

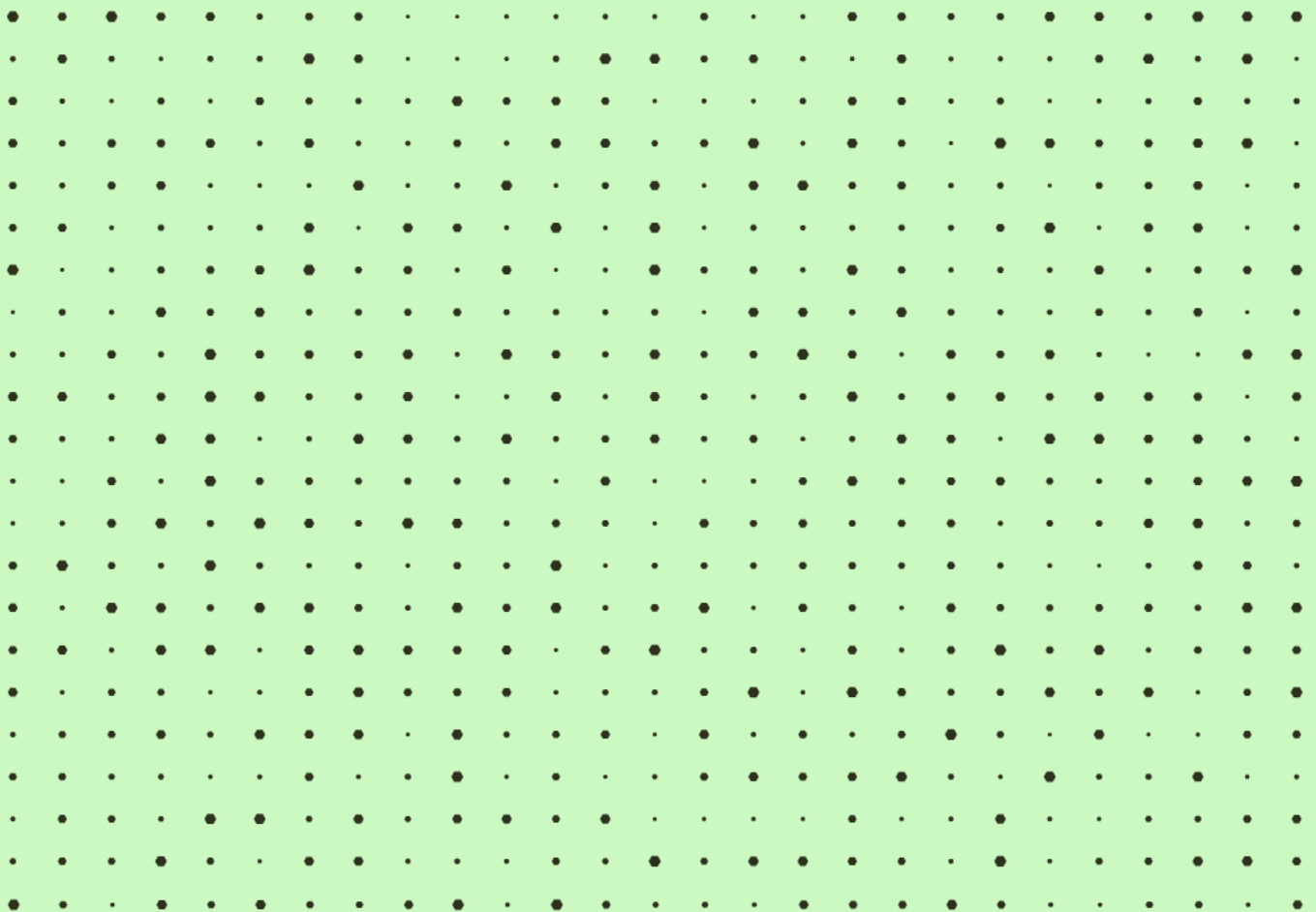
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Macimorelin (Ghryvelin)

Til diagnostisering av veksthormonmangel hos voksne

ID2018_046

04.12.2024



Forord

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

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

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

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

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

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

Metodevurdering av ID2018_046

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Ghryvelin (macimorelin). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av macimorelin ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at macimorelin har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pharmanovia A/S, samt konsultasjon med medisinske fageksperter om dagens diagnostiseringsmuligheter for pasientgruppen og anslag på hvor mange pasienter som årlig utredes for veksthormonmangel i norsk klinisk praksis.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2018_046 Bestillerforum RHF (11.06.2018): Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk (nå DMP) om å gjøre en forenklet vurdering av legemiddelkostnader og budsjettanslag for macimorelin til bruk ved diagnostisering av veksthormonmangel hos voksne.
Legemiddelfirma	Pharmanovia A/S
Preparat	Ghryvelin
Virkestoff	Macimorelin
ATC-kode	V04CD06
Aktuell indikasjon	Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål. Macimorelin er indisert til diagnostisering av veksthormonmangel (GHD – Growth Hormone Deficiency) hos voksne. Se preparatomtalen for mer informasjon (1).
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	N/A
Virkningsmekanisme	Macimorelin er en ghrelinagonist som stimulerer sekresjon av veksthormon fra hypofysen. Macimorelin stimulerer veksthormon-frigivelse ved å aktivere veksthormonsekretagoreseptorer (GHSR) som er til stede i hypofysen og hypothalamus (1).
Dosering	Doseringen av macimorelin beregnes basert på pasientens kroppsvekt, med en anbefalt engangsdose på 500 mikrogram per kg kroppsvekt, administrert oralt som en rekonstituert suspensjon (1).
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>

