

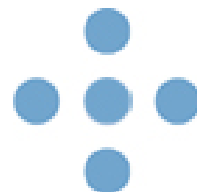
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 30. mars 2020

Kl.: 10.00 – ca 10.45

Sted: Avholdes som et **SKYPE-møte**



Administrerende direktører i de regionale helseforetakene
Knut Georg Hartviksen, observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Bjørn Guldvog, helsedirektør – observatør
Olav Slåttebrekk, ass. helsedirektør – vararepresentant til helsedirektør

Kopi:
Fagdirektører i de regionale helseforetakene
Elisabeth Bryn, Statens Legemiddelverk

Deres ref.

Vår ref.:
2020/215

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 23. mars 2020

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 30. mars 2020 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 30. mars 2020 klokka 10.00

Møte vil avholdes som en skypemøte. Oppkoblingsinformasjon vil sendes per e-post.

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14, fordi disse er å anse som organinterne dokumenter fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

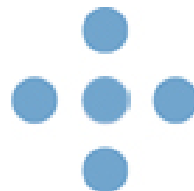
Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder, ved Mette Nilstad på tlf. 917 18 308.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 30. mars 2020

Vår ref.:
2020/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 024-2020 Godkjenning av innkalling og saksliste

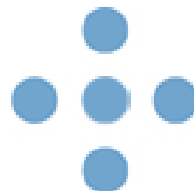
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 30. mars 2020.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 024-2020	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 025-2020	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 24. februar 2020
Sak 026-2020	ID2018_070 Triclosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon
Sak 027-2020	ID2016_057 Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet
Sak 028-2020	ID 2018_115 Lomitapid (Lojuxta®) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi
Sak 029-2020	ID 2019_142 Natalizumab (Tysabri®) for undergrupper av pasienter med RRMS
Sak 030-2020	ID2019_002 Atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av metastatisk trippel-negativ brystkreft
Sak 031-2020	ID2019_051 Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft til pasienter med plateepitelkarsinom og som tidligere har mottatt kjemoterapi
Sak 032-2020	Beslutninger ved manglende dokumentasjon m. m. i bestilte metodevurderinger i Nye Metoder
Sak 033-2020	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt
Sak 034-2020	Eventuelt

Stjørdal, 23. mars 2020

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 30. mars 2020

Vår ref.:
2020/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 025-2020 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 24. februar 2020

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 24. januar 2020 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 24. februar 2020 godkjennes.

Stjørdal, 23. mars 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 24. februar 2020

Protokoll – (til godkjenning)

Vår ref.:
2020/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal 30 mars 2020



Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	24. februar 2020 klokka 10.00
Møtested:	Grev Wedels plass 5 - Oslo

Tilstede

Navn:	
Stig A. Slørdahl	adm. direktør Helse Midt-Norge RHF
Herlof Nilssen	adm. direktør Helse Vest RHF
Cathrine M. Lofthus	adm. direktør Helse Sør-Øst RHF
Cecilie Daae	adm. direktør Helse Nord RHF
Observatør:	
Knut Georg Hartviksen	observatør fra de regionale brukerutvalgene
Sekretariatet:	
Mette Nilstad	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Gunn Fredriksen	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF (per telefon)
Hanne Sterten	kommunikasjonsrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Bisittere:	
Geir Tollåli	fagdirektør Helse Nord RHF
Jan Frich	viseadministrerende direktør Helse Sør-Øst RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør Helse Vest RHF
Henrik Sandbu	fagdirektør Helse Midt-Norge RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder Statens Legemiddelverk
Hanne Husom Haukland	medisinsk rådgiver, Helse Nord RHF
Randi Spørck	seksjonsleder Helse Nord RHF

Forfall

Navn:	
	Bjørn Guldvog, helsedirektør (observatør)
	Olav Slåttebrekk, assisterende helsedirektør

Sak 014-2020 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 015-2020 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 27. januar 2020

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 27. januar 2020 godkjennes.

