt generalisert LD (Berardinelli-Seip syndrom) eller ervervet generalisert LD (Lawrence syndrom) hos voksne og barn fra 2 år og eldre • med bekreftet familiær partiell LD eller ervervet partiell LD (Barraquer-Simons syndrom), hos voksne og barn fra 12 år og eldre der standardbehandlinger har mislyktes i å oppnå adekvat metabolsk kontroll.
ATC-nr:	A16AA07
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	30-07-2018
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28-07-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	15-06-2021 Legemiddelverket vil formelt beregne saksbehandlingstiden fra den helseøkonomiske modellen ble mottatt (15-06-2021)
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	25-05-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	04-05-2021, 06-05-2021, 19-05-2021, 25-05-2021, 30-06-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	06-05-2021, 13-05-2021, 19-05-2021, 15-06-2021, 27-07-2021
Rapport ferdigstilt:	15-11-2021
Saksbehandlingstid:	153 dager hvorav 65 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 88 dager.
Saksutredere:	Kristie van Lieshout

ORDLISTE

ACE	Angiotensinkonverterende enzym
ALT	Alanin aminotransferase
APT	Absolutt prognosetap
AST	Aspartat aminotransferase
ATC	Gjennomsnittlig behandlingseffekt
AUP	Apotekenes utsalgspris
BSC	Støttebehandling
CUA	Kostnad-per-QALY-analyse
DCE	Diskret valgekspesiment
DSU	Decision Support Unit
ERG	Evidence Review Group
EMA	European Medicines Agency; det europeiske legemiddelkontoret
EQ-5D	EuroQol 5-Dimensions
GLD	Generalisert LD
HbA1c	Langtidsblodsukker
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IPW	Invers sannsynlighetsvektning
ITC	Indirekte sammenligning
JAK	Janus kinase
LD	Lipodystrofi
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MMRM	Blandet modell med gjentatte målinger
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NHS	National Health Services
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NOK	Norske kroner
OS	Totaloverlevelse
PCOS	Polycystisk ovariesyndrom
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PLD	Partiell LD
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RA	«Regression adjustment»
RHF	Regionale helseforetak
STAT	Transkripsjonsprotein
TEAE	Behandlingsinduserte bivirkninger
TG	Triglyserid
UK	Storbritannia
USA	De forente stater

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Metreleptin fikk markedsføringstillatelse (MT) 30. juli 2018 for indikasjonen som tillegg til kosthold som erstatningsterapi for å behandle komplikasjoner ved leptinmangel hos pasienter med lipodystrofi (LD):

- med bekreftet medfødt generalisert LD (Berardinelli-Seip syndrom) eller ervervet generalisert LD (Lawrence syndrom) hos voksne og barn fra 2 år og eldre
- med bekreftet familiær partiell LD eller ervervet partiell LD (Barraquer-Simons syndrom), hos voksne og barn fra 12 år og eldre der standardbehandlinger har mislyktes i å oppnå adekvat metabolsk kontroll.

Legemiddelet er tilkjent orphan drug status (legemiddel til en sjelden sykdom). Ved utstedelse av europeisk MT er det etablert et positivt nytte/risikoforhold ved behandling med metreleptin i henhold til godkjent indikasjon. Dette legemiddelet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Dette innebærer at det foreligger lav grad av evidens i dokumentasjonen grunnet lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemiddelet (3).

I Bestillerforum RHF av 31.08.2020 ble det bestilt en hurtig metodevurdering av metreleptin med en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). NICE har nylig vurdert og besluttet innføring av metreleptin i Storbritannia (UK)¹. Vilkår som ligger til grunn for innføringen er at metreleptin blir gjort tilgjengelig til National Health Services (NHS) med en rabatt, og at pasienter med partiell lipodystrofi fra 12 år og eldre har triglyserider > 5,00 mmol/l og/eller HbA1c \geq 7,5 % ved baseline.

I hovedsak består Amryt Pharmaceuticals innsendte dokumentasjon av den siste innsendelse til NICE, vurderinger gjort av Evidence Review Group (ERG), og resultater og konklusjoner av NICE-komiteen rundt kostnadseffektiviteten av metreleptin.

Legemiddelverket mener at de vurderinger som er gjort av NICE som grunnlag for deres beslutning av metreleptin vil være tilstrekkelige for å belyse de tre prioriteringskriteriene i denne saken, og benytter derfor NICE sin analyse i denne metodevurderingen. Basert på dette er det åpenbart at behandling med metreleptin ikke tilfredsstillende prioriteringskriteriene med dagens prisnivå². Beslutningsgrunnlaget fra NICE holder derfor i denne sammenheng.

¹ National Institute for Health and Care Excellence. Metreleptin for treating lipodystrophy. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst14/chapter/1-Recommendations>

² Metreleptin har foreløpig ikke fått godkjent maksimalpris i Norge.

1.2 LIPODYSTROFI

Lipodystrofi (LD) tilhører en gruppe svært sjeldne syndromer som kjennetegnes av tap av fettvev, spesielt under huden, og som fører til betydelig sykelighet og tidlig død. Tap av fettvev kan variere fra tilnærmet fullstendig tap av fett (generalisert), til tap av fett i bare noen deler av kroppen (partiell), og forårsaker et underskudd i hormonet leptin. Uten tilstrekkelig fettvev eller leptin, reduseres kroppens evne til regulering av energibruk og energilagring, noe som resulterer i alvorlige forstyrrelser i metabolismen (f.eks. alvorlig hypertriglyseridemi, alvorlig insulinresistens (som fører til hyperglykemi og diabetes type 2), og alvorlig fettleversykdom). Tilstanden fører også til akkumulering av fett (lipider) på unormale steder som lever og muskler. Dette påvirker fysisk utseende. De alvorlige forstyrrelsene i metabolismen er vanligvis proporsjonale med omfanget av fetttapet. Tap av fettvev resulterer også i hyperfagi, et symptom av overdrevet sultfølelse, noe som vanligvis fører til overdrevent inntak av mat (fråtsing). LD debuterer ofte i barndommen eller i tidlig voksen alder, men blir ofte diagnostisert sent i sykdomsforløpet eller forblir udiagnostisert. Årsaken til LD varierer; den kan være medfødt eller ervervet, og det finnes fire hovedformer:

- medfødt generalisert LD (Berardinelli-Seip syndrom)
- ervervet generalisert LD (Lawrence syndrom)
- familiær partiell LD
- ervervet partiell LD (Barraquer-Simons syndrom) (4, 5).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Chiquette et al. har estimert en prevalens på 0,96 og 1,67 tilfeller/million innbyggere i Europa for henholdsvis generalisert og partiell LD (6). Ifølge Amryt Pharmaceuticals er det om lag tre pasienter som er aktuelle for behandling med metreleptin hvert år i Norge. De beskriver at det finnes tre (diagnostiserte) pasienter med generalisert LD i Norge per i dag, og ingen pasienter med partiell LD. Legemiddelverket har fått informasjon fra det kliniske fagmiljøet om at det finnes fire pasienter som er diagnostisert med LD i Norge per i dag.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

LD er en alvorlig lidelse som ofte er forbundet med alvorlige metabolske forstyrrelser (7). Hyperfagi, muskelsmerte og polycystisk ovariesyndrom (PCOS) (hos kvinner) blir ansett til å ha en betydelig innvirkning på livskvaliteten til pasienter med LD (5). En internasjonal observasjonsstudie har rapportert en gjennomsnittsalder ved død på 33,8 og 53,9 år for henholdsvis pasienter med generalisert og partiell LD. Vanlige dødsårsaker var kardiovaskulære hendelser, leversykdom og pankreatitt (8). Denne studien inkluderte hovedsakelig pasienter som hadde bosted i enten Brasil (22,6 %), Tyrkia (34,8 %) eller USA (40,4 %). Legemiddelverket har ikke vurdert i hvilken grad studien er representativ for Norge.

I innsendt dokumentasjon har Amryt Pharmaceuticals beregnet absolutt prognosetap (APT) som vist i Tabell 2. Beregningene er basert på den helseøkonomiske modellen som ble benyttet av NICE.

Tabell 2 Beregnet alvorlighetsgrad.

		Totalpopulasjonen (GLD + PLD)	GLD	PLD
Alder	A	28,7	17,8	37,0
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	44,8	54,5	37,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	9,7	10,9	8,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosestap)	APT	35,1	43,6	29,0

GLD: generalisert LD. PLD: partiell LD. QALY: kvalitetsjustert leveår.

1.4 BEHANDLING AV LIPODYSTROFI

1.4.1 Behandling med metreleptin

- Indikasjon

Metreleptin er indisert som tillegg til kosthold som erstatningsterapi for å behandle komplikasjoner ved leptinmangel hos pasienter med LD:

- med bekreftet medfødt generalisert LD (Berardinelli-Seip syndrom) eller ervervet generalisert LD (Lawrence syndrom) hos voksne og barn fra 2 år og eldre
- med bekreftet familiær partiell LD eller ervervet partiell LD (Barraquer-Simons syndrom), hos voksne og barn fra 12 år og eldre der standardbehandlinger har mislyktes i å oppnå adekvat metabolsk kontroll.

- Virkningsmekanisme

Metreleptin er en analog til det humane hormonet leptin, som produseres i fettvev og påvirker reguleringen av kroppsvekt. Metreleptin etterligner de fysiologiske virkningene til leptin ved å binde seg til og aktivere den humane leptinreseptoren som er en del av klasse 1 cytokinreseptorfamilien som aktiverer JAK/STAT-medierte signalveier (3, 9).

- Dosering

Anbefalt daglig dose av metreleptin er basert på kroppsvekt som angitt i tabellen under. Ved beregning av dosen skal man alltid benytte kroppsvekt ved behandlingsstart.

Tabell 3 Anbefalt dose av metreleptin. Kilde: preparatomtale Metreleptin (3).

Vekt ved baseline	Døgndose ved oppstart (injeksjonsvolum)	Dosejusteringer (injeksjonsvolum)	Maksimal døgndose (injeksjonsvolum)
Menn og kvinner ≤ 40 kg	0,06 mg/kg (0,012 ml/kg)	0,02 mg/kg (0,004 ml/kg)	0,13 mg/kg (0,026 ml/kg)
Menn > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) til 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

Kvinner > 40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) til 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
-----------------	----------------	--	-----------------

På bakgrunn av klinisk respons (f.eks. utilstrekkelig metabolsk kontroll) eller andre faktorer (f.eks. problemer med tolerabilitet, stort vekttap, spesielt hos pediatriske pasienter) kan dosen reduseres eller økes til maksimal dose oppgitt i Tabell 3. Metreleptin administreres ved subkutan injeksjon. Injeksjonen skal settes på samme tidspunkt hver dag. Den kan gis når som helst på døgnet, uten hensyn til tidspunkt for måltider.

- Bivirkninger

I kliniske studier ble metreleptin gitt til totalt 148 pasienter med generalisert og partiell LD. De hyppigst forekommende bivirkningene fra kliniske studier var hypoglykemi (14 %) og vekttap (17 %). Andre vanlige bivirkninger, basert på studiedata og data om bivirkninger etter markedsføring, er nedsatt appetitt, hodepine, abdominal smerte, kvalme, alopesi (hårtap), menoragi (kraftige menstruasjonsblødninger), reaksjon på injeksjonsstedet og nøytraliserende antistoffer (3).

For utfyllende informasjon om metreleptin henvises det til godkjent preparatomtale (3).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes ingen nasjonale retningslinjer for behandling av LD i Norge. Behandling i norsk klinisk praksis baseres på internasjonale retningslinjer fra 2016 (10). Det finnes ingen godkjent, etablert behandling for LD fra før. Tilstanden håndteres for tiden med livsstilsendringer som en fettfattig diett med lavt kaloriinnhold og trening, og legemiddelbehandling for å håndtere forstyrrelser i metabolismen, inkludert lipidsenkende legemidler og antidiabetika. Metreleptin er det første og eneste legemiddelet som er godkjent til behandling av komplikasjoner av leptinmangel hos pasienter med LD (4, 5, 9).

1.4.3 Plassering av metreleptin i behandlingstilbudet

Ifølge de internasjonale retningslinjene vil metreleptin, i tråd med markedsføringstillatelsen, bli brukt som tillegg til dagens støttebehandling («best supportive care»; BSC) som består av diett og legemiddelbehandling med f.eks. lipidsenkende legemidler og antidiabetika. I innsendt dokumentasjon beskriver Amryt Pharmaceuticals at et panel bestående av kliniske eksperter mener at bruk av lipidsenkende legemidler og antidiabetika kan seponeres eller dosene kan reduseres hos en del av pasientene som får metreleptin. NICE har godtatt dette i den helseøkonomiske analysen, og dette støttes av studiedata.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er støttebehandling (BSC) som består av diett og legemiddelbehandling med f.eks. lipidsenkende legemidler (kolesterolsenkende midler som statiner, og triglyseridsenkende midler) og antidiabetika (insulin og blodglukosesenkende midler til oralt bruk).

1.5 SÆRSKILT SMÅ PASIENTGRUPPER MED SVÆRT ALVORLIG TILSTAND

Prioriteringsmeldingen sier at det ved metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og en høyere ressursbruk sammenliknet med andre tiltak (1, 2). Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om et legemiddel er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand. Disse er som følger:

- *Særskilt liten pasientgruppe:*
 - a) mindre enn ca 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel (prevalens på verdensbasis).
 - b) mindre enn ca 50 pasienter i Norge per legemiddel (steady state prevalens i Norge).
- *Svært alvorlig tilstand:* alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum ca. 30 tapte gode leveår.
- *Stor forventet nytte av legemiddel:* forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum ca. 2 vunnet gode leveår sammenliknet med standard behandling.

Ifølge modellen som ble benyttet av NICE er gjennomsnittlig APT på 35 QALYs for totalpopulasjonen behandlet med BSC. Gjennomsnittlig APT er på 44 og 29 QALYs for henholdsvis generalisert og partiell LD. I samme modell er metreleptins helsegevinst beregnet til 1,1, 1,1 og 1,1 QALYs for henholdsvis totalpopulasjonen, generalisert- og partiell LD, sammenliknet med BSC. Evidensen som ligger til grunn for disse beregningene er imidlertid lav, og det er stor usikkerhet i anslagene. Pasientantallet i Norge tilsier at kriteriet om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Klinisk effekt av metreleptin til behandling av LD er dokumentert i forbindelse med utstedelse av MT. Dokumentasjonsgrunnlaget er basert på en åpen label, enkeltarmet studie kalt NIH 991265/20010769 (hovedstudien), og FHA101 som var en åpen og enkeltarmet expanded-access program-studie som ga støttende data i tillegg til hovedstudien (7). Amryt Pharmaceuticals har utført en indirekte sammenligning (ITC) der effektdata for metreleptin med BSC fra NIH 991265/20010769-studien sammenlignes med effektdata for BSC alene fra GL/PL Natural History-studien. Den sistnevnte er en observasjonsstudie. Det foreligger ingen relevante, direkte sammenlignende studier mellom metreleptin og BSC.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er mest relevante for metodevurderingen.

Tabell 4 Oversikt over de mest relevante, innsendte studier.

Studie	NIH 991265/20010769; åpen label, enkeltarmet, enkelsenter, fase II/III-studie (11, 12) NCT00025883	GL/PL Natural History; internasjonal «chart review» (observasjonsstudie) (8) NCT00677313
Populasjon	Pasienter med medfødt eller ervervet generalisert LD eller familiær eller ervervet partiell LD (N = 107; GLD = 66; PLD = 41)	Pasienter med medfødt eller ervervet generalisert LD eller familiær eller ervervet partiell LD som ikke har fått behandling med leptin (N = 230; GLD = 81; PLD = 149)
Intervensjon	Metreleptin med BSC	BSC alene
Sammenlikning/kontrollarmen	Ingen	Ingen
Primært utfallsmål	Ko-primære effektendepunkter: - Faktisk endring i HbA1c fra baseline til måned 12 og - Prosentvis endring i fastende serum triglyserider fra baseline til måned 12	Ingen
Viktige sekundære utfallsmål	Sikkerhet, tilleggsbehandling, nyre- og leverfunksjon m.m.	Livstidsprevalens av diabetes/insulinresistens og utvalgte organabnormaliteter; tid til diabetes/insulinresistens, første organabnormalitet, sykdomsprogresjon eller død

GLD: generalisert LD. PLD: partiell LD. BSC: «best supportive care»/støttebehandling.

2.1.1 NIH 991265/20010769-studien

NIH 991265/20010769-studien slår sammen effekt- og sikkerhetsdata fra to forskerinitierte studier (NIH 991265 og NIH 20010769) i USA. Selv om disse studiene ble utført hver for seg, kan disse to studiene betraktes som én enkelt studie siden begge hadde en lignende studieprotokoll, og 8 av 9 pasienter fra pilotstudien NIH 991265 fortsatte med behandling med metreleptin i den langvarige studien NIH 20010769. Dermed ble det ansett som hensiktsmessig å kombinere de to studiene i én analyse. Pasienter med medfødt eller ervervet generalisert LD eller familiær eller ervervet partiell LD kunne inkluderes i NIH 991265/20010769-studien dersom de var > 6 måneder gamle, med leptinnivå på < 12 ng/ml, og hadde minst 1 av de følgende 3 metabolske avvik:

- eksisterende diabetes mellitus
- fastende insulinkonsentrasjon > 30 µU/ml
- fastende triglyserid- (TG-) konsentrasjon > 2,26 mmol/l eller postprandialt forhøyede triglyserider > 5,65 mmol/l.