Sykdom

Veksthormonmangel hos voksne	
Om sykdommen	Veksthormon (VH)-mangel hos voksne er en tilstand der hypofysen ikke produserer tilstrekkelig VH. Vanlige årsaker til VH-mangel hos voksne er hypofysetumorer eller behandling av disse (operasjon/stråling), skader på hypofysen eller hypothalamus, og i sjeldne tilfeller genetiske avvik. Symptomene på VH-mangel hos voksne inkluderer økt kroppsfett, redusert muskelmasse og beinmineralitet, tretthet, angst, depresjon og svekket kognitiv funksjon. VH-mangel kan gi redusert livskvalitet (2).
Pasientgrunnlag aktuell for utredning i Norge	DMP anslår at omtrent 20-50 voksne som utredes for VH-mangel i Norge hvert år.
Diagnostisering i norsk klinisk praksis	Siden VH utskilles i pulser er ustimulerte målinger upålitelige. Diagnostisering av VH-mangel hos voksne kan gjøres ved hjelp av stimuleringstester: Insulin toleranse test (ITT) brukes for å vurdere kroppens respons på hypoglykemi, som normalt stimulerer VH-sekresjon. Arginin-GHRH testen er et annet alternativ som stimulerer VH-sekresjon og kan brukes hos pasienter hvor ITT er kontraindisert. Testen bedømmer hypofysens VH reserve ved mistenkt VH-mangel. Denne testen har tidligere vært benyttet i norsk klinisk praksis, men den er nå utilgjengelig, og det er usikkert når eller om den vil bli tilgjengelig igjen.
Plassering av macimorelin i behandlingsalgoritmen	DMP vurderer at macimorelin vil erstatte tidligere bruk av Arginin-GNRH test, samt ITT i de tilfellene hvor det ikke er indikasjon for å teste ACTH-kortisol-aksen.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Dagens diagnostisering

Et viktig mål når man diagnostiserer veksthormonmangel hos voksne, er å unngå falskt positive diagnoser som leder til at man starter behandling med veksthormoner på feilaktig grunnlag. VH-stimuleringstesting reserveres derfor for personer med en relevant sykehistorie. Dette kan innebære dokumentert hypothalamus-hypofyse-patologi, inkludert svulster eller andre strukturelle sykdommer som påvirker hypofysen eller hypothalamus, verifisert VH-mangel i barndommen og pasienter som har gjennomgått intrakraniell strålebehandling, da dette kan påvirke VH-produksjonen (3).

Fra et medisinsk ståsted, ønsker man å ha ulike tester tilgjengelig for VH-diagnostisering i norsk klinisk praksis. Insulintoleransetesten (ITT) er den vanligste metoden per i dag. Medisinske fageksperter bekrefter at man ved kontraindikasjon mot ITT eller hos overvektige pasienter tidligere kunne utføre Arginin-GHRH testen, men at denne er nå ikke tilgjengelig i Norge eller internasjonalt på grunn av mangel på rekombinant GHRH. Fageksperterne beskriver at ITT, som medfører å indusere hypoglykemi, kan være ubehagelig for pasientene, og innebærer risiko for komplikasjoner som kramper og lang ventetid for å oppnå nødvendig lavt blodsukker nivå. ITT anses dessuten som ressurskrevende siden den krever tilstedeværelse av én-to sykepleiere per pasient. Det forutsettes erfarent personell som kan håndtere hypoglykemiske episoder, og ta nødvendige blodprøver til riktig tid. På grunn av hypoglykemirisikoen er ITT kontraindisert hos pasienter med hjertesykdom, epilepsi eller tidligere krampeanfall.

Nytte

Effekten av macimorelin ble vurdert i en fase III hovedstudie (AEZS-130-052) samt en supplerende fase III studie (AEZS-130-047). Hovedstudien var en randomisert, åpen, enkeltdose overkrysningsstudie som sammenlignet samsvarsnivået mellom resultatene av macimorelin-testen og ITT. Studiene viser at macimorelin er en effektiv og sikker test for å diagnostisere VH-mangel hos voksne, med en nøyaktighet som er sammenlignbar med ITT (4, 5). EMA har gitt macimorelin markedsføringstillatelse og vurdert at macimorelin er egnet til å bekrefte diagnosen veksthormonmangel med høy sensitivitet og spesifisitet hos voksne pasienter, og dermed unngå overbehandling av VH-mangel (6).