Sak 016-2020 ID 2019 082 Dupilumab (Dupixent®) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter over 18 år – revurdering

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Dupilumab (Dupixent®)* kan innføres til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter over 18 år hvor systemisk behandling er indisert og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller hvor man har kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen skal gjennomføres i tråd med *Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem*, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi. Herunder skal følgende anbefalinger legges til grunn:

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

Følgende startkriterier gjelder og alle skal være oppfylt:

- 1) *Krav til alvorlighet: EASI¹-skår over eller lik 21, POEM²-skår ≥ 17 , og DLQI³-skår ≥ 11 .*
- 2) *Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.*
- 3) *Biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, og når minst en systemisk behandling er prøvd.*

Følgende stoppkriterier gjelder:

- 1) *Dersom pasienten ikke har hatt adekvat respons på behandlingen, skal denne stoppes etter 16 uker.*
- 2) *Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 måneder skal det gjøres forsøk med å stoppe behandlingen.*

Ved residiv kan behandling gjenopptas.

Kontroll anbefales hver tredje måned, noe hyppigere i starten, og bør innbefatte EASI, DLQI, POEM og blodprøvene Hemoglobin, Leukocytter m differensialtelling, ALAT og Serum-kreatinin.

4. Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. april 2020.

Sak 017-2020 ID 2019 015 Dupilumab (Dupixent®) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alder 12 til og med 17 år

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Dupilumab (Dupixent®) kan innføres til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alder 12 til og med 17 år (i henhold til markedsføringstillatelse), hvor systemisk behandling er indisert, og hvor man ikke har opplevd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller hvor man har kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.*
2. *Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.*

¹ EASI - Eczema Area and Severity Index

² POEM - Patient Oriented Eczema Measure

³ DLQI - Dermatology Life Quality Index

3. Behandlingen skal gjennomføres i tråd med *Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem*, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi. Herunder skal følgende anbefalinger legges til grunn:

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

Følgende startkriterier gjelder og alle skal være oppfylt:

- 1) *Krav til alvorlighet: EASI⁴-skår over eller lik 21, POEM⁵-skår ≥ 17 , og DLQI⁶-skår ≥ 11 .*
- 2) *Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.*
- 3) *Biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, og når minst en systemisk behandling er prøvd.*

Følgende stoppkriterier gjelder:

- 1) *Dersom pasienten ikke har hatt adekvat respons på behandlingen, skal denne stoppes etter 16 uker.*
- 2) *Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 måneder skal det gjøres forsøk med å stoppe behandlingen.*

Ved residiv kan behandling gjenopptas.

Kontroll anbefales hver tredje måned, noe hyppigere i starten, og bør innbefatte EASI, DLQI, POEM og blodprøvene Hemoglobin, Leukocytter m differensialtelling, ALAT og Serum-kreatinin.

4. Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. april 2020.

Sak 018-2020 ID 2017_102 Tildrakizumab (Ilumetri®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis – revurdering

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

⁴ EASI - Eczema Area and Severity Index

⁵ POEM - Patient Oriented Eczema Measure

⁶ DLQI - Dermatology Life Quality Index

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Tildrakizumab (Ilumetri®)* innføres ikke til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.
2. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med tildrakizumab kan tilsa at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsoalternativer til bruk ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Sak 019-2020 ID2018_089 Fingolimod (Gilenya®) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose hos barn og unge

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Fingolimod (Gilenya®)* innføres ikke til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose hos barn og unge 10 år og eldre.
2. Beslutningsforum for nye metoder viser til at *Fingolimod (Gilenya®)* per i dag er det eneste legemidlet på markedet som har godkjent indikasjon til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) hos barn fra 10 års alder og over. Det er ønskelig å ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men den aktuelle prisen er alt for høy.
3. Den fullstendige metodevurderingen av legemidler til bruk ved relapserende remitterende multipel sklerose viste at fingolimod ikke er et kostnadseffektivt behandlingsoalternativ sammenlignet med de fleste andre MS-legemidlene. Med gjeldende pris skal fingolimod ikke tas i bruk til nye pasienter.

Sak 020-2020 ID 2016_084 Regional varmebehandling (hypertermi) ved høy-risiko bløtvevssarkom (STS)

Med bakgrunn i at fagdirektør Baard-Christian Schem erklærte seg inhabil i saken så har administrerende direktør Herlof Nilssen i Helse Vest RHF, lagt til grunn tilrådingen fra de øvrige fagdirektørene.