NIH 991265/20010769-studien gikk over 14 år (2000-2014), og vurdering av primær effekt ble gjort etter 12 måneders behandling. De ko-primære effektendepunkter ble definert som:

- faktisk endring i HbA1c fra baseline til måned 12
- prosentvis endring i fastende serum-TG fra baseline til måned 12.

Flere doseringsregimer av metreleptin ble undersøkt i løpet av studien. Legemiddelet ble administrert subkuttant enten én gang daglig eller to ganger daglig (i to like doser). Behandling med lipidsenkende legemidler og antidiabetika ble modifisert om nødvendig. Baseline pasientkarakteristika er presentert i Tabell 5 og Tabell 6. Studiedesignet er illustrert i Figur 1.

Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika i NIH 991265/20010769-studien. Kilde: (7).

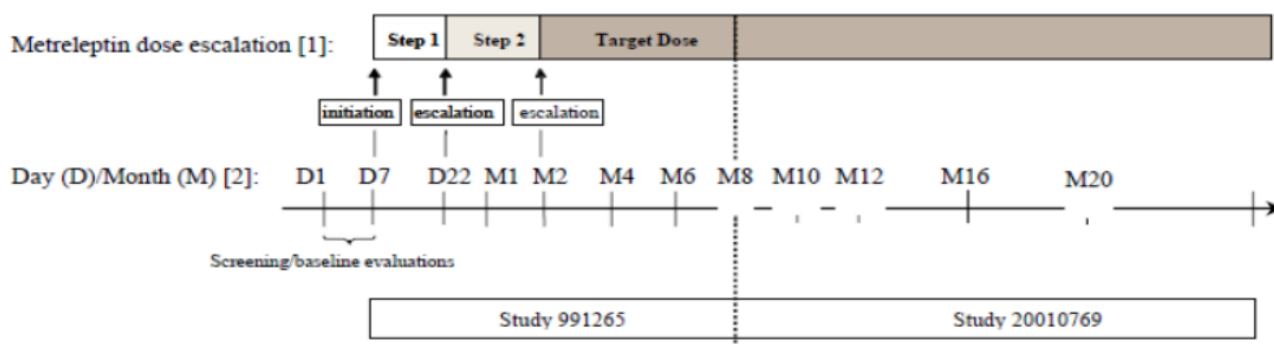
DEMOGRAPHIC AND BASELINE CHARACTERISTIC:	GENERALISED LIPODYSTROPHY			PARTIAL LIPODYSTROPHY	
	MALES (N=15)	FEMALES (N=51)	OVERALL (N=66)	PL SUBGROUP ^a (N=31)	OVERALL (N=41)
Sex, n (%)					
Male	15 (100.0)	0	15 (22.7)	1 (3.2)	1 (2.4)
Female	0	51 (100.0)	51 (77.3)	30 (96.8)	40 (97.6)
Race, n (%)					
Caucasian	7 (46.7)	24 (47.1)	31 (47.0)	26 (83.9)	36 (87.8)
Black	2 (13.3)	14 (27.5)	16 (24.2)	0	0
Asian	1 (6.7)	2 (3.9)	3 (4.5)	1 (3.2)	1 (2.4)
Native American	0	2 (3.9)	2 (3.0)	0	0
Hispanic	5 (33.3)	6 (11.8)	11 (16.7)	2 (6.5)	2 (4.9)
Other	0	3 (5.9)	3 (4.5)	2 (6.5)	2 (4.9)
Age (years), n	15	51	66	31	41
Mean (SD)	19.5 (18.10)	17.3 (10.63)	17.8 (12.59)	37.0 (14.37)	34.1 (14.64)
Median	13.0	16.0	15.0	38.0	34.0
Range	1.0, 68.0	2.0, 59.0	1.0, 68.0	15.0, 64.0	10.0, 64.0
Age Group (years), n (%)					
<2	1 (6.7)	0	1 (1.5)	0	0
≥2 to <6	0	4 (7.8)	4 (6.1)	0	0
≥6 to <12	5 (33.3)	7 (13.7)	12 (18.2)	0	2 (4.9)
≥12 to <18	5 (33.3)	23 (45.1)	28 (42.4)	5 (16.1)	6 (14.6)
<18	11 (73.3)	34 (66.7)	45 (68.2)	5 (16.1)	8 (19.5)
≥18	4 (26.7)	17 (33.3)	21 (31.8)	26 (83.9)	33 (80.5)
Lipodystrophy Type, n (%)					
Acquired	7 (46.7)	14 (27.5)	21 (31.8)	4 (12.9)	6 (14.6)
Congenital/Familial	8 (53.3)	37 (72.5)	45 (68.2)	27 (87.1)	35 (85.4)
Fasting Leptin (ng/mL), n	15	49	64	31	41
Mean (SD)	1.0 (0.74)	1.4 (1.03)	1.3 (0.98)	6.7 (3.70)	6.4 (3.52)
Median	1.0	1.1	1.0	5.9	5.9
Range	0.3, 3.3	0.2, 5.3	0.2, 5.3	1.6, 16.9	1.0, 16.9
Weight Category (kg), n					
≤40 kg	4 (26.7)	14 (27.5)	18 (27.3)	0	1 (2.4)
>40 kg	11 (73.3)	37 (72.5)	48 (72.7)	31 (100.0)	40 (97.6)
BMI (kg/m²), n	15	49	64	31	41
Mean (SD)	20.9 (3.90)	20.6 (3.45)	20.7 (3.53)	25.5 (3.82)	25.8 (4.09)
Median	20.0	20.6	20.5	25.1	25.3
Range	14.0, 26.9	14.1, 29.5	14.0, 29.5	18.6, 33.3	17.7, 33.3

^a PL-subgruppe: pasienter med triglyserider ≥ 5,65 mmol/l og/eller HbA1c ≥ 6,5 % ved baseline.

Tabell 6 Metabolske pasientkarakteristika ved baseline i NIH 991265/20010769-studien. Kilde: (7).

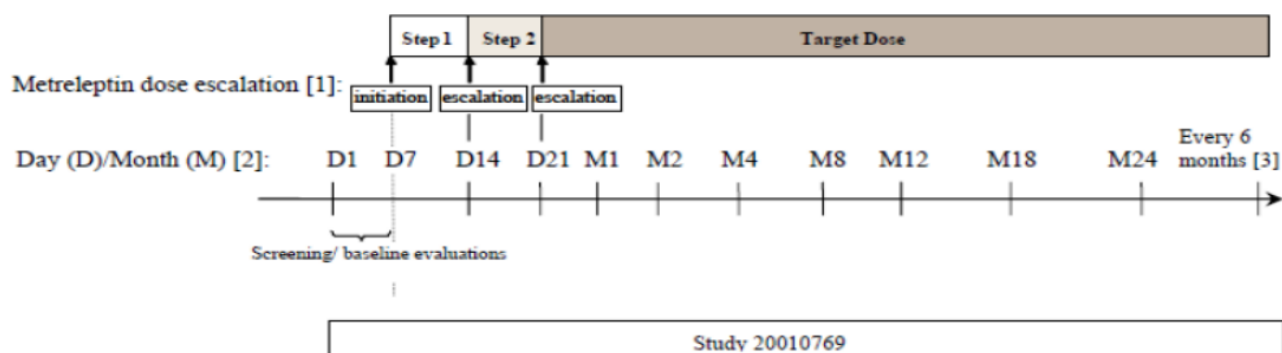
BASELINE LABORATORY VALUES:	GENERALISED LIPODYSTROPHY			PARTIAL LIPODYSTROPHY	
	MALES (N=15)	FEMALES (N=51)	OVERALL (N=66)	PL SUBGROUP ^a (N=31)	OVERALL (N=41)
HbA1c (%), n	15	49	64	31	41
Mean (SD)	8.1 (2.52)	8.8 (2.25)	8.6 (2.32)	8.8 (1.88)	8.0 (2.15)
Median	8.4	8.7	8.7	8.6	7.8
Min, Max	4.5, 13.0	4.5, 13.7	4.5, 13.7	5.7, 13.3	4.6, 13.3
HbA1c (%), n (%)					
<6.5	6 (40.0)	9 (17.6)	15 (22.7)	2 (6.5)	12 (29.3)
≥6.5	9 (60.0)	40 (78.4)	49 (74.2)	29 (93.5)	29 (70.7)
≥7.0	9 (60.0)	40 (78.4)	49 (74.2)	26 (83.9)	26 (63.4)
≥8.0	9 (60.0)	33 (64.7)	42 (63.6)	19 (61.3)	19 (46.3)
Fasting TG (mmol/L), n	15	48	63	31	41
Mean (SD)	4.8 (6.18)	17.6 (28.16)	14.5 (25.29)	14.8 (25.72)	12.0 (22.85)
Median	2.5	5.5	4.6	5.5	4.1
Min, Max	1.1, 25.3	0.6, 143.3	0.6, 143.3	1.2, 109.5	1.1, 109.5
Fasting TG, n (%)					
<2.26 mmol/L	6 (40.0)	7 (13.7)	13 (19.7)	4 (12.9)	7 (17.1)
≥2.26 mmol/L	9 (60.0)	41 (80.4)	50 (75.8)	27 (87.1)	34 (82.9)
≥2.26 to <5.65 mmol/L	6 (40.0)	18 (35.5)	24 (36.4)	12 (38.7)	19 (46.3)
≥5.65 mmol/L	3 (20.0)	23 (45.1)	26 (39.4)	15 (48.4)	15 (36.6)
Composite HbA1c and/or TG, n (%)					
HbA1c <6.5% and					
TG <2.26 mmol/L	4 (26.7)	2 (3.9)	6 (9.1)	0	3 (7.3)
TG ≥2.26 mmol/L	2 (13.3)	7 (13.7)	9 (13.6)	2 (6.5)	9 (22.0)
TG <5.65 mmol/L	5 (33.3)	8 (15.7)	13 (19.7)	0	10 (24.4)
TG ≥5.65 mmol/L	1 (6.7)	1 (2.0)	2 (3.0)	2 (6.5)	2 (4.9)
HbA1c ≥6.5% and					
TG <2.26 mmol/L	2 (13.3)	5 (9.8)	7 (10.6)	4 (12.9)	4 (9.8)
TG ≥2.26 mmol/L	7 (46.7)	34 (66.7)	41 (62.1)	25 (80.6)	25 (61.0)
TG <5.65 mmol/L	7 (46.7)	17 (33.3)	24 (36.4)	16 (51.6)	16 (39.0)
TG ≥5.65 mmol/L	2 (13.3)	22 (43.1)	24 (36.4)	13 (41.9)	13 (31.7)
HbA1c ≥6.5% and/or					
TG ≥2.26 mmol/L	11 (73.3)	47 (92.2)	58 (87.9)	31 (100.0)	38 (92.7)
TG ≥5.65 mmol/L	10 (66.7)	41 (80.4)	51 (77.3)	31 (100.0)	31 (75.6)

^a PL-subgruppe: pasienter med triglyserider ≥ 5,65 mmol/l og/eller HbA1c ≥ 6,5 % ved baseline.



[1] Metreleptin target dose for each patient was achieved via a 2-step dose escalation.

[2] Following the first dose on Day 7, patients were observed as inpatients for at least 48 hours. Patients were not required to visit the site on Day 22.



[1] Metreleptin target dose for each patient was initially achieved via a 2-step dose escalation. As knowledge was gained, patients who initiated later started at higher doses and required minimal to no dose escalation.

[2] Following the first dose on Day 7, patients were observed as inpatients for at least 48 hours. Patients were not required to visit the site on Day 14 or Day 21.

Figur 1 Studiedesign NIH 991265/20010769. Kilde: (7).

Resultater

- **Generalisert LD**

Median varighet av metreleptinbehandlingen var 4,2 år (intervall: 3,4 måneder – 13,8 år). Vektet gjennomsnittlig døgndose (dvs. gjennomsnittlig dose når behandlingsvarigheten ved forskjellige doser var tatt i betraktning) for de 48 pasientene med en kroppsvekt ved baseline på over 40 kg, var 2,6 mg for menn/gutter og 5,2 mg for kvinner/jenter i løpet av første behandlingsår, og 3,7 mg for menn/gutter og 6,5 mg for kvinner/jenter over hele studieperioden. For de 18 pasientene med en kroppsvekt ved baseline som var 40 kg eller mindre, var den vektete gjennomsnittlige døgndosen 2,0 mg for menn/gutter og 2,3 mg for kvinner/jenter i løpet av første behandlingsår, og 2,5 mg for menn/gutter og 3,2 mg for kvinner/jenter over hele studieperioden (3). Resultater ved måned 12 for primære utfallsmål vises i tabellen under. Et sammendrag av effektdata for primære- og sekundære utfallsmål vises i Appendiks 1.

Tabell 7 Resultater ved måned 12 for primære utfall i NIH 991265/20010769-studien for evaluerbare pasienter med generalisert LD som ble behandlet med metreleptin. Kilde: (3).

Parameter	n	Baseline	Endring fra baseline ved måned 12
HbA1c (%)	59		
Gjennomsnitt (SD)		8,6 (2,33)	-2,2 (2,15)
P			< 0,001
Fastende TG (mmol/l)	58		
Gjennomsnitt (SD)		14,7 (25,6)	-32,1 % (71,28)
P			0,001

SD = standardavvik

- **Subgruppe med partiell LD**

En subgruppe av pasienter med partiell LD, med triglyserider $\geq 5,65$ mmol/l og/eller HbA1c $\geq 6,5$ % ved baseline (PL-subgruppe), ble analysert. Median varighet av metreleptinbehandlingen var 2,4 år (intervall: 6,7 måneder – 14,0 år). Vektet gjennomsnittlig døgndose for alle 31 pasienter med en kroppsvekt ved baseline på over 40 kg, var 7,0 mg i løpet av første behandlingsår og 8,4 mg over hele studieperioden (3). Resultater ved måned 12 for primære utfallsmål vises i Tabell 8. Et sammendrag av effektdata for primære- og sekundære utfallsmål vises i Appendiks 1. Studieresultater for primære utfall for hele partiell LD-gruppen er også presentert i Appendiks 1 Sammendrag av effektdata NIH 991265/20010769-studien.

Tabell 8 Resultater ved måned 12 for primære utfall i NIH 991265/20010769-studien for evaluerbare pasienter i subgruppen med partiell LD som ble behandlet med metreleptin. Kilde: (3).

Parameter	n	Baseline	Endring fra baseline ved måned 12
HbA1c (%)	27		
Gjennomsnitt (SD)		8,8 (1,91)	-0,9 (1,23)
P			< 0,001
Fastende triglyserider (mmol/l)	27		
Gjennomsnitt (SD)		15,7 (26,42)	-37,4 % (30,81)
P			< 0,001

SD = standardavvik

Ifølge EMA var det en klar effekt av metreleptin på HbA1c og triglyseridnivåer, ved måned 12 i forhold til baseline, hos pasienter med generalisert og partiell LD (7). Av flere grunner konkluderte EMA med at bruk av metreleptin hos pasienter med partiell LD ikke bør være avhengig av TG- og HbA1c-baselinenivå (7). Godkjent indikasjonordlyd inkluderer derfor alle pasienter med partiell LD der standardbehandlinger har mislyktes i å oppnå adekvat metabolsk kontroll.

2.1.2 GL/PL Natural History-studien

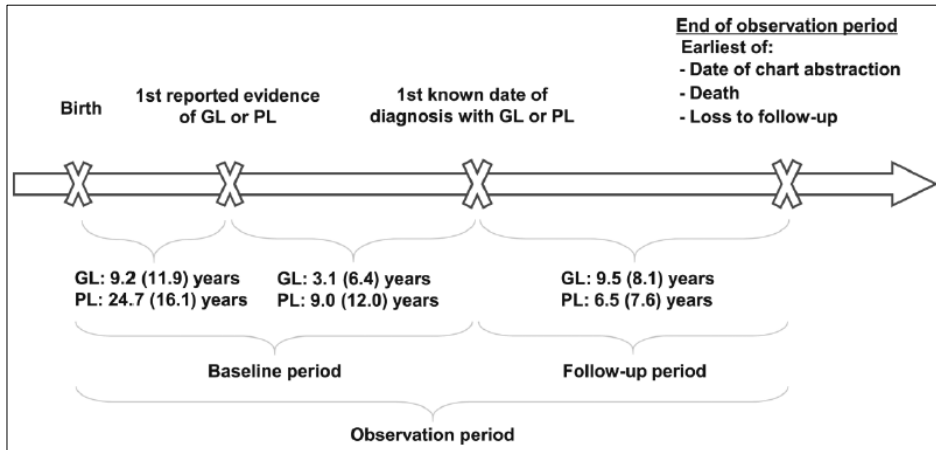
GL/PL Natural History-studien er en internasjonal retrospektiv observasjonsstudie hos 230 pasienter med medfødt eller ervervet generalisert LD eller familiær eller ervervet partiell LD som ikke har fått behandling med leptin (8). I studien ble det samlet inn retrospektive effektdata fra pasientjournaler til pasienter som hadde fått sin diagnose før januar 2015. Pasienter i GL/PL Natural History-studien ble behandlet med BSC alene. Ingen primære utfallsmål ble rapportert for denne studien. Viktige sekundære utfallsmål er livstidsprevalens av diabetes/insulinresistens og utvalgte organabnormaliteter; og tid til diabetes/insulinresistens, første organabnormalitet, sykdomsprogresjon eller død. Baseline pasientkarakteristika er presentert i tabellen under, og studiedesignet er illustrert i Figur 2.