DMP anser dokumentasjonen på macimorelin testen som pålitelig og har vurdert at den er godt egnet til å identifisere personer med VH-mangel, samtidig som den effektivt reduserer risikoen for falske positive resultater. Dette kan bidra til å unngå overbehandling av VH-mangel. DMP har ikke gjennomført beregninger på hvor mange som får behandling for VH-mangel i Norge som følge av falske positive testresultater, men forventer at macimorelin-testen potensielt kan redusere kostnadene knyttet til unødvendig behandling som følge av disse resultater. Dersom testing med macimorelin bidrar til at langvarig behandling med veksthormoner sjeldnere startes på feil grunnlag, vil kostnadseffektiviteten ved bruk av macimorelin-testen øke, og samlede utgifter til legemidler knyttet til VH-mangel reduseres.

Ettersom Arginin-GHRH-testen ikke lenger kan skaffes, oppgir medisinske fageksperter at det nå er et større behov for en alternativ test til ITT enn det var tidligere. Testmetoden macimorelin fremstår som et tryggere, enklere og mindre ressurskrevende alternativ til ITT, og kan redusere risikoen og ubehaget for pasientene betydelig ifølge de medisinske fageksperterne.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet

en kvalitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av VH-mangel hos voksne for pasienter som diagnostiseres med dagens standardbehandling.

DMP vurderer at VH-mangel hos voksne er en alvorlig tilstand som kan påvirke flere aspekter av helsen. Voksne pasienter kan få økt kroppsfett, spesielt i mageregionen, redusert muskelmasse og styrke, samt redusert beintetthet, som øker risikoen for brudd. Tilstanden er også forbundet med kardiovaskulære problemer, inkludert redusert hjertefunksjon og økt risiko for aterosklerose, som kan føre til hjerte- og karsykdommer. I tillegg kan VH-mangel påvirke livskvaliteten negativt, med symptomer som redusert energi, depresjon, angst og sosial isolasjon (2).

DMP vurderer at det er avgjørende med god diagnostikk for denne pasientgruppen, gitt tilstandens alvorlighet. Det er også viktig med en riktig diagnose slik at behandling med veksthormoner ikke startes på feil grunnlag.

Ressursbruk og budsjettvirkninger

Totalkostnaden (utgifter til legemiddel og helsepersonell) for diagnostisering med Ghryvelin er 8271 NOK, basert på maksimal AUP inklusiv mva.

Til sammenligning ligger totalkostnaden for ITT mellom 5354 – 8254 NOK per pasient. Totalkostnaden for Arginin-GNRH har tidligere vært på minimum 9415 NOK.

Dersom 20 pasienter årlig testes med ITT, vil det kostnadene ligge mellom 107 080 NOK og 165 080 NOK. For samme antall pasienter testet med Ghryvelin, vil kostnadene være 165 420 NOK, altså rundt 500 til 60 000 NOK mer per år. Budsjettkonsekvensene avhenger av den faktiske bruken av sykepleietid på ITT og antallet pasienter som testes.

Ghryvelin er kostnadsbesparende sammenlignet med Arginin-GHRH-testen som tidligere har vært brukt som et alternativ til ITT. Siden Arginin-GHRH-testen er utilgjengelig på det norske markedet på ubestemt tid, har ikke DMP kvantifisert eventuelle budsjettkonsekvenser (markedsandeler og nøyaktige totalkostnader per pasient) ytterligere for denne vs. Ghryvelin.

Usikkerhet

DMP har basert beregningene på totalkostnadene på antakelsen om at det kun benyttes én test per utredning av hver pasient. Dette kan imidlertid avvike fra klinisk praksis, ettersom det i visse tilfelle kan være aktuelt å reteste pasienter for VH-mangel. Ifølge de medisinske fagekspertene vil dette gjelde for et svært begrenset antall pasienter, hovedsakelig i overgangen fra barn til voksen, der pasienten ønsker videre behandling med veksthormon i voksen alder. Ettersom retesting ikke er inkludert i beregningene, vil de faktiske utgiftene til testing i praksis likevel ikke være vesentlig høyere enn de beregnede tallene som er presentert. Dette gjelder for både ITT og macimorelin-testen.

Testresultater med macimorelin påvirkes av vekt, og siden deltakere med BMI over 40 kg/m² ikke var inkludert i hovedstudien, er diagnostisk effekt for svært overvektige personer ukjent. For aldersgruppen 18-25 år er det heller ikke mulig å trekke sikre konklusjoner på grunn av overgangspannen fra puberteten til voksen alder, der andre grenseverdier anbefales (7).

DMP har i budsjettberegningene for macimorelin antatt at 95 % av pasientene vil veie under 120 kg. Legemiddelutgiftene vil øke dersom flere pasienter veier over 120 kg.

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Metodevurdering av ID2018_046	2
Metode.....	2
Sykdom.....	3
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	4
Innholdsfortegnelse	6
Logg	7
1. Bakgrunn	9
2. Klinisk evidensgrunnlag	10
2.1 Oversikt over relevant studie.....	10
2.2 Resultater	11
2.2.1 Effekt	12
2.2.2 Sikkerhet	12
3. Økonomi.....	13
3.1 Legemiddelkostnader	13
Referanser	16
Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent.....	17

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	11-01-2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	11-06-2018
Dokumentasjon mottatt hos DMP	03-05-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	12-06-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	03-09-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	18-09-2024
Rapport ferdigstilt	04-12-2024
Total tid hos DMP ¹	215 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	13 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	202 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	39 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	123 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Stine L. Fougner	Helse Midt-Norge
Ansgar Heck	Helse Sør-Øst
Siri Carlsen	Helse Vest