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Regional varmebehandling (hypertermi) innføres ikke til behandling av høy-risiko bløtvevssarkom (STS).
2. Det er usikkerhet vedrørende dokumentasjon for effekt og bivirkninger av metoden.
3. Beslutningen vil kunne tas opp til ny vurdering når resultater fra nyere studier foreligger.
4. Inntil nye resultater foreligger, skal regional varmebehandling som tillegg til etablert behandling av høy-risiko sarkom kun skje i regi av kliniske studier.

Sak 021-2020 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 7. februar 2020 tas til orientering.

Sak 022-2020 Beslutningsforum for nye metoder – årsoppsummering 2019

Beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder godkjenner årsoppsummering 2019 med de endringer som kom frem under behandling av saken.

Sak 023-2020 Eventuelt

Ingen saker ble fremmet.

Stjørdal, 30. mars 2020

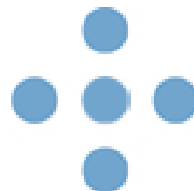
Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Cecilie Daae
Helse Nord RHF

Sett:

Cathrine M. Lofthus
Helse Sør-Øst RHF

Ivar Eriksen
Helse Vest RHF



Møtedato: 30. mars 2020

Vår ref.:
2020/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 026-2020 ID2018_070 Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. ID2018_070 Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bruken av triklosanbelagte suturer bør begrenses til et minimum. Evidensgrunnlaget gjør at det er usikkerhet knyttet til gevinsten ved å benytte triklosanbelagte suturer.

Stjørdal, 23. mars 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2018_070 Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 20. mars 2020

Unntatt offentlighet:

ID2018_070 Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon

Anbefaling fra fagdirektørene:

Bruken av triklosanbelagte suturer bør begrenses til et minimum. Evidensgrunnlaget gjør at det er usikkerhet knyttet til gevinsten ved å benytte triklosanbelagte suturer.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, overlevelsestall m.m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Forslag om metodevurdering «Triclosan coated sutures for the prevention of surgical-site infection» kom fra firmaet Ethicon, Johnson & Johnson MD 11. juni 2018. Folkehelseinstituttet (FHI) fikk på møte i Bestillerforum [24.09.2018 \(sak 135-2018\)](#) i oppdrag å utarbeide et notat som oppsummerer en EUnetHTA rapport av 13.03.2017 om dette temaet, og å ta med kostnader for metoden. Notatet ble drøftet i møte i Bestillerforum [17.12.2018 \(sak 216-2018\)](#). Temaet er vurdert av Regionalt kompetansesenter for smittevern Helse Vest v/Helse Bergen, Haukeland universitetssjukehus. Deres vurdering er omtalt i notatet fra FHI. Behandling av denne saken i Nye metoder ble utsatt i påvente av oppdaterte retningslinjer fra NICE. De ble publisert i april 2019, *se lenke til rapporten mot slutten av dette dokumentet*. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Postoperativ sårinfeksjon

Postoperative sårinfeksjoner er en av de hyppigst forekommende helsetjenesteassosierte infeksjoner (HAI). De er årsak til 14-15% av HAI og årsak til 5% av kirurgiske komplikasjoner. Abdominal kirurgi innebærer en spesiell risiko for utvikling av sårinfeksjon. Man skiller mellom rene og rene/kontaminerte prosedyrer, og om det er akutte eller elektive inngrep. Høyest forekomst av postoperative sårinfeksjoner ses i forbindelse med inngrep på tykktarm. Postoperativ sårinfeksjon utvikles etter at patogene organismer formerer seg i et sår og fører til lokale tegn og symptomer. I alvorlige tilfeller kan det utvikles til en systemisk infeksjon.

Suturer

Suturer som markedsføres i dag kan ha belegg av ett av to typer antibakterielt middel, triklosan eller klorheksidin. Det er ikke funnet studier som omhandler resultater for suturer belagt med klorheksidin. Resultater som omtales i det videre vil være resultater ved bruk av triklosanbelagte suturer. Suturer belagt med antibakterielt middel og standard suturer som markedsføres er av ulike slag. De er laget for ulike formål til bruk i ulike vev.