Tabell 9 Baseline pasientkarakteristika i GL/PL Natural History-studien. Kilde: (8).

	Overall (N = 230)	GL (n = 81)	PL (n = 149)
Age at first symptoms in y, mean (SD)	19.2 (16.5)	9.2 (11.9)	24.7 (16.1)
Age at initial diagnosis in y, mean (SD)	26.2 (18.4)	12.3 (13.7)	33.7 (16.1)
Age at first visit to treatment center in y, mean (SD)	28.7 (18.2)	16.1 (13.9)	35.6 (16.6)
Years from first symptoms to diagnosis, mean (SD)	6.9 (10.8)	3.1 (6.4)	9.0 (12.0)
Duration of follow-up period in y, mean (SD)	7.6 (7.9)	9.5 (8.1)	6.5 (7.6)
Males, n (%)	70 (30.4)	33 (40.7)	37 (24.8)
Race/ethnicity, ^a n (%)			
Caucasian/white	166 (72.2)	46 (56.8)	120 (80.5)
African descent/black	17 (7.4)	14 (17.3)	3 (2.0)
Hispanic/Latino	11 (4.8)	2 (2.5)	9 (6.0)
Other	21 (9.1)	16 (19.7)	5 (3.4)
Unknown	16 (7.0)	3 (3.7)	13 (8.7)
Country of residence, n (%)			
Brazil	52 (22.6)	25 (30.9)	27 (18.1)
Turkey	80 (34.8)	32 (39.5)	48 (32.2)
United States	93 (40.4)	22 (27.2)	71 (47.7)
Other ^b	5 (2.2)	2 (2.5)	3 (2.0)
Treatment center, n (%)			
National Institutes of Health (United States)	66 (28.7)	23 (28.4)	43 (28.9)
University of Michigan (United States)	32 (13.9)	1 (1.2)	31 (20.8)
Dokuz Eylül University (Turkey)	80 (34.8)	32 (39.5)	48 (32.2)
Federal University of Ceará (Brazil)	23 (10.0)	19 (23.5)	4 (2.7)
Universidade de São Paulo (Brazil)	29 (12.6)	6 (7.4)	23 (15.4)
Type of lipodystrophy, n (%)			
AGL	7 (3.0)	7 (8.6)	—
APL	28 (12.2)	—	28 (18.8)
CGL	72 (31.3)	72 (88.9)	—
FPLD	121 (52.6)	—	121 (81.2)
Generalized progeroid lipodystrophy	2 (0.9)	2 (2.5)	—

^aOne patient in the United States was marked as "Caucasian" and "Other." Because of this, the sum of patient counts for the race/ethnicity categories may exceed the total number of patients.

^bOther countries included Argentina, Bahamas, Greece, Israel, and the United Kingdom.



Figur 2 Studiedesign GL/PL Natural History. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Resultater

Livstidsprevalens av diabetes/insulinresistens og utvalgte organabnormaliteter er presentert i tabellen under.

Tabell 10 Livstidsprevalens av diabetes/insulinresistens og utvalgte organabnormaliteter i GL/PL Natural History-studien. Kilde: (8).

	Overall (N = 230)		GL (n = 81)			PL (n = 149)		
	n	Percent	n	Percent	Adjusted Percentage ^a	n	Percent	Adjusted Percentage ^a
Diabetes and/or IR	134	58.3	47	58.0	75.7	87	58.4	51.8
One or more elevated laboratory values	209	90.9	75	92.6	96.5	134	89.9	85.5
Tg >150 mg/dL	190	82.6	66	81.5	86.5	124	83.2	77.2
Tg >500 mg/dL	93	40.4	41	50.6	63.4	52	34.9	32.1
HbA _{1c} >5.7%	143	62.2	43	53.1	60.6	100	67.1	59.6
HbA _{1c} >6.5%	114	49.6	35	43.2	54.1	79	53.0	45.6
HbA _{1c} >8.5%	78	33.9	28	34.6	41.6	50	33.6	28.2
ALT >35 U/L	140	60.9	60	74.1	74.3	80	53.7	52.5
ALT >55 U/L	88	38.3	43	53.1	47.1	45	30.2	30.0
AST >35 U/L	112	48.7	50	61.7	58.5	62	41.6	42.3
AST >48 U/L	73	31.7	33	40.7	35.5	40	26.8	28.5
One or more organ abnormalities	182	79.1	74	91.4	93.8	108	72.5	66.1
Liver abnormalities	165	71.7	71	87.7	88.6	94	63.1	59.1
Hepatic steatosis ^d	142	61.7	55	67.9	74.9	87	58.4	54.6
Hepatomegaly ^c	99	43.0	57	70.4	70.6	42	28.2	28.0
Cirrhosis	8	3.5	5	6.2	5.9	3	2.0	1.5
Kidney abnormalities	93	40.4	44	54.3	67.5	49	32.9	28.3
Nephropathy ^d	74	32.2	36	44.4	59.7	38	25.5	22.0
Chronic renal failure ^e	10	4.3	5	6.2	11.4	5	3.4	3.4
ESRD	8	3.5	5	6.2	11.4	3	2.0	2.5
Transplant	1	0.4	1	1.2	2.4	0	0	0
Other ^f	28	12.2	17	21.0	13.9	11	7.4	5.8
Heart abnormalities	70	30.4	28	34.6	51.3	42	28.2	21.8
Coronary artery disease ^g	22	9.6	6	7.4	20.9	16	10.7	8.1
Cardiac arrhythmia ^h	17	7.4	4	4.9	15.6	13	8.7	6.7
Cardiomyopathy ⁱ	15	6.5	13	16.0	15.9	2	1.3	1.0
Heart failure	9	3.9	0	0	0	9	6.0	4.6
Transplant	1	0.4	0	0	0	1	0.7	0.5
Other ^f	27	11.7	10	12.3	12.4	17	11.4	9.4
Pancreatitis	30	13.0	8	9.9	11.3	22	14.8	11.9

2.1.3 Studier som pågår

Pågående studier som er relevante for denne metodevurderingen er beskrevet i tabellen under.

Tabell 11 Pågående studier som er relevante for metodevurderingen. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Studienavn	Populasjon	Intervensjon	Mål
QuaLip	Pasienter med medfødt generalisert LD eller familiær eller ervervet partiell LD som ikke har fått behandling med metreleptin (N = 67)	BSC alene	Å utforske pasienters opplevelse av LD, inkludert den subjektive byrden av sykdommen, og hvordan den endres over tid
Addenbrooke's Hospital data collection	Pasienter med medfødt eller ervervet generalisert LD eller familiær eller ervervet partiell LD	Metreleptin	Å samle inn data på metabolske utfall og langsiktige komplikasjoner ved baseline og hvert år etter det

ECLIP LD Disease Registry (13)	Pasienter med medfødt eller ervervet generalisert LD eller familiær eller ervervet partiell LD	Metreleptin og BSC	Registeret tar sikte på å gi grunnlag for et forbedret prevalensestimert og klinisk LD-forskning (f.eks. forskning på det naturlige sykdomsforløpet, behandlingsstrategier og utfall)
--------------------------------	--	--------------------	---

2.1.4 Oppsummering av NICE sin vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Studieresultater

NICE oppsummerer at studier av metreleptin uten kontrollarm viste forbedringer i metabolske parametere ved måned 12 i forhold til baseline hos pasienter med generalisert LD, og hos en subgruppe av pasienter med partiell LD som hadde lignende metabolske forstyrrelser som pasienter med generalisert LD (dvs. triglyserider $\geq 5,65$ mmol/l og/eller HbA1c $\geq 6,5$ % ved baseline):

- I NIH 991265/20010769-studien var gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline til måned 12 på -2,2 % ($p < 0,001$; 95 % KI: -2,7 til -1,6) for pasienter med generalisert LD, og på -0,9 % ($p < 0,001$; 95 % KI: -1,4 til -0,4) for pasienter i PL-subgruppen.
- I NIH 991265/20010769-studien var gjennomsnittlig prosentvis endring i fastende serum-TG fra baseline til måned 12 på -32,1 % ($p = 0,001$; 95 % KI: -51,0 til -13,2) for pasienter med generalisert LD, og på -37,4 % ($p < 0,001$; 95 % KI: -46,9 til -25,2) for pasienter i PL-subgruppen (ekskludert 1 utligger med dårlig etterlevelse av behandlingen).
- «Mixed model repeated measures» (MMRM) analyser fra NIH 991265/20010769-studien antyder at behandlingseffektene på HbA1c og fastende serum-TG vedvarer til måned 36 (se Appendiks 1 Sammendrag av effektdata NIH 991265/20010769-studien).
- Det var evidens for forbedret nyre- og leverfunksjon ved måned 12 hos pasienter som ble behandlet med metreleptin.
- Andelen pasienter som opplevde behandlingsinduserte bivirkninger (TEAE) i de kliniske studiene var høy, men basert på innspill fra kliniske eksperter ble bivirkningsprofilen vurdert å være akseptabel.
- Kliniske eksperter har bekreftet at studiepopulasjonene var representative for den aktuelle pasientpopulasjonen i klinisk praksis i UK.

Ytterligere effektdata av metreleptin fra et «Early Access Program» ved Addenbrooke's Hospital i England som ble tilgjengelig i løpet av metodevurderingsprosessen antyder også at metreleptin fører til forbedringer i metabolske parametere hos pasienter med generalisert og partiell LD (N = 31):

- Gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline til måned 36 var på -1,2 % og -1,6 % for henholdsvis pasienter med generalisert og partiell LD.
- Gjennomsnittlig prosentvis endring i fastende serum-TG fra baseline til måned 36 var på -23,9 % og -19,9 % for henholdsvis pasienter med generalisert og partiell LD.

Data ble samlet inn retrospektivt. Statistisk signifikans ble ikke rapportert.

Svakheter

NICE vurderer følgende som de største utfordringene knyttet til klinisk dokumentasjon:

- Valgte utfallsmål
- Studiedesign

- Mangel på dokumentasjon på den langsiktige behandlingseffekten av metreleptin.

Valgte utfallsmål

Typen behandlingseffekter som er rapportert anses som en stor svakhet. Det fokuseres primært på endringer i surrogatendepunkter (intermediære endepunkter) som HbA1c, triglyserider og leverenzymmer. Innsendt dokumentasjon inneholder svært lite informasjon om eventuelle effekter av behandling med metreleptin på symptomer som opplevd av pasienter (pasientrapporterte utfallsmål), klinisk relevante utfallsmål (f.eks. hyperfagi og organskader, bortsett fra pankreatitt) og sykdomsprogresjon.

Studiedesign

Muligheten til å tolke effektresultater fra disse studiene er begrenset av at studiene var enarmede (uten kontrollarm). Det forblir uklart i hvilken grad observerte effekter kan tilskrives metreleptin, og informasjon om relativ langtidseffekt er avhengig av at det gjøres indirekte sammenligninger av studier. Generelt er det utfordrende å skulle gjøre indirekte sammenligninger av effekten av behandling gitt i ulike studier, ettersom pasientene da ikke vil være inkludert og stratifisert på bakgrunn av lignende prognostiske karakteristika, og det vil være vanskelig å kontrollere i tilstrekkelig grad for disse i etterkant av studiene. Indirekte sammenligninger av behandlinger gir mye svakere evidens enn ved direkte sammenlignende randomiserte studier.

Langsiktig behandlingseffekt

Det mangler dokumentasjon på den langsiktige behandlingseffekten av metreleptin. Data fra Early Access Programmet ved Addenbrooke's Hospital viste vedvarende reduksjon i HbA1c og triglyserider ved 36-måneders follow-up, men ingen konklusjoner om effekten kunne trekkes. Det var flere grunner til dette:

- Da Early Access Programmet ble opprettet i 2005 var det ingen forhåndsdefinert protokoll for datainnsamling, så eneste tilgjengelige data var fra en retrospektiv gjennomgang av pasientjournaler.
- Kriteriene for oppstart av behandling som brukes i dag ble ikke brukt da Programmet ble satt opp. Dette har ført til at ikke alle pasienter med partiell LD i Programmet hadde dårlig nok metabolsk status ved baseline i henhold til dagens kriterier.
- Programmets utvalgsstørrelse (N = 31) var lite, og det var svært få data tilgjengelig om metreleptins effekt hos pasienter med generalisert LD.

Resultatene tyder på at behandling med metreleptin fører til vedvarende forbedringer i metabolske parametere ved 36-måneders follow-up. Kunnskapen om metreleptins relative behandlingseffekt over tid sammenlignet med BSC ble derimot ikke styrket eller forbedret av resultatene fra Early Access Programmet. Resultatene fra Early Access Programmet er ikke tilstrekkelig for å kunne redusere usikkerhetene knyttet til den kliniske evidensen.

2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNING AV METRELEPTIN OG BSC

I fravær av direkte sammenlignende effektdata mellom metreleptin i tillegg til BSC og BSC alene, gjennomførte Amryt Pharmaceuticals indirekte sammenligninger (ITC) basert på kliniske evidens fra et systematisk litteratursøk, siste gang oppdatert 16. oktober 2019, og et søk etter upubliserte data. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert og gjort rede for.

Det estimeres en gjennomsnittlig behandlingseffekt (ATE) av metreleptin med BSC sammenlignet med BSC alene hos pasienter med generalisert og partiell LD. To enkeltarmstudier ble inkludert: NIH 991265/20010769-studien og GL/PL Natural History-studien. Utfallsmålene som ble valgt er: endring fra baseline i HbA1c, triglyserider og leverenzymnivåer (alanin aminotransferase [ALT] og aspartat aminotransferase [AST]), insidens av akutt pankreatitt, og dødelighet uansett årsak («all cause mortality»). Disse utfallsmålene ble inkludert fordi de var de eneste som ble konsekvent målt og rapportert i begge studier. De ble også ansett som klinisk relevante av kliniske eksperter.

ITC av metreleptin og BSC ble gjennomført basert på tre metoder:

- 1) invers sannsynlighetsvekting (IPW)
- 2) multipl regresjonsanalyse
- 3) (parametrisk) naiv sammenligning (direkte sammenligning uten noen justeringer).

IPW-metoden anvendes i Amryt Pharmaceuticals base caseanalyse. Metode 1) og 2) er ifølge Amryt Pharmaceuticals valgt ut basert på en algoritme om anbefalte analysemetoder for individuelle pasientdata fra ikke-komparative studier som beskrevet i NICE DSU Technical Support Document 17 (14). Amryt Pharmaceuticals mener at en vurdering av normalitet³ ga noe bevis for å foretrekke IPW fremfor multipl regresjonsanalyse. De mente videre at pasienter i GL/PL Natural History-studien generelt sett hadde en mindre alvorlig sykdom enn pasienter i NIH 991265/20010769-studien, noe som vil føre til at en naiv sammenligning vil resultere i upålitelige resultater.

Som svar på avklarings spørsmål NICE hadde til Amryt Pharmaceuticals, ble det levert ITC basert på to ytterligere metoder:

- 4) (ikke-parametrisk) naiv sammenligning
- 5) IPW + RA («regression adjustment»).

Metodikk og forutsetninger for ITC er beskrevet i detalj av NICE. Vi henviser til deres dokumenter (5).

Resultater

ITC-resultater (med IPW-metoden) er vist i tabellene under. Metreleptin med BSC førte til en signifikant reduksjon i HbA1c fra baseline til måned 12 på 1,52 % sammenlignet med BSC alene ($p < 0,001$). Metreleptin med BSC resulterte også i signifikante endringer i triglyserider, leverenzymmer (ALT og AST) og oddsen for en pankreatittepisode fra baseline til måned 12 i favør av metreleptin med BSC. Hasardraten for dødelighet uansett årsak for metreleptin med BSC sammenlignet med BSC alene ble estimert til å være 1,38 ($p = 0,42$; 95 % KI: 1,88 – 20,37).

Det henvises til Appendiks 2 ITC-resultater ved forskjellige metoder for en oversikt av ITC-resultater for alle metoder.

³ R² (R-Squared) og Quantile-Quantile-plotts ble brukt til å vurdere normalitet for hver av regresjonsanalysene.