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Camilla Høj	Saksutreder	Rådgiver
Reidun Husteli	Saksveileder	Seniorrådgiver
Rita Hvalbye	Har godkjent endelig rapport.	Enhetsleder

1. Bakgrunn

Dagens diagnostiske metoder

Diagnostisering av VH-mangel hos voksne krever flere tilstedeværende faktorer, inkludert dokumentasjon på sykdom eller skade i hypofyse eller hypothalamus (2, 8). Diagnostiseringen inkluderer måling av hormonprofilen⁴. Lave nivåer av både hypofysehormoner og perifere hormoner kan indikere hypofysesvikt. Ved mistanke om dette kan stimulasjonstester gjennomføres, som arginin-GHRH-test eller insulin-toleransetest (ITT), for å vurdere veksthormonproduksjonen (8). To stimuleringsstester er nødvendig for å bekrefte isolert veksthormonmangel, med mindre pasienten har kjent svikt i tre eller flere hypofyseakser, lavt IGF-1 og kjent hypofysesykdom, hvor ytterligere testing ikke er nødvendig (8). En subnormal VH-respons på disse stimulasjonstests kan indikere VH-mangel (2).

VH-stimuleringstesting reserveres for personer med en relevant sykehistorie, som dokumentert hypothalamus-hypofyse-patologi, inkludert svulster eller andre strukturelle sykdommer som påvirker hypofysen eller hypothalamus, verifisert VH-mangel i barndommen og pasienter som har gjennomgått intrakraniell strålebehandling, da dette kan påvirke VH-produksjonen (2). VH-stimuleringstesting anbefales ikke for personer uten en klar historie med sykdom i hypofysen eller hypothalamus, eller de med lav forhåndsvurdert sannsynlighet for VH-mangel (2).

Siden VH utskilles i pulser er ustimulerte målinger ikke pålitelige. I norsk klinisk praksis har to ulike stimuleringsstester for diagnostisering av VH-mangel hos voksne vært benyttet, ifølge de medisinske fagekspertene DMP har konsultert. Den mest brukte testen er ITT, fulgt av arginin-GHRH testen. Disse testene er også beskrevet i metodebok.no (9, 10). Det har imidlertid blitt påpekt av de medisinske fagekspertene at arginin-GHRH testen nå har vært utilgjengelig over en lengre periode, og at det er usikkert når eller om den kommer tilbake.

ITT: Testen gjennomføres med pasienten fastende, uten å ha tatt glukokortikoider om morgenen eller kvelden før, hvis ACTH-kortisol-aksen også skal undersøkes. Pasienten møter til testen, får satt et venekateter i albuen og hviler i 15 minutter. Deretter tas en nullprøve for ACTH, kortisol, veksthormon og glukose. Hurtigvirkende insulin injiseres intravenøst, og blodprøver tas ved flere tidspunkter etterpå for å måle hormon- og blodsukkernivåer. Hensikten med testen er å indusere hypoglykemi, ettersom dette stimulerer at VH (i tillegg til ACTH) slippes som en respons på stress. Hypoglykemi defineres ved blodsukker under 2,2 mmol/L eller ved symptomer som svetting og hjertebank. Bivirkninger eller komplikasjoner ved ITT-testen inkluderer bevissthetstap, kramper, arytmier og angina pectoris/hjerteinfarkt. Pasienten må overvåkes i minst to timer etter at testen er ferdig (9).

Arginin-GHRH test: Denne testen brukes for å vurdere hypofysens veksthormonreserve, særlig når insulin-toleransetesten (ITT) er kontraindisert, eller hos overvektige pasienter. Testen innebærer administrering av veksthormonfrigjørende hormon (GHRH) sammen med arginin som intravenøs infusjon. Arginin antas å hemme somatostatin, som vanligvis blokkerer VH-frigjøring, mens GHRH direkte stimulerer hypofysen til å frigjøre veksthormon. Blodprøver tas før og flere ganger etter infusjonen for å måle VH-nivåer. Testen beskrives som mindre risikabel enn ITT og krever mindre intensiv overvåkning (10).

Plassering av macimorelin i diagnostiseringsalgoritmen

Diagnostisering med macimorelin kan ifølge medisinske eksperter delvis erstatte de eksisterende stimuleringsstestene for diagnostisering av veksthormonmangel i klinisk praksis. Medisinske fagekspertene vurderer at macimorelin skiller seg fra de nåværende testene ved å være mindre belastende for pasienten og mindre ressurskrevende for helsepersonell. Arginin-GHRH testen er ikke

⁴Hormonprofilen inkluderer prolaktin, TSH, fritt-T4, kortisol, ACTH, IGF-1, LH, FSH og SHBG.

tilgjengelig i norsk klinisk praksis lengre. ITT kan brukes til å undersøke ACTH-kortisol-aksen i tillegg til VH, så macimorelin vil primært være relevant for pasienter som trenger testing for isolert veksthormonmangel. De medisinske fagekspertene oppgir at man ikke kan utelukke at man i noen tilfeller vil ønske å bruke macimorelin test i kombinasjon med Synacthentest istedenfor ITT for å vurdere ACTH-kortisol-aksen. DMP antar at dette ikke vil skje i utstrakt grad.