Triklosanbelagte suturer (TBS) er et medisinsk produkt, og omfattes av lov og forskrift om medisinsk utstyr. Det stilles strenge helse- og sikkerhetskrav til produsenten. Det er uklart om TBS vurderes som implantat i henhold til regelverket. Produsenten må kunne dokumentere at bruken av TBS ikke kan påføre pasienten skade, eller at bruk av stoffet har andre uheldige konsekvenser.

Suturer dekket av antibakterielt middel er utviklet med det mål å redusere risikoen for å utvikle postoperativ sårinfeksjon ved å minimere risikoen for at suturene koloniseres av bakterier som kan forårsake slike infeksjoner. Triklosan kan ødelegge bakterienes cellemembran og derved forhindre kolonisering med de vanligste grampositive og gramnegative bakterier som er assosiert med kirurgiske sårinfeksjoner. Triklosan er brukt i flere årtier, og er vist å ikke ha karsinogent potensiale eller å skade DNA. In vitro studier har vist at TBS plassert på agarplate med bakterier lager en inhibisjonssone som kan vare i opptil 23 dager.

Bivirkninger

Bivirkninger for pasienter ved bruk av suturer belagt med antimikrobielle midler kan være forbigående lokal irritasjon i sårområdet, forbigående betennelsesreaksjon på fremmedlegemet, rødme og hevelse under absorpsjon av subkutane suturer så vel som allergiske reaksjoner på triklosan. Som alle fremmedlegemer kan TBS forsterke en eksisterende infeksjon.

Triklosan og miljøeffekter

Triklosan er et biocid, en klorholdig fenol forbindelse ($C_{12}H_7Cl_3O_2$) som står oppført på Miljødirektoratets liste over farlige stoffer på grunn av stoffets miljøskadelige effekter og faren for utvikling av antibiotikaresistens. Triklosan er svært giftig for vann. Mekanismen for giftvirkningen er sammensatt og avhengig av organismen som undersøkes. Stoffet har harmonisert klassifisering for både akutt og kronisk giftighet i vannmiljø, er lite nedbrytbart og har bioakkumulerende egenskaper. I tillegg er det mistanke om hormonforstyrrende egenskaper. Stoffet er foreløpig ikke regulert i EUs kjemikalierregelverk REACH (Registration, Evaluation, Authorisation, Restriction of Chemicals).

Triklosan og antibiotikaresistens

Triklosan er baktericid ved høye brukskonsentrasjoner og bakteriostatisk ved lavere konsentrasjoner. Ved høye brukskonsentrasjoner virker triklosan baktericid ved å angripe cellenes cytoplasma og cellemembran. Ved lave konsentrasjoner virker triklosan bakteriostatisk ved å angripe bakterienes fettsyntese og hemme dannelse av cellemembraner. Det er påvist resistensmekanismer i enkelte bakterier som *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* og *Pseudomonas aeruginosa*. Det er en økende bekymring for både videre resistensutvikling i de bakterier der det allerede er påvist resistens mot triklosan og for faren for utvikling av kryssresistens.

Regjeringen har besluttet begrensninger i bruken av triklosan i kosmetikk. Regjeringen annonserte ytterligere innstramninger for bruk av triklosan gjennom

Biocidforordningen i 2016. Konklusjonen ble Kommisjonens gjennomføringsbeslutning (EU) 2016/110 av 27. januar 2016 om å ikke godkjenne triklosan som et eksisterende aktivt stoff for bruk i biocidprodukter i produkttype 1.

Metode i EUnetHTA rapporten

Systematisk litteratursøk etter Cochrane metodikk ble gjennomført i oktober 2016. Formålet med HTA-rapporten fra EUnetHTA, datert 13. mars 2017, var å evaluere effekt og sikkerhet ved bruk av suturer dekket med antibakterielt middel for å forhindre overflatiske og dype infeksjoner i operasjonssår ved abdominal kirurgi hos voksne. Komparator var suturer som ikke var belagt med antimikrobielt middel. Syv randomiserte studier ble publisert mellom 2011 og oktober 2015. Totalt ble 3580 pasienter randomisert: 1879 til triklosanbelagte suturer, og 1707 til suturer uten belegg med antibakterielle midler.