Tabell 12 ITC-resultater (med IPW-metoden) for gjennomsnittlig faktisk prosentvis endring i HbA1c fra baseline til måned 12. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	Coefficient (mean actual HbA1c, %)	Robust standard error (%)	95% CI (%)	p-value
ATE of metreleptin w / wo SC versus SC	-1.52	0.38	-2.28; -0.77	<0.001*
Abbreviations: ATE, Average treatment effect; CI, Confidence interval; SC, Supportive care; w / wo, With or without				
*denotes significance at the p<0.05 level				

Tabell 13 ITC-resultater (med IPW-metoden) for gjennomsnittlig endring i triglyserider i mg/dl og mmol/l fra baseline til måned 12. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	Coefficient (triglycerides, mg/dL) [mmol/L]	Robust standard error, mg/dL [mmol/L]	95% CI, mg/dL [mmol/L]	p-value
ATE of metreleptin w / wo SC versus SC	-915.30 [10.34]	225.95 [2.55]	-1358.15; -472.44 15.35; 5.34	<0.001*
Abbreviations: ATE, Average treatment effect; CI, Confidence interval; IPW, SC, Supportive care; w / wo, With or without				
*denotes significance at the P<0.05 level				

Tabell 14 ITC-resultater (med IPW-metoden) for gjennomsnittlig endring i ALT i u/l (units per liter) fra baseline til måned 12. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	Coefficient (ALT, U/L)	Standard error	95% CI	p-value
ATE of metreleptin w / wo SC versus SC	-44.13	11.06	-65.81; -22.46	<0.001*
Abbreviations: ATE, Average treatment effect; CI, Confidence interval; SC, Supportive care; w / wo, With or without				
*denotes significance at the P<0.05 level				

Tabell 15 ITC-resultater (med IPW-metoden) for gjennomsnittlig endring i AST i u/l (units per liter) fra baseline til måned 12. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	Coefficient (AST, U/L)	Robust standard error (U/L)	95% CI (U/L)	p-value
ATE of metreleptin w / wo SC versus SC	-27.79	6.93	-41.38; -14.20	<0.001*
Abbreviations: ATE, Average treatment effect; CI, Confidence interval; SC, Supportive care; w / wo, With or without				
*denotes significance at the P<0.05 level				

Tabell 16 ITC-resultater (med IPW-metoden) for insidens av pankreatitt. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	Coefficient	OR	Robust standard error	95% CI of OR	p-value
ATE of metreleptin w / wo SC versus SC	-0.067	0.94	0.026	0.89; 0.98	0.01*
Abbreviations: OR, odds ratio; ATE, Average treatment effect; CI, Confidence interval; SC, Supportive care; w / wo, With or without					
*denotes significance at the P<0.05 level					

Tabell 17 ITC-resultater (med IPW-metoden) for dødelighet uansett årsak («all cause mortality»). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	Coefficient	HR	Robust standard error of HR	95% CI of HR	p-value
ATE of metreleptin w / wo SC versus SC	0.32	1.38	0.40	1.88; 20.37	0.42
Abbreviations: HR, hazard ratio; ATE, Average treatment effect; CI, Confidence interval; SC, Supportive care; w / wo, With or without					

2.3 OPPSUMMERING AV NICE SIN VURDERING AV DE INDIREKTE SAMMENLIGNINGER (ITC)

ITC resultater

Resultater (med IPW-metoden) viser en fordel for metreleptin sammenlignet med BSC for alle utfallsmål, bortsett fra dødelighet. Overlevelse så ut til å være dårligere hos metreleptin pasienter enn hos pasienter behandlet med bare BSC, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Resultatene var konsistente når andre metoder for justering (multipel regresjonsanalyse og IPW + RA) ble brukt. ERG anser det som en styrke at Amryt Pharmaceuticals har brukt de beste tilgjengelige dataene for både metreleptin og BSC i form av henholdsvis NIH 991265/20010769-studien og GL/PL Natural History-studien til å utføre en indirekte sammenligning. En annen styrke er at en rekke anbefalte metoder for justering har blitt brukt for å teste robustheten til hver av disse metodene. ERG påpeker imidlertid en rekke svakheter.

Svakheter knyttet til ITC

Ulikheten i baseline pasientkarakteristika mellom NIH 991265/20010769-studien og GL/PL Natural History-studien indikerte tydelig behovet for å justere for konfunderende faktorer. Amryt Pharmaceuticals har prøvd å redusere problemet med manglende sammenlignbarhet mellom disse studiene, men deres justerte ITC er fortsatt begrenset av at de er avhengig av surrogatendepunkter (intermediære endepunkter), selv om akutt pankreatitt og dødelighet uansett årsak var inkludert.

Vi har heller ingen informasjon om langtidseffekten av metreleptinbehandling på viktige kliniske utfallsmål som organskader i lever, hjerte og nyrer. Den indirekte sammenligningen estimerte bare effekten av metreleptin (på surrogatendepunkter) i en periode som ikke er lenger enn 12 måneder.

ERG påpeker også at det er forskjeller i effekt av metreleptin (spesielt for endringer i TG-nivå) mellom Early Access Programmet og NIH 991265/20010769-studien, og at estimatet fra Early Access Programmet er nærmere estimatet fra GL/PL Natural History-studien. I Early Access Programmet hadde pasienter med generalisert LD en endring i triglyserider på -3,5 mmol/l ved 12 måneder i forhold til baseline, sammenlignet med en endring på -10,54 mmol/l i NIH 991265/20010769-studien, og en endring på -4,43 mmol/l i GL/PL Natural History-studien (5). Endringen i HbA1c ved 12 måneder var også lavere i Early Access Programmet enn i NIH 991265/20010769-studien (for pasienter med generalisert LD). Gitt disse forskjellene, og at pasienter i Early Access Programmet kommer fra UK, mente ERG at Early Access Programmet burde brukes i ITC i stedet for NIH 991265/20010769-studien. Amryt Pharmaceuticals og kliniske eksperter ERG har konsultert mente, derimot, at det ville vært bedre å legge NIH 991265/20010769-studien til grunn. De ga flere begrunnelser:

- Ifølge Amryt Pharmaceuticals hadde Early Access Programmet en mye mindre utvalgsstørrelse (N = 31), og Programmet ble opprettet for over 10 år siden. Inklusjonskriteriene har utviklet seg på linje med den økende evidensbasen for LD.
- Kliniske eksperter fremhevet at ikke alle pasienter i Programmet hadde dårlig nok metabolsk status ved baseline i henhold til dagens kriterier. Programmet var heller ikke en klinisk studie, men var basert på «compassionate use» i stedet for formelle kliniske kriterier.
- En av de kliniske ekspertene som var involvert i Early Access Programmet forklarte at nylige resultater blir mer og mer i tråd med resultatene fra NIH 991265/20010769-studien. Dette er på grunn av nye kliniske inklusjonskriterier.

ERG har videre uttrykt bekymringer over justeringen for kovariater i ITC. Det ble justert for 3 kovariater i ITC: kjønn, alder ved baseline og LD type. ERG mente at dette var få kovariater, og var bekymret for at viktige prognostiske kovariater som HbA1c og TG-nivå ved baseline ikke ble kontrollert for i analysen. Amryt Pharmaceuticals hevdet at disse ikke var konfunderende faktorer fordi de ikke var relatert til eksponeringsvariabelen, men bare til utfallsvariablene. Amryt Pharmaceuticals har også utforsket bruk av flere kovariater i en sensitivitetanalyse, men sier at analysen ikke var gjennomførbar på grunn av liten utvalgsstørrelse, en høy andel av manglende data, og det store antallet potensielle kovariater. De la til at tilnærmingen deres ble drevet av klinisk innspill og statistiske prinsipper.

ERG påpeker at tester for kovariatbalanse, ved IPW-metoden, viste en varierende grad av suksess, men at det kan være rimelig å konkludere med at ITC-resultatene er robuste, gitt alle forskjellige metoder for justering som er anvendt og mangelen på en tydelig endring i forhold til den naive sammenligningen. Det skal også bemerkes at ITC var basert på data fra alle pasienter med partiell LD fra NIH 991265/20010769-studien. Grunnen til dette er at det ikke var mulig å utføre subgruppeanalyser i ITC på grunn av begrensninger på utvalgsstørrelse. PL-subgruppen opplevde en bedre behandlingseffekt av metreleptin enn hele PL-gruppen, så ITC-resultatene er sannsynligvis konservative. Amryt Pharmaceuticals forklarer at det er PL-subgruppen som sannsynligvis er mest i samsvar med godkjent indikasjon siden behandling er indisert hos pasienter som har mislyktes i å oppnå adekvat metabolsk kontroll.

Komiteen påpekte begrensningene av Amryt Pharmaceuticals ITC. Imidlertid anerkjente de utfordringene knyttet til å skaffe data om svært sjeldne sykdommer. De konkluderte med at de, til tross for begrensningene, stort sett var fornøyd med Amryt Pharmaceuticals metoder for den indirekte sammenligningen.

3 ØKONOMISK ANALYSE

Den helseøkonomiske analysen er en kostnad-per-QALY-analyse (CUA), hvor metreleptin i kombinasjon med BSC sammenlignes med BSC alene. Legemiddelverket har fått tilsendt samme modell som er vurdert av NICE, med de endringene som ble gjort av NICE. Analysen er designet og tilrettelagt for britiske forhold, og er ikke tilpasset norske forhold.

3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

3.1.1 Modellbeskrivelse

Modellen er en modell av typen «individual patient level model». Den består av seks Markov-undermodeller («submodels») som simulerer sykdomsprogresjon i forskjellige organsystemer som er påvirket av LD. Disse er: leveren, bukspyttkjertelen, det kardiovaskulære systemet, nyrene, retinopati og nevropati. Pasienten oppholder seg samtidig i én av helsetilstandene i hver av de seks Markov-modellene. Når pasienten dør, fjernes pasienten fra alle seks modeller og forflytter seg til helsetilstanden død. Helsetilstandene i de ulike modellene er basert på innspill fra kliniske eksperter, litteraturen og tidligere metodevurderinger.

I den helseøkonomiske modellen brukes HbA1c-, TG- og leverenzymnivåer som surrogatendepunkter da endringer i disse utfallsmålene ble brukt til å beregne langsiktige overgangssannsynligheter mellom helsetilstander i modellen. HbA1c- og leverenzymnivåer anvendes i henholdsvis 4 og 1 av totalt 6 Markov-undermodeller (leverenzymnivåer anvendes i en scenarionalyse). TG-nivå blir brukt i den siste modellen (bukspyttkjertel-modellen) ved hjelp av odds ratioer.

CUA-en er beskrevet i mer detalj i NICE sine dokumenter (5).

3.1.2 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv. Til analyseperioden (tidshorisonten) brukes det et livstidsperspektiv. Kostnader og nytte diskonteres med 3,5 % årlig.

- **Legemiddelverkets vurdering**

NICE utfører i hovedsak sine helseøkonomiske analyser med samme perspektiv som Legemiddelverket, dvs. i et utvidet helsetjenesteperspektiv som inkluderer relevante kostnader i henhold til Prioriteringsmeldingen. Bruk av et livstidsperspektiv er også i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Diskonteringsraten på 3,5 % per år i modellen er ikke i henhold til våre retningslinjer. Ifølge våre retningslinjer skal diskonteringsraten være 4% per år i de første 40 årene, 3 % i år 40-74 og deretter 2 % per år fra og med år 75 (15). Legemiddelverket har testet påvirkningen av en endring i diskonteringsrate fra 3,5 % til 4 %, og dette hadde lite å si for IKER.

3.2 OPPSUMMERING AV NICE SIN VURDERING AV DEN HELSEØKONOMISKE MODELLEN

Helseøkonomisk modell og overgangssannsynligheter

Ifølge ERG er styrker ved den helseøkonomiske modellen at den, sammenlignet med tidligere innsendte modeller, har en struktur som bedre representerer sykdomsprogresjon over tid ved komplikasjoner som er knyttet til LD, og at den bruker tidligere validerte organmodeller og metabolske surrogatendepunkter til å predikere endelige utfallsmål hos pasienter med LD. Dette er i henhold til forslag fra komiteen etter en tidligere vurdering. Imidlertid bygger modellstrukturen på antagelsen om at pasienter med diabetes eller hypertriglyseridemi, som et resultat av LD, har en sykdomsprogresjon som er lik hos pasienter med diabetes eller hypertriglyseridemi som ikke har LD. ERG mener det er betydelig usikkerhet knyttet til denne antagelsen. Komiteen var enig i dette, men gitt at det er veldig krevende å få informasjon om sykdommen, konkluderte de med at modellstrukturen er hensiktsmessig og tilstrekkelig for beslutningstaking.

Amryt Pharmaceuticals har brukt kilder i litteraturen for å få tak i baseline overgangssannsynligheter for fem av seks undermodeller. Diabetes-relaterte overgangssannsynligheter ble brukt for diabetes-relaterte komplikasjoner, dvs. kardiovaskulære, nyre, nevropati og retinopati. Disse baseline overgangssannsynlighetene ble justert i henhold til den absolutte endringen i HbA1c fra baseline til måned 12 som observert i NIH 991265/20010769-studien, for å skape overgangssannsynligheter for pasienter som behandles med metreleptin. HbA1c brukes som et surrogatendepunkt i estimeringen av overgangssannsynligheter. Baseline overgangssannsynligheten for leversykdom i lever-modellen er hentet fra NICE-retningslinjen om ikke-alkoholisk fettleversykdom (NAFLD) (16). Denne overgangssannsynligheten ble justert ved hjelp av en reduksjon i risiko for metreleptin pasienter som er estimert av et Delphi-panel. I en scenarionalyse kan man bruke endringer i leverenzymmer (ALT og AST) fra ITC-en i stedet for risikoreduksjonen fra Delphi panelet. I bukspyttkjertel-modellen er baseline overgangssannsynligheten for pankreatitt hentet direkte fra GL/PL Natural History-studien. Denne ble deretter justert ved hjelp av odds ratioer fra ITC-en.

Komiteen har diskutert bruken av disse surrogatendepunktene, og har konkludert med at bruk av HbA1c for å predikere diabetesrelaterte komplikasjoner hos personer med LD er akseptabelt. Effekteresultater fra de kliniske studiene viser at metreleptin reduserer HbA1c- og TG-nivåer, og at metreleptin kan påvirke leverenzymmer, men sammenhengen mellom leverenzymmer og utviklingen av leversykdom er imidlertid usikker. Angående TG-nivå og akutt pankreatitt i bukspyttkjertel-modellen, har kliniske eksperter forklart at alvorlig hypertriglyseridemi er en viktig årsak til pankreatitt, men at det er vanskeligere å kvantifisere sammenhengen enn det er for forholdet mellom HbA1c-nivå og diabetesrelaterte komplikasjoner. Selv om modelleringen ble akseptert av komiteen, anses typen behandlingseffekter som er rapportert som en stor svakhet.

ERG påpeker at, med unntak av bukspyttkjertel-modellen, er ingen av overgangssannsynlighetene i den helseøkonomiske modellen estimert hos pasienter med LD. Vi kan derfor ikke være sikre på hvor representative disse er for pasienter med LD. ERG påpeker også at bukspyttkjertel-modellen er den eneste modellen som bruker resultater fra ITC-en som input i modellen. I de fire diabetes-relaterte modellene blir en naiv endring i forhold til baseline data fra NIH 991265/20010769-studien brukt i stedet for sammenlignende data fra ITC-en. Denne (naive) tilnærmingen begrenser troverdigheten av den estimerte behandlingseffekten av metreleptin i modellen.

ERG angir videre at forhøyede triglyseridverdier også er en kjent risikofaktor for kardiovaskulære komplikasjoner. Amryt Pharmaceuticals forklarer at de ikke justerte overgangssannsynlighetene for triglyserider i tillegg til HbA1c på grunn av mangel på data. De forklarer videre at dette ville ha ført til en underestimert av overgangssannsynligheter i tilfeller der hypertriglyseridemi øker risikoen for komplikasjoner, for eksempel ved hjerte- og karsykdommer. Komiteen mente at å bare bruke HbA1c for å justere overgangssannsynlighetene i de fire diabetes-relaterte modellene (og ikke triglyserider i tillegg), enten kan ha under- eller overestimert metreleptins behandlingseffekt på disse organkomplikasjonene. På grunn av mangel på data blir det imidlertid vanskelig å kvantifisere hvor stor innvirkning dette kan ha. ERG foretrekker å bruke endringen i leverenzymen basert på studiedata fra ITC-en for justering av overgangssannsynligheten i lever-modellen i stedet for risikoreduksjonen fra Delphi panelet. Komiteen, derimot, foretrekker å bruke innspillet fra de kliniske ekspertene i Delphi panelet, og begrunner dette med at leverenzymen er en dårlig prediktor for leversykdom. Medlemmene i komiteen var også klar over at en endring fra å bruke risikoreduksjonen fra Delphi panelet til å bruke endringen i leverenzymen fra ITC-en hadde liten innvirkning på kostnadseffektivitetsestimaten. Komiteen konkluderte med at de stort sett var fornøyd med Amryt Pharmaceuticals modellering av overgangssannsynligheter i modellen.