Basert på dette vurderer DMP at macimorelin vil erstatte tidligere bruk av Arginin-GNRH test, samt ITT i de tilfellene hvor det ikke er indikasjon for å teste ACTH-kortisol-aksen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over relevant studie

EMA har vurdert at macimorelin har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for markedsføringstillatelse for diagnostisering av veksthormonmangel hos voksne.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er AEZS-130-052 (5, 11). Studien er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1. Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen.

AEZS-130-052	
Studie ID	NCT02558829
Design	Randomisert, åpen, enkeltdose overkrysningsstudie som sammenligner samsvarsnivået mellom resultatene av macimorelin-testen (MAC) og insulintoleransetesten (ITT).
Studielokasjon	25 studielokasjoner i ni ulike land (20 sentre i Europa og fem sentre i USA).
Populasjon	<p>Pasientpopulasjonen (n=157) som inngikk i studien, var inndelt i fire grupper etter sannsynlighet for å ha VH-mangel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A: Høy sannsynlighet (n=42) • Gruppe B: Middels stor sannsynlighet (n=42) • Gruppe C: Liten sannsynlighet (n=44) • Gruppe D: Friske kontrollpersoner (n=29) <p>Friske kontrollpersoner matchet med høy sannsynlighet for VH-mangel.</p> <p>Viktige inklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 år til 65 år • Mistenkt VH-mangel basert på strukturell sykdom i hypothalamus eller hypofysen, kirurgi eller bestråling i disse områdene, hodeskade i voksen alder, andre hormonmangler i hypofysen, eller idiopatisk barndomsdebut av VH-mangel uten kjent skade eller lesjon. <p>Viktige eksklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VH behandling innen 1 måned før første VH stimuleringsstest innen 7 dager før første testdag. • Medisinsk historie med alvorlig psykiatrisk lidelse / Parkinsons sykdom / Cushing's sykdom. • Type 1-diabetes eller dårlig kontrollert Type 2-diabetes. • Klinisk signifikant kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom • Forhøyede lever- eller nyreverdier.

Intervensjon	<p>Macimorelin-test. Doseringen av macimorelin ble beregnet ut fra pasientens kroppsvekt, med en anbefalt engangsdose på 500 mikrogram per kg kroppsvekt.</p> <p>Legemidlet ble administrert oralt som en mikstur. Pasienten hadde fastet i minst 8 timer før administrasjon.</p> <p>Behandlingen var en engangsprosedyre for testing av veksthormonfrigjøring, som ble evaluert med blodprøver tatt 45, 60 og 90 minutter etter administrasjonen.</p>
Komparator	<p>Insulinintoleransetest (ITT). ITT ble administrert ved intravenøs insulinadministrasjon med en standarddose på 0,10 U/kg (0,15 U/kg ved BMI > 30). Hvis hypoglykemi (<2,2 mmol/L) eller symptomer ikke ble oppnådd innen 45 minutter, ble det gitt en ekstra dose insulin.</p>
Primært endepunkt	<p>Det var to ko-primære endepunkter i denne studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prosent av negativt samsvar. - Prosent av positivt samsvar. <p>Følgende grenseverdier for stimulerte VH-nivåer ble brukt: Macimorelin: VH 2,8 ng/mL ITT: VH 5,1 ng/mL</p> <p>En topp VH-verdi under grenseverdien (dvs. < 2,8 eller < 5,1, henholdsvis) ble ansett som 'test positiv', mens en verdi over grenseverdien ble ansett som 'test negativ'.</p>
Viktige sekundære endepunkter	<ul style="list-style-type: none"> - Måling av serumkonsentrasjonene av VH etter administrasjon med vurdering av forhåndsbestemte cut-off verdien på 2,8 ng/ml for macimorelin-testen eller 5,1 ng/ml for ITT - Sensitivitet og spesifisitet for både macimorelin og ITT - Sikkerhet
Observasjonstid	70 dager
Datakutt	28. November 2016

2.2 Resultater

I hovedstudien (AEZS-130-052) deltok 157 personer, hvorav 59 % var menn, 41 % var kvinner, og 86 % var hvite. Medianalderen var 41 år (spenn fra 18 til 66 år), med en gjennomsnittlig kroppsmasseindeks (BMI) på 27,5 kg/m² (spenn fra 16 til 40 kg/m²) (1). Data fra begge testene (macimorelin og ITT) var tilgjengelige for 140 av deltakerne, fordelt på følgende grupper: 38 personer (27 %) i gruppe A (høy sannsynlighet for VH mangel), 37 personer (26 %) i gruppe B (middels sannsynlighet), 40 personer (29 %) i gruppe C (lav sannsynlighet), og 25 personer (18 %) i gruppe D (friske kontrollpersoner) (1).

Av de utførte testene mislyktes én av 154 macimorelin-tester (0,6 %) på grunn av teknisk feil, mens 17 av 157 ITT-tester (10,8 %) mislyktes på grunn av manglende hypoglykemi (dvs. utilstrekkelig stimulering) (1).