Pasientpopulasjon i den helseøkonomiske modellen

I CUA-en ligger det en annen pasientpopulasjon til grunn enn i ITC-en. ITC-en inkluderte alle PL-pasienter, mens noen av inputdataene i den helseøkonomiske modellen (baselinekarakteristika for metabolske utfallsmål og endringer i HbA1c i forhold til baseline) er basert på PL-subgruppen (dvs. pasienter med triglyserider $\geq 5,65$ mmol/l og/eller HbA1c $\geq 6,5$ % ved baseline). Amryt Pharmaceuticals forklarer at det ikke var mulig å utføre subgruppeanalyser i ITC-en på grunn av begrensninger i utvalgsstørrelse. De mener videre at PL-subgruppen representerer en gruppe pasienter med mer alvorlig sykdom sammenlignet med den totale partiell LD populasjonen i NIH 991265/20010769-studien, og at PL-subgruppen gjenspeiler den godkjente indikasjonen best. Behandling er nemlig indisert hos pasienter med partiell LD der standardbehandlinger har mislyktes i å oppnå adekvat metabolsk kontroll.

ERG mener at det er uklart om metreleptin vil gis til alle pasienter med partiell LD i klinisk praksis, eller om det vil gis til bare de som oppfyller kriteriene til PL-subgruppen. Det er dermed uavklart i hvilken grad resultatet fra modellen gjenspeiler de pasientene med partiell LD som vil få metreleptin i klinisk praksis.

Langsiktige effekter av metreleptin etter behandlingsseponering

Et viktig usikkerhetsmoment i den helseøkonomiske analysen er den langsiktige behandlingseffekten av metreleptin, både mens pasienter fortsatt får behandling og etter seponering. I Amryt Pharmaceuticals basecase analyse ble det modellert en vedvarende behandlingseffekt av metreleptin på HbA1c, selv om det ikke finnes dokumentasjon som støtter denne tilnærmingen. Behandlingseffekten av metreleptin på HbA1c er modellert som følger: Når pasienter starter behandling med metreleptin, kommer hele HbA1c-reduksjonen i modellens første syklus. Endringen er basert på faktisk endring i HbA1c fra baseline til måned 12 i NIH 991265/20010769-studien. I påfølgende sykluser får pasienter en årlig økning i HbA1c på 0,15 %, uavhengig om de har seponert behandling med metreleptin eller ikke, eller får BSC. Den årlige økningen på 0,15 % er ment å gjenspeile sykdomsprogresjon hos personer med diabetes, og er hentet fra NICE sin vurdering av kanagliflozin til behandling av diabetes type 2 (17). Den årlige økningen fortsetter til HbA1c er på 12 % (øvre grense), som representerer personer med diabetes som er dårlig kontrollert, basert på innspill fra Delphi panelet. Dette betyr at det ikke er noen endring i behandlingseffekt av metreleptin når pasienter slutter med behandling, ettersom pasienter allerede har fått den fullstendige

nyttan av metreleptin i modellens første syklus og HbA1c øker med samme hastighet i begge behandlingsarmer. Det antas altså en konstant relativ behandlingseffekt av metreleptin etter seponering som vedvarer til pasienter i BSC-armen har nådd HbA1c-nivået på 12 %. Deretter vil den relative effekten av metreleptin avta («treatment waning») til metreleptin-armen også har nådd HbA1c-nivået på 12 %. I begge behandlingsarmene tar det mange år til gjennomsnittspasienten når taket (HbA1c på 12 %), se Tabell 18. Denne antagelsen om vedvarende behandlingseffekt etter seponering har derfor stor innvirkning på resultatene av den helseøkonomiske analysen. Amryt Pharmaceuticals forsvarer bruk av denne tilnærmingen med at pasientene har, mens de stod på behandling med metreleptin, akkumulert fordeler over tid som gjør at sykdommen progredierer saktere etter behandlingsslutt enn det ellers ville ha gjort. De har ikke levert data på HbA1c-nivå etter metreleptin seponering da pasientene som følges opp i klinisk praksis fortsatt stod på behandling.

Tabell 18 Relativ effekt av metreleptin versus BSC på HbA1c. Kilde: (5).

Patient group and treatment arm	Mean baseline HbA1c	Mean reduction in HbA1c	Mean cycle 1 HbA1c	Years to 12% ceiling	Implied relative efficacy
GL female SoC	8.8	0	8.8	21.33	21.33 years constant and 14.67 years waning
GL female metreleptin	8.8	-2.2	6.6	36	
GL male SoC	8.1	0	8.1	26	26 years constant and 14.67 years waning
GL male metreleptin	8.1	-2.2	5.9	40.67	
PL female SoC	8.8	0	8.8	21.33	21.33 years constant and 6 years waning
PL female metreleptin	8.8	-0.9	7.9	27.33	
PL male SoC	8.8	0	8.8	21.33	21.33 years constant and 6 years waning
PL male metreleptin	8.8	-0.9	7.9	27.33	

Based on: Electronic model company
 GL = generalised lipodystrophy; HbA1c = glycosylated haemoglobin type A1c; PL = partial lipodystrophy; SoC = standard of care.

ERG anser denne langsiktige behandlingseffekten av metreleptin etter at behandlingen er avsluttet som urealistisk. De påpeker også at det ikke er noe insentiv til å gi mer enn 1 syklus med metreleptin i modellen da det ikke er noe ekstra nytte å oppnå. Dette gir ikke mening siden pasienter må fortsette å bruke metreleptin for å kunne oppleve nytte av legemiddelet i klinisk praksis. ERG hevder at det ikke finnes dokumentasjon for antagelsen om en kontinuerlig behandlingseffekt av metreleptin på HbA1c etter behandlingseponering, og har derfor fjernet denne antagelsen. De har modellert det slik at HbA1c går tilbake til baselinenivå innen året etter behandlingsslutt. Dette er i tråd med en tidligere metodevurdering (17). Kliniske eksperter støtter ERG sin tilnærming, og forklarer at det er sannsynlig at HbA1c-nivå går tilbake til nivået ved baseline innen 6 til 12 måneder etter behandlingseponering. Komiteen var fornøyd med Amryt Pharmaceuticals modellering av HbA1c-nivå under pågående behandling, men mener at modellen skal gjenspeile at HbA1c-nivå går tilbake til nivået ved baseline innen 6 til 12 måneder etter behandlingsslutt.

I Amryt Pharmaceuticals basecase ble det også modellert en livslang fordel av metreleptin på leverkomplikasjoner etter at behandlingen ble avsluttet, uten å ha noe dokumentasjon for dette. ERG er usikker på hvor mye av effekten av metreleptin på leverkomplikasjoner som vedvarer etter behandlingseponering, og i hvor lang tid pasienten kan oppleve en positiv effekt av behandling i etterkant. I deres basecase har ERG lagt til grunn ett år med vedvarende behandlingseffekt for å gjenspeile muligheten for at det kan være noen gjenværende fordeler på leverkomplikasjoner etter behandlingsslutt. Komiteen konkluderte med at ERGs analyser er hensiktsmessig, og i samsvar med synspunktene fra de kliniske ekspertene.

Helserelatert livskvalitet

Siden helsereelatert livskvalitet (HRQoL) ikke ble målt i NIH 991265/200110769-studien, har Amryt Pharmaceuticals utført et systematisk litteratursøk for å identifisere nyttevekter i litteraturen. Ét abstrakt som rapporterer HRQoL hos pasienter med LD ble identifisert. I denne studien av Ali et al. (18) ble det estimert nyttetap (tap av HRQoL) knyttet til viktige karakteristika ved LD, som nedsatt arbeids-/skoleproduktivitet, hyperfagi og organskader, ved hjelp av et «discrete choice experiment» (DCE) som ble utført hos personer i den generelle befolkning. Nyttetapet til akutt pankreatitt i bukspyttkjertel-modellen er basert på denne studien, mens nyttetapsverdiene i de andre fem modellene er hentet fra litteraturen og tidligere NICE metodevurderinger av diabetes type 2 og ikke-alkoholisk fettleversykdom. Dette betyr at nyttetap i de andre modellene ikke er basert på LD, og ERG påpeker at det er uklart hvor generaliserbare disse verdiene er til LD pasienter. Nyttetap knyttet til bivirkninger ble ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen. ERG ville ha foretrukket en inkludering av grad ≥ 3 TEAE, men er enig i Amryt Pharmaceuticals påstand om at de neppe vil ha en stor innvirkning på kostnadseffektiviteten.

Amryt Pharmaceuticals har videre lagt inn en forskjell i nytte mellom behandling med metreleptin og BSC på 0,12. Grunnen de oppgir er at det finnes en rekke LD symptomer som i betydelig grad påvirker pasientens HRQoL, men som ikke blir tatt hensyn til i de organspesifikke modellene. Dette gjelder reduksjon i hyperfagi og polycystisk ovariesyndrom, og forbedret fysisk utseende og evne til å utføre (skole)arbeid, på grunn av behandling med metreleptin. Forskjellen i nytte er basert på DCE av Ali et al. (18). ERG har kritisert denne studien detaljert i sin rapport, og mener at problemer knyttet til studiedesign gjør det vanskelig å kunne stole på koeffisientene (nyttetapsverdiene). Komiteen konkluderte likevel med at de for det meste var fornøyd med redegjørelsen for symptomer som ikke er fanget opp av nytteestimatene knyttet til organskader. En pasientekspert de har vært i kontakt med forklarer at pasienter med LD som har organskader også kan oppleve fertilitetsproblemer, smerte og tretthet, og at selv om det inkluderes en nytteforskjell på 0,12, kan det fortsatt være andre symptomer eller faktorer som ikke blir tatt hensyn til.

I modellen er det også lagt inn nyttetap (-0,0986) for omsorgspersoner basert på forskjellen mellom estimert nytte hos omsorgspersoner til et barn med LD i Lipodystrophy Caregiver Burden Survey, og nyttevekten for den aktuelle aldersgruppen i den britiske generelle befolkning. Det ble antatt at hver pasient har to omsorgspersoner som opplever dette nyttetapet. I Lipodystrophy Caregiver Burden Survey hadde pasienter i gjennomsnitt 1,67 omsorgspersoner, som avrundes oppover til to i Amryt Pharmaceuticals analyse. ERG mener at avrundingen overestimerer antall omsorgspersoner, og endrer derfor antall omsorgspersoner til 1,67 i modellen. Komiteen støttet denne endringen.

Uklarheten rundt generaliserbarheten av estimert nytte fra andre pasientpopulasjoner til en LD-pasientpopulasjon, og studiedesignproblemer gjør nyttevektene usikre, men komiteen konkluderte med at de kunne brukes, gitt mangelen på data for denne tilstanden.

ERG har også hatt noen innvendinger til måten behandlingseffekten av metreleptin på HRQoL og pasientrapporterte utfallsmål som hyperfagi etter seponering av behandling er modellert. Amryt Pharmaceuticals antok at pasienter som seponerer behandling med metreleptin fortsetter å få 50 % av forskjellen i nytte mellom behandling med metreleptin og BSC på 0,12 livet ut. En 50 % opprettholdt behandlingseffekt ble også antatt for omsorgspersoner med samme varighet. ERG mener at det ikke finnes dokumentasjon som støtter at pasienter som har avsluttet behandling med metreleptin fortsatt vil oppleve positive effekter på hyperfagi, evne til å utføre (skole)arbeid, polycystisk ovariesyndrom og fysisk utseende, eller at de vil ha disse fordelene livet ut. Det finnes heller ingen dokumentasjon på at omsorgspersoner fortsetter å få nytte etter at pasienten har seponert behandling med metreleptin. Amryt Pharmaceuticals har ikke klart å komme med gode nok argumenter eller dokumentasjon som støtter antagelsen om vedvarende behandlingseffekt på HRQoL etter seponering av metreleptin. Denne antagelsen ble derfor fjernet i ERG sin basecase modell. Komiteen påpeker at det kan være symptomer som fortsatt vil ha en lavere forekomst etter behandling med metreleptin er avsluttet, og at det ville vært riktig å ta hensyn til effekten av dette på HRQoL, men at ERG sin tilnærming av ingen vedvarende behandlingseffekt etter seponering er foretrukket.

Behandlingsseponering og stoppregel

ERG var ikke enig i Amryt Pharmaceuticals valg om å bare inkludere behandlingsseponering på grunn av non-compliance (dårlig behandlingsetterlevelse), som observert i NIH 991265/20010769-studien, i modellen. Amryt Pharmaceuticals leverte på et senere tidspunkt de endelige seponeringsratene fra NIH 991265/20010769-studien. Disse var på 8,93 % i år 1, 5,63 % i år 2-9, og 2,04 % i år 10+, og inkluderer seponering av alle grunner. ERG mener at de bedre reflekterer behandlingsseponering, og at en avtagende seponering over tid virker plausibel. ERG bruker derfor disse behandlingsseponeringsrater i sin basecase analyse.

Den helseøkonomiske modellen inkluderer også en stoppregel for pasienter med partiell LD. Pasienter som ikke oppnår en reduksjon i HbA1c på minst 0,75 % fra baseline ved 9 måneder, eller en reduksjon i fastende TG på minst 50 % fra baseline ved 9 måneder, avslutter behandlingen med metreleptin. En klinisk ekspert har uttalt at det er enighet hos europeiske lipodystrofi-sentre om å avslutte behandling om pasienten ikke etterlever behandling eller oppnår tilstrekkelig effekt, men at det er en skjønnsmessig, individuell vurdering og at behandlingen kan fortsettes selv om kriteriene ikke er oppfylt.

Endringer i NICE sin foretrukne modell

Amryt Pharmaceuticals har bekreftet at NICE har gjort følgende endringer i forhold til Amryt Pharmaceuticals innsendelse til NICE:

- 1) Korrigering av noen små feil i modellen.
- 2) Endring av behandlingsseponeringsrater slik at de inkluderer seponering på grunn av alle grunner (ikke bare dårlig behandlingsetterlevelse).
- 3) Fjerning av vedvarende behandlingseffekt av metreleptin på HbA1c etter behandlingsseponering.
- 4) Fjerning av vedvarende behandlingseffekt av metreleptin på leverkomplikasjoner etter behandlingsseponering (bortsett fra i det første året etter seponering).

5) Fjerning av 50 % vedvarende behandlingseffekt av metreleptin på HRQoL hos pasienter og omsorgspersoner etter behandlingseponering.

6) Endring av antall omsorgspersoner fra 2 til 1,67 per pasient.

Endring 4, 5 og 6 betydde mest for modellresultatet (IKER).

Det er NICE sin foretrukne modell som Amryt Pharmaceuticals har sendt inn til Legemiddelverket som innsendt dokumentasjon/sin base caseanalyse.

3.3 KOSTNADER (INPUT DATA)

Innsendt modell

- **Legemiddelkostnader**

I England er metreleptin tilgjengelig i tre forskjellige hetteglass-størrelser til følgende listepriiser (uten mva) per pakning med 30 hetteglass: 11,3 mg for £70 050, 5,8 mg for £35 025, and 3 mg for £17 512,50. Metreleptin er imidlertid tilgjengelig til NHS med en rabatt. Størrelsen på rabatten er konfidensiell. Legemiddelet har ikke fått norske priser ennå. Metreleptin må få en maksimalpris i Norge før legemiddelet kan markedsføres.

Tabell 19 Legemiddelkostnader metreleptin. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Hetteglass-størrelse	Antall hetteglass per pakning	Kostnad per pakning (uten mva)	Kostnad per hetteglass (uten mva)	Legemiddelkostnad metreleptin (uten mva)	
				Per dag	Per år
11,3 mg	30	£70 050	£2 335	£2 335	£852 859
5,8 mg	30	£35 025	£1 168	£1 168	£426 429
3 mg	30	£17 513	£584	£584	£213 215

I den helseøkonomiske modellen er andelen pasienter som får hver hetteglass-størrelse (se Tabell 20) basert på data fra Early Access Programmet i England og innspill fra britiske klinikere om mulige doseøkninger i fremtiden. Ifølge preparatomtalen skal gjenværende rekonstituert legemiddel kasseres etter bruk, så det vil ikke være deling eller gjenbruk av hetteglass i klinisk praksis.

Tabell 20 Andel pasienter som får hver metreleptin hetteglass-størrelse. Kilde: Addenbrooke's Hospital Early Access Program og innspill fra britiske klinikere.

	11,3 mg hetteglass (opptil en 10 mg døgndose)	5,8 mg hetteglass (opptil en 5 mg døgndose)	3 mg hetteglass (opptil en 2,5 mg døgndose)
Andel av pasienter som får hver hetteglass-størrelse	13,0 %	60,9 %	26,1 %

Den helseøkonomiske modellen inkluderer også legemiddelkostnader ved behandling med insulin, orale antidiabetika, lipidsenkende midler og ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-hemmere (legemidler som brukes til å senke blodtrykket). Disse kostnadene blir omtalt som BSC kostnader. Amryt Pharmaceuticals beskriver at et panel bestående av kliniske eksperter mener at bruk av lipidsenkende legemidler og

antidiabetika kan seponeres eller dosene kan reduseres hos en del av pasientene som får metreleptin, noe som resulterer i lavere BSC kostnader. NICE har godtatt dette i den helseøkonomiske analysen, og dette støttes av studiedata.

- **Andre kostnader**

Den innsendte modellen inkluderer også kostnader knyttet til monitorering av behandling, og kostnader ved å være i de forskjellige helsetilstandene. Disse er beskrevet i mer detalj i NICE sine dokumenter (5). Kostnader ved behandling av bivirkninger er ikke blitt inkludert. Amryt Pharmaceuticals mener at disse kostnadene forventes å ha minimal innvirkning på de totale kostnadene ettersom bivirkningene er milde eller moderate i alvorlighetsgrad og oppstår med lav frekvens. ERG mener at en inkludering ville ha liten innvirkning på IKER.

4 RESULTATER

4.1 FIRMAETS BASE CASEANALYSER

Amryt Pharmaceuticals har sendt inn den helseøkonomiske modellen som ligger til grunn for innføringen av metreleptin i UK. Det er altså NICE sin foretrukne modell som har blitt sendt inn til Legemiddelverket som firmaets base caseanalyser. Resultatene er ikke direkte overførbare til norske forhold. Det er benyttet engelske listepriiser (uten mva) for alle legemidlene i analysen, og de totale kostnadene og IKER i tabellene under er rapportert i britiske pund (£).

Modellen kjøres totalt 8 ganger (dvs. for hver subgruppe separat). Subgruppene består av 3 000 pasienter hver, og er som følger:

- Generalisert LD, kvinner, behandlet med metreleptin + BSC
- Generalisert LD, kvinner, behandlet med BSC
- Generalisert LD, menn, behandlet med metreleptin + BSC
- Generalisert LD, menn, behandlet med BSC
- Partiell LD, kvinner, behandlet med metreleptin + BSC
- Partiell LD, kvinner, behandlet med BSC
- Partiell LD, menn, behandlet med metreleptin + BSC
- Partiell LD, menn, behandlet med BSC.

Etter kjøringene beregnes det et vektet IKER basert på kjønn- og lipodystrofi-type. Følgende fordeling ligger til grunn for totalpopulasjonen:

Tabell 21 Fordeling av kjønn- og lipodystrofi-type. Basert på Early Access Programmet ved Addenbrooke's Hospital.

	Lipodystrofi-type	
	Generalisert LD	Partiell LD
Lipodystrofi-type (%)	43,48 %	56,52 %
Andel kvinner (%)	77,3 %	96,8 %

Ved å endre lipodystrofi-type andelene kan man regne ut en IKER for hver lipodystrofi-type for seg.

Resultater for totalpopulasjonen (generalisert og partiell LD):

Tabell 22 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår for totalpopulasjonen (generalisert og partiell LD). Basert på engelske listepriiser, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. Kostnader og IKER er rapportert i britiske pund (£).

	Metreleptin + BSC	BSC	Differanse
Totale kostnader			
Totale QALYs			
Totale leveår			
Merkostnad per vunnet QALY			£844 664
Merkostnad per vunnet leveår			£927 367

En IKER på £844 664 per QALY tilsvarer en norsk IKER på 9 926 348 NOK per QALY med dagens valutakurs per september 2021.

Resultater for pasienter med generalisert LD:

Tabell 23 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår for pasienter med generalisert LD. Basert på engelske listepreiser, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. Kostnader og IKER er rapportert i britiske pund (£).

	Metreleptin + BSC	BSC	Differanse
Totale kostnader			
Totale QALYs Totale leveår			
Merkostnad per vunnet QALY			£685 422
Merkostnad per vunnet leveår			£558 233

En IKER på £685 422 per QALY tilsvarer en norsk IKER på 8 054 963 NOK per QALY med dagens valutakurs per september 2021.

Resultater for pasienter med partiell LD:

Tabell 24 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår for pasienter med partiell LD. Basert på engelske listepreiser, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. Kostnader og IKER er rapportert i britiske pund (£).

	Metreleptin + BSC	BSC	Differanse
Totale kostnader			
Totale QALYs Totale leveår			
Merkostnad per vunnet QALY			£1 039 399
Merkostnad per vunnet leveår			£1 982 577

En IKER på £1 039 399 per QALY tilsvarer en norsk IKER på 12 214 840 NOK per QALY med dagens valutakurs per september 2021.

Legemiddelverket har testet påvirkningen av en endring i diskonteringsrate fra 3,5 % til 4 %, og dette hadde lite å si for IKER.

Når en maksimalpris eller eventuell (konfidensiell) rabatt for metreleptin foreligger vil Legemiddelverket oppdatere firmaets base caseanalyser og budsjettkonsekvenser. Disse vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 3 Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra firmaets base caseanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Myalepta (metreleptin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 25 millioner NOK inkl. mva i det året med størst budsjettkonsekvens.

Vær oppmerksom på at det ligger engelske pakningspriser til grunn for disse budsjettberegningene. Når en maksimalpris eller eventuell (konfidensiell) rabatt for metreleptin foreligger vil Legemiddelverket oppdatere budsjettkonsekvensene. Disse vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 OPPSUMMERING

Lipodystrofi (LD) tilhører en gruppe svært sjeldne syndromer som kjennetegnes av tap av fettvev, spesielt under huden, og som fører til betydelig sykelighet og tidlig død. Tap av fettvev kan variere fra tilnærmet fullstendig tap av fett (generalisert LD), til tap av fett i bare noen deler av kroppen (partiell LD), og forårsaker et underskudd i hormonet leptin. Metreleptin er en analog av det humane hormonet leptin, og er indisert som erstatningsterapi for å behandle komplikasjoner ved leptinmangel hos pasienter med LD (både generalisert og partiell LD) i tillegg til kosthold. Tilstanden håndteres for tiden med livsstilsendringer som en fettfattig diett med lavt kaloriinnhold og trening, og legemiddelbehandling for å håndtere forstyrrelser i metabolismen, inkludert lipidsenkende legemidler og antidiabetika. Metreleptin vil bli brukt som tillegg til dagens støttebehandling («best supportive care»; BSC).

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Dette innebærer at det foreligger lav grad av evidens i dokumentasjonen på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det er om lag fire pasienter som kan være aktuelle for behandling med metreleptin i Norge nå.

I Bestillerforum RHF av 31.08.2020 ble det bestilt en hurtig metodevurdering av metreleptin (Mylepta) med en CUA. NICE har nylig vurdert og besluttet innføring av Mylepta i UK. Amryt Pharmaceuticals har, i overensstemmelse med Legemiddelverket, sendt inn vurderingen som er gjort av NICE og den helseøkonomiske modellen som ligger til grunn for innføringen av Mylepta i UK.

Oppsummering av nytte:

Effekt og sikkerhet av behandling med metreleptin ble evaluert i en åpen label, enkeltarmet studie (NIH 991265/20010769) av pasienter med medfødt eller ervervet generalisert LD eller familiær eller ervervet partiell LD. NIH 991265/20010769-studien gikk over 14 år, og primæranalyse av effekt ble gjort etter 12 måneders behandling. Flere doseringsregimer ble undersøkt i løpet av denne studien.

I NIH 991265/20010769-studien var gjennomsnittlig (SD) baseline HbA1c 8,6 % (2,33) og gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c ved måned 12 var 2,2 % ($p < 0,001$; 95 % KI: -2,7 til -1,6) hos pasienter med generalisert LD. Hos disse pasienter var gjennomsnittlig (SD) baseline TG-nivå 14,7 mmol/l (25,6) og gjennomsnittlig prosentvis reduksjon i triglyserider ved måned 12 var 32,1 % ($p = 0,001$; 95 % KI: -51,0 til -13,2). Det var evidens for forbedret nyre- og leverfunksjon hos pasienter med generalisert LD som ble behandlet med metreleptin.

Gjennomsnittlig (SD) baseline HbA1c var 8,8 % (1,91) og gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c ved måned 12 var 0,9 % ($p < 0,001$; 95 % KI: -1,4 til -0,4) hos pasienter i PL-subgruppen. Hos disse pasientene var gjennomsnittlig (SD) baseline TG-nivå 15,7 mmol/l (26,42) og gjennomsnittlig prosentvis reduksjon i triglyserider ved måned 12 var 37,4 % ($p < 0,001$; 95 % KI: -46,9 til -25,2).

Svakhetene i innsendt effektdokumentasjon, som vurdert av NICE, er at estimerer av behandlingseffekt er basert på endringer fra baseline til måned 12 i en studie uten kontrollarm, og baseres på endringer i surrogatendepunkter. I tillegg mangler det dokumentasjon på den langsiktige behandlingseffekten av metreleptin hos pasienter som står på behandling.

Amryt Pharmaceuticals har levert en ITC til NICE der effektdata for metreleptin med BSC fra NIH 991265/20010769-studien sammenlignes med effektdata for BSC alene fra GL/PL Natural History-studien. Den sistnevnte er en observasjonsstudie. ITC-en viser en fordel for metreleptin sammenlignet med BSC for alle utfallsmål, bortsett fra dødelighet. NICE-komiteen påpekte ITC-ens begrensninger (surrogatendepunkter, manglende justering for kovariater, etc). Imidlertid anerkjente de utfordringene knyttet til å skaffe data for svært sjeldne sykdommer. De konkluderte med at de til tross for begrensningene stort sett var fornøyd med den indirekte sammenligningen.

Oppsummering av sikkerhet:

I kliniske studier ble metreleptin gitt til totalt 148 pasienter med generalisert og partiell LD. De hyppigst forekommende bivirkningene fra kliniske studier var hypoglykemi (14 %) og vekttap (17 %). Andre vanlige bivirkninger, basert på studiedata og data om bivirkninger etter markedsføring, er nedsatt appetitt, hodepine, abdominal smerte, kvalme, alopesi (hårtao), menoragi (kraftige menstruasjonsblødninger), reaksjon på injeksjonsstedet og nøytraliserende antistoffer

Oppsummering av ressursbruk:

I den helseøkonomiske modellen som ble benyttet av NICE, er merkostnad per vunnet QALY for metreleptin + BSC sammenlignet med BSC alene (IKER), basert på NHS listepriiser uten mva om lag:

- £845 000 for totalpopulasjonen (generalisert og partiell LD) \approx 9 926 348 NOK
- £685 000 for pasienter med generalisert LD \approx 8 054 963 NOK
- £1 039 000 for pasienter med partiell LD \approx 12 214 840 NOK

Legemiddelverket har testet påvirkningen av en endring i diskonteringsrate fra 3,5 % til 4 %, og dette hadde lite å si for IKER.

Metreleptin har ikke fått en maksimalpris i Norge ennå. Estimerte legemiddelkostnader av metreleptin i britiske pund (£) vises i tabellen under.

Tabell 25 Legemiddelkostnader metreleptin. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Hetteglass-størrelse	Antall hetteglass per pakning	Kostnad per pakning (uten mva)	Kostnad per hetteglass (uten mva)	Legemiddelkostnad metreleptin (uten mva)	
				Per dag	Per år
11,3 mg	30	£70 050	£2 335	£2 335	£852 859
5,8 mg	30	£35 025	£1 168	£1 168	£426 429
3 mg	30	£17 513	£584	£584	£213 215

I den helseøkonomiske modellen ligger følgende fordeling av hetteglass til grunn: 13,0 % av pasienter får 11,3 mg, 60,9 % av pasienter får 5,8 mg, og 26,1 % av pasienter får 3 mg, basert på Addenbrooke's Hospital Early Access Program og innspill fra britiske klinikere.

Årlig legemiddelkostnader på £852 859, £426 429 og £213 215 tilsvarer henholdsvis 10 063 859 NOK, 5 031 924 NOK og 2 515 968 NOK med dagens valutakurs per september 2021. Legemiddelkostnader knyttet til BSC inkluderer kostnader av behandling med lipidsenkende legemidler, antidiabetika og ACE-hemmere. Disse kostnader inngår i begge armer i modellen siden metreleptin er tilleggsbehandling til BSC.

Myalepta må få en maksimalpris i Norge før legemiddelet kan markedsføres. Når en maksimalpris eller eventuell (konfidensiell) rabatt for metreleptin foreligger vil Legemiddelverket oppdatere firmaets base caseanalyser og budsjettkonsekvenser. Disse vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

Alvorlighet:

Amryt Pharmaceuticals har beregnet at LD for totalpopulasjonen (generalisert og partiell LD) behandlet med støtteterapi (BSC) har et gjennomsnittlig absolutt prognosetap (APT) på 35 QALYs. APT er på 44 og 29 QALYs for henholdsvis generalisert og partiell LD. En internasjonal observasjonsstudie har rapportert en gjennomsnittsalder ved død på 33,8 og 53,9 år for henholdsvis pasienter med generalisert og partiell LD (8).

Usikkerhet:

Studier av metreleptin uten kontrollarm fant forbedringer i metabolske parametere ved måned 12 i forhold til baseline hos pasienter med generalisert og partiell LD. NICE mener at effektresultater ved 36-måneders follow-up antyder at metreleptin fører til vedvarende reduksjon i HbA1c og triglyserider, men påpeker at det er usikkerhet knyttet til metreleptins langsiktige behandlingseffekt. Et annet stort usikkerhetsmoment i innsendt dokumentasjon er at estimater av behandlingseffekt er basert på endringer fra baseline til måned 12 i studier uten kontrollarm. Det finnes ingen data fra kliniske studier på metreleptins relative behandlingseffekt sammenlignet med BSC, og dette betyr at det forblir uklart i hvilken grad observerte effekter kan tilskrives metreleptin. En annen viktig kilde til usikkerhet er at effektdata av metreleptin stort sett består av data om endringer i surrogatendepunkter (intermediære endepunkter) som HbA1c, triglyserider og leverenzymmer. Innsendt dokumentasjon inneholder svært lite informasjon om eventuelle effekter av behandling med metreleptin på f.eks. sykdomsprogresjon og organskader (bortsett fra pankreatitt).

Modellstrukturen antar videre at pasienter med diabetes eller hypertriglyseridemi, som et resultat av LD, har en sykdomsprogresjon som er lik hos pasienter med diabetes eller hypertriglyseridemi som ikke har LD. NICE mener det er betydelig usikkerhet knyttet til denne antagelsen. Videre er, med unntak av bukspyttkjertel-modellen, ingen av overgangssannsynlighetene i den helseøkonomiske modellen estimert hos pasienter med LD. Vi kan derfor ikke være sikre på hvor representative disse er for pasienter med LD. Nyttevektene i modellen er også usikre på grunn av at det er uklart om estimert nytte fra andre pasientpopulasjoner er overførbare til en LD-pasientpopulasjon, samt utfordringer med studiedesign.

Oppsummert, er det stor usikkerhet i effektdata og resultater fra den helseøkonomiske modellen på grunn av faktorene som beskrevet ovenfor.

Budsjettvirkninger:

Med utgangspunkt i at det vil være fire pasienter årlig som er aktuelle for behandling med metreleptin har Legemiddelverket estimert en årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på ca. 25 millioner NOK inkl. mva i det året med størst budsjettkonsekvens. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og basert på NHS listepriser.

Statens legemiddelverk, 15-11-2021

Einar Andreassen
enhetsleder

Kristie van Lieshout

REFERANSER

1. Lovdata.no. Forskrift om legemidler (legemiddelforskriften) 2021 [Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1839>].
2. Regjeringen.no. Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering 2016 [Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>].
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Myalepta 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myalepta-epar-product-information_no.pdf].
4. National Institute for Health Research. Horizon Scanning Centre. Metreleptin for generalised and partial lipodystrophy 2014 [Available from: http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/2618.caa546fa.Metreleptin_May2014.pdf].
5. National Institute for Health and Care Excellence. Metreleptin for treating lipodystrophy. Highly specialised technologies guidance 2021 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst14/resources/metreleptin-for-treating-lipodystrophy-pdf-50216258848453>].
6. Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araújo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2017;10:375.
7. European Medicines Agency. Myalepta: EPAR - Public assessment report 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/myalepta-epar-public-assessment-report_en.pdf].
8. Akinci B, Oral EA, Neidert A, Rus D, Cheng WY, Thompson-Leduc P, et al. Comorbidities and survival in patients with lipodystrophy: an international chart review study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(11):5120-35.
9. Statens legemiddelverk. Metodevarsel Metreleptin (Myalepta) til behandling av lipodystrofi 2020 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2020_039%20Metreleptin\(Myalepta\)%20til%20behandling%20av%20lipodystrofi%20\(metodevarsel\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2020_039%20Metreleptin(Myalepta)%20til%20behandling%20av%20lipodystrofi%20(metodevarsel).pdf)].
10. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(12):4500-11.
11. Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(5):1802-10.
12. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(8):570-8.
13. Von Schnurbein J, Adams C, Akinci B, Ceccarini G, D'Apice MR, Gambineri A, et al. European lipodystrophy registry: background and structure. *Orphanet journal of rare diseases*. 2020;15(1):1-11.
14. Faria R, Alava MH, Manca A, Wailoo AJ. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 17: THE USE OF OBSERVATIONAL DATA TO INFORM ESTIMATES OF TREATMENT EFFECTIVENESS IN TECHNOLOGY APPRAISAL:

METHODS FOR COMPARATIVE INDIVIDUAL PATIENT DATA. 2015.

15. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2020 [Available from:

<https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2020.05.2020.pdf>.

16. National Institute for Health and Care Excellence. Non-acholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management. NICE guideline [NG49] 2016 [Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng49/evidence>.

17. National Institute for Health and Care Excellence. Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. Technology appraisal guidance [TA315] 2014 [Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/TA315>.

18. Ali OA, Cook K, Shampanier KS, Tuttle E, Gerrits C, Brown R. Patient quality of life and benefits of leptin replacement therapy (LRT) in generalized and partial lipodystrophy (GL, PL). Am Diabetes Assoc; 2018.

APPENDIKS 1 SAMMENDRAG AV EFFEKTDATA NIH 991265/20010769-STUDIEN

Tabell 26 Sammendrag av effektdata NIH 991265/20010769-studien. Kilde: (7).

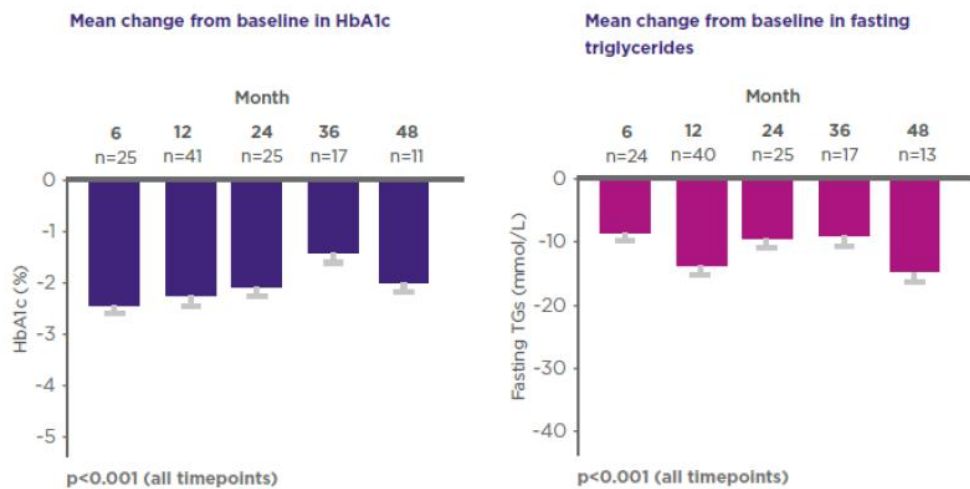
Title: Long Term Efficacy and Safety of Leptin Replacement in the Treatment of Patients with Lipodystrophy			
Study identifier	991265 (pilot) and 20010769 (long-term)		
Design	Open-label, single-arm, single-centre, investigator-sponsored, phase 2/3		
	Duration of main phase:	8 months (pilot) 12 months (long-term)	
	Duration of Run-in phase:	Eligibility study & baseline assessments 7 days	
	Duration of Extension phase:	Extension on annual basis possible	
Hypothesis	Superiority vs baseline		
Treatment (sub)groups	GL	Patients with generalized lipodystrophy (FAS – 62 patients)	
	PL subgroup ^a	Patients with partial lipodystrophy and with baseline HbA1c $\geq 6.5\%$ and/or triglycerides ≥ 5.65 mmol/L (FAS with exclusion patient 901-080 – 29 patients)	
Endpoints and definitions	Co-Primary endpoint	HbA1c	actual change from baseline in HbA1c at Month 12 (%)
	Co-Primary endpoint	Fasting TG	percent change from baseline in fasting serum triglycerides at Month 12 (mmol/L)
	Key secondary endpoint	FPG	Actual (and percent change – not in table) from baseline in fasting plasma glucose levels at Month 12 (mmol/L)
	Key secondary endpoint	Responder 1	$\geq 1\%$ decrease in HbA1c or $\geq 30\%$ decrease in fasting serum triglycerides at Month 12 (%)
	Key secondary endpoint	Responder 2	$\geq 1,5\%$ decrease in HbA1c or $\geq 35\%$ decrease in fasting serum triglycerides at Month 12 (%)
	Key secondary endpoint	Responder 3	$\geq 2\%$ decrease in HbA1c or $\geq 40\%$ decrease in fasting serum triglycerides at Month 12 (%)
	Secondary endpoint	TC	Actual (and percent change – not in table) from baseline in total cholesterol through Month 12 (mmol/L)
	Secondary endpoint	LDL-C	Actual (and percent change – not in table) from baseline in LDL cholesterol through Month 12 (mmol/L)
	Secondary endpoint	ALT/AST	Actual change from baseline in ALT and AST at each post-baseline visit through Month 12 (U/L)
Database lock	19/12/2014		
Results and Analysis			
Analysis description	Primary Analysis		

Analysis population and time point description	FAS: all patients who received at least 1 dose of study drug and who had either primary efficacy parameter of interest measured at baseline and at least one post-baseline visit				
Descriptive statistics and estimate variability	Treatment group	BL GL	Month 12 GL	BL subgroup ^a	Month 12 PL subgroup ^a
	Number of subjects	62	62	29	29
	Mean HbA1c (SD)	8.6 (2.33)	6.4 (1.68)	8.8 (1.91)	8.0 (1.83)
	Mean fasting TG (SD)	14.7 (25.66)	4.5 (6.10)	15.7 (26.42)	6.0 (8.41)
	Mean FPG (SD)	10.2 (5.05)	7.0 (3.40)	10.0 (4.36)	8.1 (3.55)
	Mean TC (SD)	5.9 (3.66)	3.9 (1.30)	6.4 (2.80)	5.6(2.21)
	Mean LDL-C (SD)	2.6 (1.35)	2.0 (0.81)	2.8 (1.02)	2.8 (0.77)
	Mean ALT/AST (SD)	111.9 (112.62)/ 75.0 (71.07)	76.3 (160.24)/ 63.1 (143.35)	39.2 (28.02)/ 31.9 (19.64)	34.5 (22.94)/ 25.8 (13.15)
Effect estimate per comparison	<u>Primary endpoints</u>	<u>Comparison groups</u>	<u>BL vs 12 months therapy in GL</u>	<u>BL vs 12 months therapy in PL subgroup^a</u>	
	HbA1c	Mean actual change from BL (SD)	-2.2 (2.15)	-0.9 (1.23)	
		[95% CI]	[-2.7,-1.6]	[-1.4,-0.4]	
		P-value (paired t-tests)	<0.001	<0.001	
	Fasting TG	Mean % change from BL (SD)	-32.1 (71.28)	-37.4 (30.81)	
		[95% CI]	[-51.01,-13.2]	[-49.6,-25.2]	
		P-value (paired t-tests)	0.001	<0.001	
	<u>Secondary endpoints</u>	<u>Comparison groups</u>	<u>BL vs 12 months therapy in GL</u>	<u>BL vs 12 months therapy in PL subgroup</u>	
	FPG	Mean actual change from BL (SD)	-3.0 (4.72)	-1.8 (2.83)	
		[95% CI]	[-4.2,-1.7]	[-2.9,-0.7]	
		P-value (paired t-tests)	<0.001	0.003	
	Responder 1	n/N (%)	79.9	67.9	
		[95% CI] ^b	[67.2,89.0]	[47.7,84.1]	
	Responder 2	n/N (%)	74.6	50.0	
		[95% CI] ^b	[61.6,85.0]	[30.7,69.4]	
	Responder 3	n/N (%)	66.1	42.9	
		[95% CI] ^b	[52.6,77.9]	[24.5,62.8]	
TC	Mean actual change from BL (SD)	-2.3 (2.91)	-0.9 (1.52)		
LDL-C	Mean actual change from BL (SD)	-0.9 (1.29)	-0.3 (0.66)		
ALT/AST	Mean actual change from BL (SD)	-53.1 (126.6)/ -23.8 (142.38)	-5.0 (11.95)/ -6.0 (14.77)		

Notes	<p>month 12 = month 12 or LOCF</p> <p>^a One patient was excluded from the analysis of the FAS due to >1000% increase from baseline to Month 12 for triglyceride levels (only patient in the study with this level of change at Month 12: entered the trial with a triglyceride level of 3.0 mmol/L, which increased to 18.6 mmol/L at Month 6 and to 37.7 mmol/L at Month 12. This patient was terminated from the study by the Investigator 2 days prior to the Month 12 assessment for noncompliance with study drug administration.</p> <p>^b based on 2-sided exact binomial proportions</p>			
Analysis description	Sensitivity / supportive analyses based on the CFAS, EEAS, and CEEAS.			
Analysis population and time point description	<p>CFAS: Controlled Concomitant Medication FAS, all patients in the FAS who have controlled concomitant medication use, described as no change or a decrease in baseline concomitant medications (anti-diabetic or lipid lowering therapies), prior to Month 12</p> <p>EEAS: Efficacy Evaluable Analysis Set, patients in the FAS who have either efficacy parameter of interest measured at Month 12 and have no major protocol violations prior to Month 12</p> <p>CEEAS: all patients in the CFAS who have either efficacy parameter of interest measured at Month 12 and have no major protocol violations prior to Month 12</p>			
Effect estimate per comparison	<u>CFAS - Primary endpoints</u>	<u>Comparison groups</u>	<u>BL vs 12 months therapy in GL</u>	<u>BL vs 12 months therapy in PL subgroup</u>
		Number of subjects	54	23
	HbA1c	Mean actual change from BL (SD)	-1.9 (1.81)	-0.7 (0.69)
		[95% CI]	[-2.6, -1.2]	[-1.2, -0.2]
		P-value (paired t-tests)	<0.001	0.008
	Fasting TG	Mean % change from BL (SD)	-26.5 (76.17)	-34.0 (31.44)
		[95% CI]	[-49.7, -3.3]	[-49.6, -18.3]
		P-value (paired t-tests)	0.026	<0.001
	<u>EEAS - Primary endpoints</u>	<u>Comparison groups</u>	<u>BL vs 12 months therapy in GL</u>	<u>BL vs 12 months therapy in PL subgroup</u>
		Number of subjects	38	19
	HbA1c	Mean actual change from BL (SD)	-2.2 (2.19)	-0.9 (1.45)
		[95% CI]	[-2.9, -1.5]	[-1.6, -0.2]
		P-value (paired t-tests)	<0.001	0.011
	Fasting TG	Mean % change from BL (SD)	-49.8 (42.14)	-41.3 (27.73)
		[95% CI]	[-63.9, -35.8]	[-54.7, -27.9]
		P-value (paired t-tests)	<0.001	<0.001
	<u>CEEAS - Primary endpoints</u>	<u>Comparison groups</u>	<u>BL vs 12 months therapy in GL</u>	<u>BL vs 12 months therapy in PL subgroup</u>
		Number of subjects	33	13
	HbA1c	Mean actual change from BL (SD)	-1.8 (1.75)	-0.5 (0.75)
		[95% CI]	[-2.6, -1.0]	[-1.4, 0.4]
		P-value (paired t-tests)	<0.001	0.194

	Fasting TG	Mean % change from BL (SD)	-46.6 (42.74)	-39.1 (25.43)
		[95% CI]	[-62.2, -30.9]	[-56.2, -22.1]
		P-value (paired t-tests)	<0.001	<0.001
Analysis description	Mixed-effect model repeated measures (MMRM analysis) for long-term efficacy based on FAS			
Effect estimate per comparison	<u>Primary endpoints</u>	<u>Comparison groups</u>	<u>BL vs therapy in GL</u>	<u>BL vs therapy in PL subgroup</u>
	HbA1c	LSmean change HbA1c	-1.4	-0.6
		P-value (paired t-tests)	<0.001	<0.001
	Fasting TG	LSmean % change from BL	-22.4	-18.6
		P-value (paired t-tests)	<0.001	=0.004

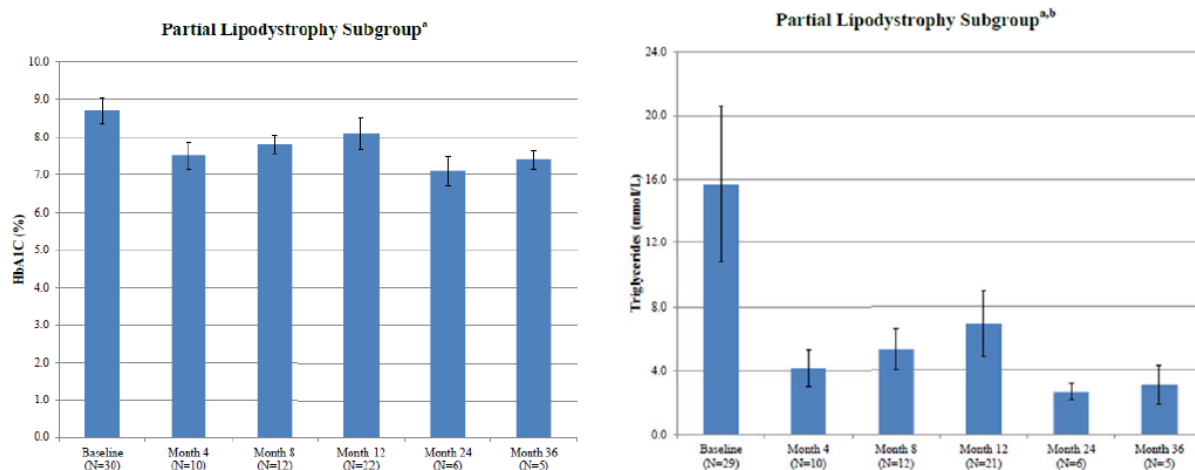
Mean (SEM) change in HbA1c (%) and triglycerides (mmol/L) at baseline and months 4, 8, 12, 24, 36 and 48 of metreleptin treatment in NIH studies 991265/20010769 in GL patients



Abbreviations: FAS, Full analysis set; HbA1c, Haemoglobin A1c; GL, Generalised lipodystrophy; SEM, Standard error of the mean. Source: Myalepta: Specific solution product brochure (31) and Brown 2018 (32)

Figur 3 Gjennomsnittlig endring i HbA1c (%) og triglyserider (mmol/l) ved måned 4, 8, 12, 24, 36 og 48 i forhold til baseline i NIH 991265/20010769-studien for pasienter med generalisert LD. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Mean (SEM) HbA1c (%) and triglycerides (mmol/L) at baseline and months 4, 8, 12, 24 and 36 of metreleptin treatment (FAS population) in NIH studies 991265/20010769 in PL subgroup patients



Abbreviations: FAS, Full analysis set; PL, Partial lipodystrophy; SEM, Standard error of the mean.

^a PL subgroup = patients with baseline HbA1c \geq 6.5% and/or triglycerides \geq 5.65 mmol/L

^b Excluding results for Patient 901-080 who had an outlier value for percent increase from baseline in triglycerides of >1000% at Month 12/LOCF. The patient was terminated from treatment by the Investigator for noncompliance with dosing

Source: NIH studies 991265/20010769 CSR (17)

Figur 4 Gjennomsnittlig endring i HbA1c (%) og triglyserider (mmol/l) ved måned 4, 8, 12, 24, 36 og 48 i forhold til baseline i NIH 991265/20010769-studien for pasienter i subgruppen med partiell LD. Kilde: (NICE Committee Papers).

PARAMETER STATISTIC	PARTIAL LIPODYSTROPHY	
	PL SUBGROUP ^a (N=29) ^b	OVERALL (N=39) ^b
HbA1c (%)		
BL Value, n	29	39
Mean (SD)	8.8 (1.91)	8.0 (2.18)
Median	8.6	7.8
Min, Max	5.7, 13.3	4.6, 13.3
Month 12 Value, n	27	36
Mean (SD)	8.0 (1.83)	7.5 (1.84)
Median	7.5	7.2
Min, Max	6.0, 12.7	4.8, 12.7
Actual Change from BL, n	27	36
Mean (SD)	-0.9 (1.23)	-0.6 (1.22)
[95% CI]	[-1.4, -0.4]	[-1.0, -0.2]
p-value ^c	<0.001	0.005
Fasting TG (mmol/L)		
BL Value, n	29	39
Mean (SD)	15.7 (26.42)	12.5 (23.35)
Median	5.7	4.6
Min, Max	1.2, 109.5	1.1, 109.5
Month 12 Value	27	36
Mean (SD)	6.0 (8.41)	5.4 (7.37)
Median	3.4	3.5
Min, Max	1.0, 41.2	1.0, 41.2
% Change from BL, n	27	36
Mean (SD)	-37.4 (30.81)	-20.8 (47.93)
[95% CI]	[-49.6, -25.2]	[-37.1, -4.6]
p-value ^c	<0.001	0.013

Abbreviations: BL = baseline; CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set; HbA1c = haemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; max = maximum; min = minimum; PL = partial lipodystrophy; SD = standard deviation; TG = triglycerides

Note: LOCF imputation method only includes results that are at least 6 months (180 days) post baseline.

a PL subgroup = patients with baseline HbA1c $\geq 6.5\%$ and/or triglycerides ≥ 5.65 mmol/L.

b Excluding results for Patient 901-080 who had an outlier value for percent increase from baseline in triglycerides of $>1000\%$ at Month 12/LOCF (Listing 16.2.6.1A). The patient was terminated from treatment by the Investigator for noncompliance with dosing (Listing 16.2.1.1).

c P-values computed using paired t-tests.