2.2.1 Effekt

Den diagnostiske effekten av macimorelin ble undersøkt i AEZS-130-052, der man sammenlignet samsvarsnivået mellom macimorelin-test og ITT.

Serumnivåene av VH ble målt 30, 45, 60 og 90 minutter etter administrasjon av begge testene (1).

Nivåene av negativt og positivt samsvar mellom resultatene av ITT- og macimorelin-testen ble brukt til å evaluere verdien av macimorelin-testen. Negativt samsvar er andelen forsøkspersoner med en negativ ITT (dvs. de som ikke har VH-mangel i henhold til ITT) og som også har en negativ macimorelin-test. Med et høyt nivå negativt samsvar vil ikke macimorelin-testen feildiagnostisere en person uten VH-mangel i henhold til ITT, til å ha VH-mangel. Positivt samsvar er andelen forsøkspersoner med en positiv ITT (dvs. de som har VH-mangel i henhold til ITT) og som også har en positiv macimorelin-test. Med et høyt nivå positivt samsvar vil ikke macimorelin-testen feildiagnostisere en person med VH-mangel i henhold til ITT til å ikke ha VH-mangel.

Studieprotokollen beskrev at testene ble ansett som positive (dvs. diagnostisert med VH-mangel) hvis det maksimale serum-VH-nivået var under den forhåndsbestemte cut-off-verdien på 2,8 ng/ml for macimorelin-testen, eller under 5,1 ng/ml for ITT(1).

I den pre-definerte analysen var altså en mye høyere grense for VH-mangel satt for ITT testen enn for macimorelin-testen. Analyse av studieresultater utført med disse grensene ga macimorelin-testen et negativt samsvar på 94 %, og et positivt samsvar på 74 %. DMP vurderer at analyser med disse ulike cut-off verdiene er mindre godt egnet for å informere om samsvar, og har i metodevurderingen vektlagt en post-hoc-analyse basert på mer sammenlignbare terskelverdier.

Post hoc-analyse med en cut-off verdi på 3,0 ng/ml for ITT (og 2,8 ng/ml for macimorelin-testen)

En post-hoc-analyse med en cut-off-verdi på 3,0 ng/ml for ITT (og ikke 5,1 ng/ml slik som ved den forhåndsdefinerte analysen) viste at estimatene for negativt og positivt samsvar var henholdsvis 95 % og 86 %, med nedre 95 % konfidensintervall på 87 % og 75 %. Gjentakelsesnøyaktigheten var 97 %. Sensitivitet og spesifisitet ble estimert til henholdsvis 87 % og 96 % (1).

Ved å evaluere både negativt og positivt samsvar mellom ITT og macimorelin kunne det fastslås at macimorelin-testen er pålitelig både for å unngå feildiagnostisering av personer uten VH-mangel, og for å bekrefte VH-mangel hos de som har testet positiv med ITT.

Oppsummert beskriver EMA noen metodiske utfordringer med studiedesign (predefinerte cut-off verdier), men at de til tross for disse har gjort en totalvurdering av at macimorelin-testen er egnet for å unngå overbehandling med veksthormoner, fordi man kan stole på at VH-nivåer < 2,8 ng/ml målt med denne testen tilsier en bekreftet VH-mangel diagnose (7). Preparatomtalen beskriver ytterligere hvordan macimorelin testresultater skal tolkes.

2.2.2 Sikkerhet

Sikkerhetsprofilen av macimorelin ble undersøkt i klinisk studie AEZS-130-052. De vanligste bivirkningene av macimorelin som ble rapportert inkluderte dysgeusi (bitter eller metallisk smak) hos 5 % av studiedeltakerne, samt hodepine, tretthet og kvalme hos 3 % av studiedeltakerne. Andre, mindre vanlige bivirkninger var svimmelhet (2 %) og en rekke andre symptomer, som magesmerter, diaré, følelsen av å være varm eller kald, sult, palpitasjoner (hjertebank), langsom hjerterytme, tørste, skjelvinger, og svimmelhet, som forekom hos 1 % av studiedeltakerne. De fleste bivirkningene var milde og kortvarige, uten behov for ytterligere medisinsk behandling (1).

I tillegg ble det observert enkelte hjerteavvik under klinisk utvikling ved macimorelin, der én pasient opplevde forbigående endringer i EKG, som inkluderte T-bølgeavvik og forlenget QT-intervall. En separat studie viste at en høy dose av macimorelin kunne føre til en forlengelse av QT-intervallet på ca. 11 ms, selv om mekanismen bak dette er ukjent (1).

Til sammenligning var ITT assosiert med et bredt spektrum av symptomer relatert til hypoglykemi. De vanligste bivirkningene ved ITT målt i AEZS-130-052 studien inkluderte hyperhidrose (økt svette), somnolens, sult, hetetokter, svimmelhet, fatigue, asteni (kraftløshet), tremor, kvalme, hjertebank, hodepine, takykardi, munntørrehet og tørste (1).

EMA oppsummerte at macimorelin var assosiert med betydelig færre bivirkninger enn ITT. 27 % av pasientene som fikk macimorelin opplevde minst en bivirkning, mens tilsvarende var 96,2 % hos pasientene som mottok ITT. Studiepasientene foretrakk også macimorelin testen over ITT (7).

3. Økonomi

3.1 Legemiddelkostnader

Paknings- og enhetspriser for Ghryvelin (macimorelin), ITT, og arginin-GHRH testene er oppsummert i tabell 2 under. I tabell 2 oppgis legemiddelkostnader basert på maksimal AUP, inklusiv mva. for de markedsførte legemidlene. Legemiddelkostnader for Ghryvelin og ITT er innhentet fra siden «Legemiddelsøk» (12, 13). Til ITT brukes hurtigvirkende insulin. For sammenligning av kostnader er det innhentet priser for NovoRapid Penfill (12). Arginin-GHRH testen består av GHRH (somatorelin) og L-arginine (L-arginine monohydrochloride) (10, 14). Somatorelin og L-arginine monohydrochloride finnes kun som uregistrerte legemidler, og prisene for somatorelin er basert på innhentede data fra farmalogg. Prisene på uregistrerte legemidler kan variere over tid siden disse ikke har en godkjent maksimalpris. Som tidligere nevnt, er denne testen nå utilgjengelig på det norske marked i en ubestemt periode. Prisene for L-Arginine er ikke inkludert i tabell 2, da dette ikke kunne hentes inn, noe som innebærer at den totale kostnaden for Arginin-GHRH testen må forventes å være høyere enn angitt i tabell 2 og 3.

Beregningene tar utgangspunkt i at testene brukes kun én gang i forbindelse med diagnostisering, men i klinisk praksis kan retesting også være aktuelt både med macimorelin og ITT. Dosering for henholdsvis ITT og arginin-GHRH testen er basert på informasjon fra metodebok.no (9, 10), mens dosering av Ghryvelin-testen er basert på preparatomtalen (1). DMP har ikke gjennomført en kostnadsberegning for å vurdere en eventuell erstatning av ITT med en kombinasjon av macimorelin og synacthentest for pasienter som krever testing av ACTH-kortisol-aksen.

Legemiddelkostnaden for Ghryvelin (maksimal AUP inkl. mva.) er 5077,80 NOK per pasient forutsetter at pasienten veier under 120 kg, hvilket vil gjelde for de fleste pasienter (> 95 % ifølge to medisinske fagekspert, og 90-95 % ifølge en ekspert). DMP har i beregningene antatt at 95 % av pasientene vil veie under 120 kg. Legemiddelutgiftene vil øke dersom mange pasienter veier over 120 kg.

Tabell 2. Paknings- og enhetspriser på de ulike legemidler per diagnostisering, legemiddelpriser inklusiv mva. Dosering for Ghryvelin basert på preparatomtale (1). Dosering for Arginin-GHRH test og ITT er basert på informasjon fra metodebok.no (4, 5).

Preparat	Virkestoff	Varenr.	Styrke	Dosering pr. test	Pakningsstørrelse (antall enheter)	MT	Enhetspris (NOK, inkl. mva.)	Enhetspris per dosering (NOK, inkl. mva.)
Macimorelin test								
Ghryvelin	Macimorelin acetat	435120	60 mg	500 mikrogram per kg kroppsvekt.	1 dosepose (95 % av pasientene) og 2 doseposer (5 % av pasientene)	Ja	5077,80	5331,69
ITT								
NovoRapid Penfill	Insulin aspart	093948	100 IE/ ml	0,1 – 0,15mIE per kg kroppsvekt	Sylinderampule 1x3 ml	Ja	70,64	70,64 *
Arginin-GHRH test								
Somatorelin	GHRH ferring	216604	50mcg	100 µg	2	Nei	2924**	5848

*Runder av pris opp til nærmeste hele enhet á 3 ml. **Pris inklusiv mva. basert på tall innhentet fra farmalogg (mars 2023 siste gang somatorelin ble solgt).

I tillegg til legemiddelkostnadene er administrasjonskostnadene for de ulike diagnostiseringsmetodene inkludert i tabell 3. Ghryvelin administreres oralt, mens testene ITT og arginin-GHRH testen administreres intravenøst, noe som medfører vesentlig høyere kostnader per gjennomføring. Antall blodprøver som kreves, varierer også mellom testene. Ifølge preparatomtalen for Ghryvelin skal det tas fire blodprøver under testen, mens det for ITT skal tas åtte blodprøver, og for arginin-GHRH testen seks blodprøver, i henhold til den diagnostiske prosedyren beskrevet i metodebok.no (1, 9, 10).

Forbruket av antall sykepleiertimer samt varighet av prosedyrene varierer også. Ghryvelin-testen tar kortest tid (90 minutter) og medisinske fagekspertene vurderer at denne ikke er assosiert med vesentlige bivirkninger som man forventer at må følges opp. Arginin-GHRH testen har en varighet på 120 minutter. ITT, som skal indusere hypoglykemi, er mer risikofyllt og ifølge medisinske fagekspertene krever denne prosedyren at 1–2 erfarne sykepleiere er til stede hos pasienten under hele prosedyren på fire timer slik at hypoglykemiene kan håndteres adekvat.

DMP antar at tidsbruk for lege vil være likt for alle de tre testene.

Tabell 3. Totale testkostnader.