Figur 5 Gjennomsnittlig endring i HbA1c (%) og triglyserider (mmol/l) ved måned 12 i forhold til baseline i NIH 991265/20010769-studien for pasienter med partiell LD: PL-subgruppe og hele PL-gruppe. Kilde: (7).

APPENDIKS 2 ITC-RESULTATER VED FORSKJELLIGE METODER

Tabell 27 ITC-resultater for gjennomsnittlig faktisk prosentvis endring i HbA1c fra baseline til måned 12 ved forskjellige metoder.

Analysetype	ATE HbA1c (%)	Robust standardfeil (%)	95 % KI	p-verdi
IPW	-1,52	0,38	-2,28 til -0,77	< 0,001*
Multipel regresjonsanalyse	-0,89	0,47	NR	0,06
Naiv sammenligning (parametrisk)	-1,66	NA	-0,90 til -2,35	< 0,001*
Naiv sammenligning (ikke-parametrisk)	-1,6 (forskjell i medianer)	NA	NR	< 0,001*
IPW + RA	-2,42	0,27	-2,95 til -1,88	< 0,001*

ATE: gjennomsnittlig behandlingseffekt. IPW: invers sannsynlighetsvektning. KI: konfidensintervall. NA: ikke aktuelt. NR: ikke rapportert. RA: «regression adjustment». *Signifikansnivået er satt til 0,05.

Tabell 28 ITC-resultater for gjennomsnittlig endring i triglyserider i mg/dl og mmol/l fra baseline til måned 12 ved forskjellige metoder.

Analysetype	ATE Triglyserider (mg/dl [mmol/l])	Robust standardfeil (%)	95 % KI	p-verdi
IPW	-915,30 [-10,34]	225,95 [2,55]	-1358,15 til 472,44 [-15,35 til -5,34]	< 0,001*
Multipel regresjonsanalyse	-699,07 [-38,84]	335,58 [18,64]	NR	0,039*
Naiv sammenligning (parametrisk)	-852,46 [-47,36]	NA	-423,30 til -1281,63 [-23,52 til -71,20]	< 0,001*
Naiv sammenligning (ikke-parametrisk)	-162,5 (forskjell i medianer)	NA	NR	< 0,001*
IPW + RA	-902,71 [-10,20]	222,57 [2,51]	-1338,94 til -466,50 [-15,13 til -5,27]	< 0,001*

ATE: gjennomsnittlig behandlingseffekt. IPW: invers sannsynlighetsvektning. KI: konfidensintervall. NA: ikke aktuelt. NR: ikke rapportert. RA: «regression adjustment». *Signifikansnivået er satt til 0,05.

Tabell 29 ITC-resultater for gjennomsnittlig endring i ALT i u/l (units per liter) fra baseline til måned 12 ved forskjellige metoder.

Analysetype	ATE ALT (u/l)	Robust standardfeil (%)	95 % KI	p-verdi
IPW	-44,13	11,06	-65,81 til -22,46	< 0,001*
Multipel regresjonsanalyse	-33,41	15,74	NR	0,036*
Naiv sammenligning (parametrisk)	-41,07	NA	-19,33 til -62,81	< 0,001*

Naiv sammenligning (ikke-parametrisk)	-16,0 (forskjell i medianer)	NA	NR	< 0,001*
IPW + RA	-43,61	10,67	-64,52 til -22,70	< 0,001*

ALT: alanin aminotransferase. ATE: gjennomsnittlig behandlingseffekt. IPW: invers sannsynlighetsvektning. KI: konfidensintervall. NA: ikke aktuelt. NR: ikke rapportert. RA: «regression adjustment». u/l: units per liter. *Signifikansnivået er satt til 0,05.

Tabell 30 ITC-resultater for gjennomsnittlig endring i AST i u/l (units per liter) fra baseline til måned 12 ved forskjellige metoder.

Analysetype	ATE AST (u/l)	Robust standardfeil (%)	95 % KI	p-verdi
IPW	-27,79	6,93	-41,38 til -14,20	< 0,001*
Multippel regresjonsanalyse	-20,86	10,59	NR	0,051
Naiv sammenligning (parametrisk)	-26,15	NA	-12,50 til -39,80	< 0,001*
Naiv sammenligning (ikke-parametrisk)	-8,5 (forskjell i medianer)	NA	NR	0,008*
IPW + RA	-27,18	6,71	-40,33 til -14,02	< 0,001*

AST: aspartat aminotransferase. ATE: gjennomsnittlig behandlingseffekt. IPW: invers sannsynlighetsvektning. KI: konfidensintervall. NA: ikke aktuelt. NR: ikke rapportert. RA: «regression adjustment». u/l: units per liter. *Signifikansnivået er satt til 0,05.

Tabell 31 ITC-resultater for insidens av pankreatitt ved forskjellige metoder.

Analysetype	Odds ratio (koeffisient)	Robust standardfeil (%)	95 % KI (%)	p-verdi
IPW	0,94	0,026	0,89 til 0,98	0,01*
Multippel regresjonsanalyse	0,189	0,770	NR	0,031*
Naiv sammenligning (parametrisk)	0,20 (beregnet av ERG)	NA	0,05 til 0,89 (beregnet av ERG)	0,037*
IPW + RA	0,93 (-0,067)	0,025	0,89 til 0,98	0,008*

IPW: invers sannsynlighetsvektning. KI: konfidensintervall. NA: ikke aktuelt. NR: ikke rapportert. RA: «regression adjustment». *Signifikansnivået er satt til 0,05.

Tabell 32 ITC-resultater for dødelighet uansett årsak («all cause mortality») ved forskjellige metoder.

Analysetype	Hasard ratio	Robust standardfeil (%)	95 % KI	p-verdi
IPW	1,38	0,40	0,88 til 20,37	0,42
Multippel regresjonsanalyse	1,30	0,37	NR	0,48
Naiv sammenligning (parametrisk)	2,05	NA	NR	0,065

IPW: invers sannsynlighetsvektning. KI: konfidensintervall. NA: ikke aktuelt. NR: ikke rapportert. Signifikansnivået er satt til 0,05.

APPENDIKS 3 BUDSJETTBEREGNINGER

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnader i denne omgang. Dette fordi Legemiddelverket mener at beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene ikke vil være av stor betydning budsjettmessig.

ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Ifølge Amryt Pharmaceuticals er det om lag tre pasienter som er aktuelle for behandling med metreleptin hvert år i Norge. De beskriver at det finnes tre (diagnostiserte) pasienter med generalisert LD i Norge per i dag, og ingen pasienter med partiell LD. Chiquette et al. har estimert en prevalens på 0,96 og 1,67 tilfeller/million innbyggere i Europa for henholdsvis generalisert og partiell LD (6), noe som tilsvarer ca. 5 pasienter med generalisert LD og ca. 9 pasienter med partiell LD i Norge. LD blir ofte diagnostisert sent i sykdomsforløpet eller forblir udiagnostisert (5). Legemiddelverket har fått informasjon om at det finnes fire diagnostiserte pasienter i Norge per i dag.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Myalepta (metreleptin) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 33. Dette gjelder for situasjonen der Myalepta (metreleptin) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 34.

Tabell 33 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Myalepta og konkurrerende legemidler over den neste femårsperioden – dersom Myalepta tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Myalepta (metreleptin) + BSC	4	4	4	4	4
BSC alene	0	0	0	0	0

Tabell 34 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Myalepta og konkurrerende legemidler over den neste femårsperioden – dersom Myalepta IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Myalepta (metreleptin) + BSC	0	0	0	0	0
BSC alene	4	4	4	4	4

ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT

Kostnadene per pasient er basert på de samme antagelser som ligger til grunn for firmaets base caseanalyse, dvs. NICE sin foretrukne analyse. Legemiddelpriser er basert på NHS listepriiser med merverdiavgift (25 %), og kostnader har ikke blitt diskontert.

Tabell 35 Årlige legemiddelutgifter per pasient per år (i britiske pund).

Myalepta (metreleptin) + BSC	£533 947
BSC alene	£2 635

Årlige legemiddelutgifter på £533 947 og £2 635 tilsvarer henholdsvis 6 300 652 NOK og 31 093 NOK med dagens valutakurs per september 2021.

BUDSJETTVERKNING

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader for Myalepta og BSC (NHS listepriiser, inkl. mva og uten diskontering) vises i tabellen under.

Tabell 36 Legemiddelkostnader (i britiske pund) ved behandling med Myalepta + BSC og BSC alene. NHS listepriiser inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Myalepta (metreleptin) får refusjon	£2 135 788	£2 135 788	£2 135 788	£2 135 788	£2 135 788
Myalepta (metreleptin) ikke refundert	£10 540	£10 540	£10 540	£10 540	£10 540
Budsjettvirkning av anbefaling	£2 125 248	£2 125 248	£2 125 248	£2 125 248	£2 125 248

En budsjettvirkning på £2 125 248 i år 5 tilsvarer 25 078 233 NOK med dagens valutakurs per september 2021.

Basert på data og antagelser fra firmaets base caseanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Myalepta (metreleptin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 25 millioner NOK inkl. mva i det året med størst budsjettkonsekvens.

Vær oppmerksom på at det ligger engelske pakningspriser til grunn for disse budsjettberegningene. Når en maksimalpris eller eventuell (konfidensiell) rabatt for metreleptin foreligger vil Legemiddelverket oppdatere budsjettkonsekvensene. Disse vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Amryt response to NoMA’s assessment of submitted documentation dated 04-10-2021

Population for NoMA’s assessment is patients with Generalised Lipodystrophy (GL) only

Lipodystrophy is a rare disease. The focus of the Amryt NoMA submission throughout has been on patients with GL, rather than the full population covered by the licence, because clinicians have diagnosed only GL patients in Norway, with no potential Partial Lipodystrophy (PL) patients identified. As such, Amryt consider GL to be the most relevant cohort in Norwegian clinical practice and recommend that the focus of this assessment is on the patients with GL only, where a robust case has been demonstrated to support metreleptin’s reimbursement. If patients with PL who are eligible for treatment with metreleptin are identified in the future, Amryt will make a separate submission.

One-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis (PSA) have been run for GL patients, with the resulting tornado diagram and scatterplot shown below in Figure 1 and Figure 2, respectively. The tornado diagram demonstrates tight intervals around the base-case. PSA showed similar robustness of results, with point estimates on a cost effectiveness plane providing a tight spread around all GL patient subgroups.

Figure 1: GL population tornado diagram

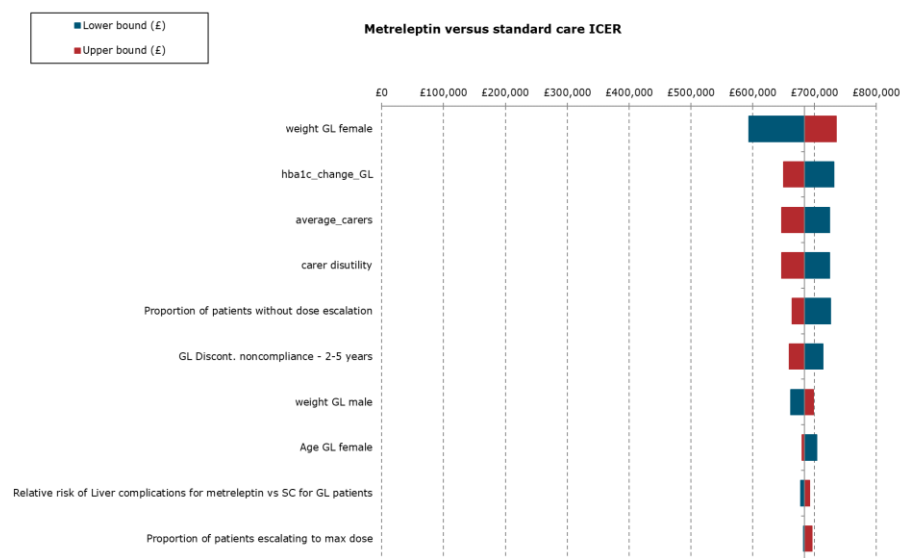
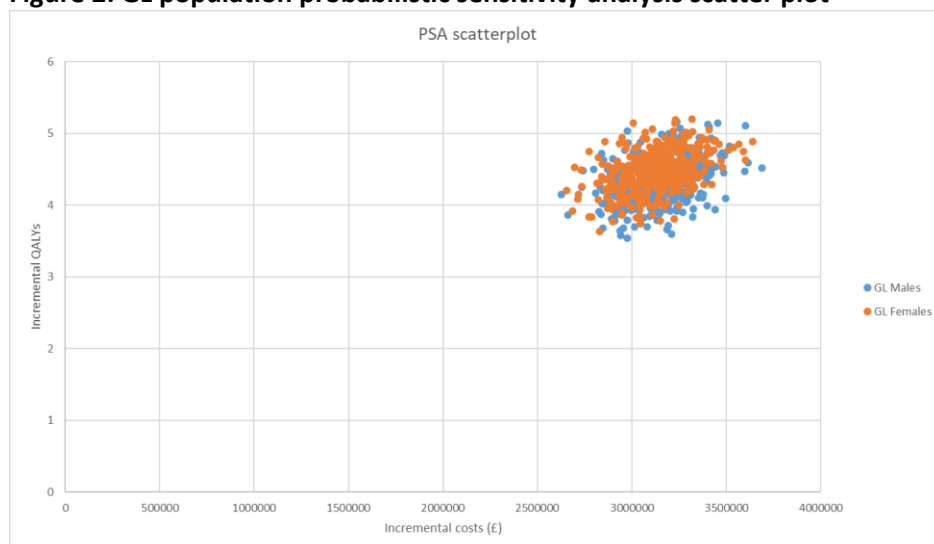


Figure 2: GL population probabilistic sensitivity analysis scatter plot**Section 5 and Appendix 3: Budget Impact**

Amryt would like to provide a correction to the vial sizes used in the budget impact calculations provided in the NoMA submission. The UK EAP 2017 data as used in the NICE HST company submission was provided in the NoMA submission but newer 2018 data, used in the later stages of the NICE HST process (ERG report response, page 795/929 (1)) was used in the NoMA budget impact calculations.

In both UK EAP data cut-offs used as part of the NICE HST process and Amryt's EU 2021 forecast, most patients receive the 5.8 mg vial with fewer patients receiving the 11.3 mg vial and 3 mg vial. This is believed to be an accurate representation of future vial usage for Norway. Through discussions with clinicians at Stavanger University Hospital at the end of September, Amryt understands that out of the 4 GL patients, 3 are children (aged 2 years old, 2 years old and 9 years old respectively) who would be expected to require a lower dose of metreleptin than an adult. The proportion of patients receiving each vial size is shown in Table 1.

Table 1: Summary of the number of EAP patients currently receiving each vial size

	11.3 mg vial (up to a 10 mg dose)	5.8 mg vial (up to a 5 mg dose)	3 mg vial (up to a 2.5 mg dose)
UK EAP 2017 data as used in the NICE HST appraisal	11.5%	69.2%	19.2%
UK EAP 2018 data as used in the NICE HST appraisal	13.0%	60.9%	26.1%
EU 2021 forecast	11.3%	48.8%	39.9%

Abbreviations: EAP, Expanded access programme; EU, European; HST, Highly specialised technology; mg, Milligram; UK, United Kingdom

Using the final vial data (UK EAP 2018) as a conservative estimate accepted in the NICE HST appraisal and 4 GL patients in the calculations, annual budget impact is estimated to be NOK 20,687,703 in Year 5, significantly lower than the estimate provided by NoMA of NOK 25,078,233. A proposed update to the budget impact analysis provided by NoMA in appendix 3 is shown in Table 2.

Table 2: Net budget impact using submitted max PPP (drug cost only approach)

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Metreleptin + BSC (metreleptin is reimbursed)	20,837,694	20,837,694	20,837,694	20,837,694	20,837,694
BSC alone (metreleptin is not reimbursed)	149,991	149,991	149,991	149,991	149,991
Net budget impact	20,687,703	20,687,703	20,687,703	20,687,703	20,687,703

Abbreviations: BSC, Best supportive care; NOK, Norwegian Krone; PPP, Pharmacy purchase price

In summary, the budget impact calculations were accepted by NICE as part of their HST appraisal and use conservative vial assumptions. Results can therefore be viewed as reproducible, predictable and transparent. For full clarity, we have provided the budget impact model as an Excel file and would be happy to answer any further questions from NoMA.

1. NICE. Metreleptin for treating lipodystrophy [ID861] HST reconsideration Committee Papers [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst14/documents/committee-papers-2>