Preparat	Blodprøver (NOK)*	Lege spesialist, tid (NOK)**	Sykepleier, tid (NOK)***	Legemiddel-kostnader per test (NOK, inkl mva)	Totale kostnader (legemidler, tidsbruk og blodprøver)
Ghryvelin (MAC)	532 (4 prøver)	1319 (én time)	1088 (1,5 timer)	5332	8271
NovoRapid Penfill (ITT)	1064 (8 prøver)	1319 (én time)	2900 - 5800 (4 - 8 timer)	71	5354 – 8254
Arginin-GHRH test	798 (6 prøver)	1319 (én time)	1450 (2 timer)	5848	9415

*Sats 133 NOK **Sats 1319 NOK ***Sats 725 NOK – samtlige hentet fra DMPs enhetskostnaddatabase.

Budsjettkonsekvenser

Grunnet et usikkert pasientgrunnlag for utredning av VH-mangel i Norge, har DMP valgt å estimere både nedre og øvre forventning for antall pasienter som kan være aktuelle for testing hvert år i spesialisthelsetjenesten.

Dersom 20 pasienter testes årlig med ITT vil kostnadene ligge mellom 107 080 NOK og 165 080 NOK. Tilsvarende kostnad for Ghryvelin er 165 420 NOK.

Dersom 50 pasienter testes årlig med ITT, vil kostnadene ligge mellom 267 700 NOK og 412 700 NOK. Tilsvarende kostnad for Ghryvelin er 413 550 NOK.

Forskjellen i totalkostnadene for utredning av VH-mangel mellom Ghryvelin og ITT vil dermed variere fra rundt 500 til 60 000 NOK ved 20 pasienter årlig og fra rundt 1500 til 145 000 NOK ved 50 pasienter.

Ghryvelin er kostnadsbesparende sammenlignet med Arginin-GHRH-testen som tidligere har vært brukt som et alternativ til ITT. Siden Arginin-GHRH-testen er utilgjengelig på det norske markedet på ubestemt tid, har ikke DMP kvantifisert eventuelle budsjettkonsekvenser (markedsandeler og nøyaktige totalkostnader per pasient) ytterligere for denne vs. Ghryvelin.

Dersom man isolert ser på kostnadene knyttet til diagnostisering av VH-mangel med macimorelin og ITT, kan de totale budsjettkonsekvensene bli nøytrale eller øke dersom macimorelin erstatter ITT. Dette avhenger av en faktisk reduksjon i sykepleiertid knyttet til gjennomføring av testen for macimorelin sammenlignet med ITT. Å erstatte Arginin-GHRH testen med macimorelin vil være kostnadsbesparende. I denne konteksten er det også viktig at macimorelin testen av EMA er omtalt som egnet for å unngå overbehandling med veksthormoner, fordi man kan stole på at VH-nivåer < 2,8 ng/ml målt med denne testen tilsier en bekreftet VH-mangel diagnose (7). Dersom testing med macimorelin medfører at behandling med veksthormoner sjeldnere startes på feil grunnlag, vil dette samlet redusere legemiddelkostnadene.

Referanser

1. EMA. Preparatomtale Ghryvelin: EMA; 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/ghryvelin-epar-product-information_no.pdf.]
2. Feldt-Rasmussen U, Klose M. Adult growth hormone deficiency-clinical management. 2017.
3. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(6):1587-609.
4. clinicaltrials.gov. Investigation of a New, Oral Growth Hormone Secretagogue, AEZS-130 as a Growth Hormone Stimulation Test. 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00448747>.]
5. ClinicalTrials.gov. Validation of Macimorelin as a Test for Adult Growth Hormone Deficiency 2018 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02558829>.]
6. EMA/CHMP. Summary of opinion (initial authorisation), Macimorelin Aeterna Zentaris 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-macimorelin-aeterna-zentaris_en.pdf.]
7. EMA. Assessment report, Macimorelin Aeterna Zentaris EMA; 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ghryvelin-previously-macimorelin-aeterna-zentaris-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. metodebok.no. Hypofysesvikt 2024 [Available from: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=mtcCwjwz>.]
9. metodebok.no. Insulin-toleranse test (ITT) 2024 [Available from: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=XUxvSK5m>.]
10. metodebok.no. Arginin-GHRH test 2024 [Available from: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=tsGiiCGg>.]
11. Garcia JM, Biller BMK, Korbonits M, Popovic V, Luger A, Strasburger CJ, et al. Macimorelin as a Diagnostic Test for Adult GH Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(8):3083-93.
12. DMP. NovoRapid Penfill - 100 E/ ml 2024 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=5121f4ea-57bd-4ac0-aa14-a92c0decaa05&searchquery=NovoRapid&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>.]
13. DMP. Ghryvelin - 60 mg 2024 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=2275bd25-5746-45b8-a3f6-9ccc04f66dd4&searchquery=Ghryvelin&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>.]
14. DMP. Natriumklorid Fresenius Kabi - 9 mg/ ml 2024 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=d91a2c33-ec46-474d-8b5c-4260f7c74844&searchquery=Natriumklorid%20fresenius%20kabi&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>.]

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Pharmanovia A/S har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken. Pharmanovia A/S har imidlertid valgt å ikke gjøre det i denne.