Resultat

Rapporten fra EUnetHTA konkluderte med at den totale risikoen for infeksjoner i operasjonsområdet reduseres signifikant ved bruk av triklosanbelagte suturer. Kvaliteten på evidensgrunnlaget ble vurdert med GRADE-metode til å være moderat. Sikkerheten av intervensjonen kunne ikke sikkert bekreftes fordi flere av de randomiserte studiene ikke rapporterte vedrørende uønskede effekter.

Det ble ikke påvist noen signifikante forskjeller i effekten mellom forskjellige typer operasjoner. Spesifikt ble det gjort subgruppeanalyse for effekten av TBS ved kolorektal kirurgi, leverkirurgi og kirurgi i øvre del av fordøyelsessystemet.

En svensk HTA-rapport fra 2014 konkluderte med at triklosanbelagte suturer sannsynligvis reduserer risiko for sårinfeksjoner, men vurderer evidensgrunnlaget til å være begrenset.

Innspill fra Regionalt kompetansesenter for smittevern i Helse Vest

Det vises i dette notatet til at det foreligger omfattende litteratur på området, primærstudier, systematiske oversikter, metaanalyser og anbefalinger og retningslinjer fra ulike kilder. Ved gjennomgang av dem kommer det klart fram at det er ulike tolkninger av evidensgrunnlaget for TBSs evne til å forebygge postoperative sårinfeksjoner. De viktigste konklusjoner i notatet, som er basert på en rask gjennomgang av foreliggende dokumentasjon, er: Per i dag er det ikke grunnlag for en generell anbefaling om bruk av TBS. Det bør legges opp til en bredere gjennomgang av evidensgrunnlaget og anbefalingene for eventuell bruk av triklosan-belagte suturer. Personell som har spesialkompetanse på postoperative sårinfeksjoner, og forebyggingen av disse, må involveres.

Vurderinger fra Folkehelseinstituttet v/Avdeling for resistens- og infeksjonsforebygging

Etter FHIs vurdering kan en ikke konkludere på bakgrunn av det som er funnet av litteratur. Det anbefales at TBS ikke benyttes i helsetjenesten før flere studier har vurdert fordeler opp mot konsekvenser for miljø og mulig resistensutvikling.

Kostnader

Det er ulik praksis ved sykehusene for bruk av TBS versus bruk av standard suturer. TBS har ikke andre bruksområder enn standard suturer har. Det finnes ingen nasjonal avtale

for innkjøp av suturer. Det er gjennomført regionale konkurranser på området. De regionale helseforetakene har ulike rammeavtaler for standard suturer og for TBS. Sammensetningen av forholdet mellom stipulert forbruk av TBS/standard sutur er heller ikke det samme i regionene. Andelen av TBS som del av det totale forbruket er beregnet forskjellig. Det brukes ulike typer suturer fra ulike produsenter/leverandører. Priser kan ofte ikke sammenlignes da produktene har ulike egenskaper. Det har ikke vært mulig å stipulere en total nasjonal budsjettkonsekvens ved bruk av TBS sammenlignet med budsjettkonsekvenser ved bruk av standard suturer. Anbud, stipulert forbruk av og pris for ulike suturer i regionene omtales nærmere på side 4-5 i notatet fra FHI.

Helseøkonomisk modell

Ut fra informasjonen som er innhentet er det usikkert om det kan estimeres en total nasjonal budsjettkonsekvens avhengig av om det finnes data på antall pasienter som er aktuelle for TBS sammenlignet med standard suturer.

Nye retningslinjer fra NICE

Behandling av denne saken i Nye metoder ble utsatt i påvente av oppdaterte retningslinjer fra NICE¹. De ble publisert i april 2019, *se lenke til rapporten mot slutten av dette dokumentet*.

På bakgrunn av denne rapporten utarbeidet FHI et internt notat, datert 12.06.2019. Notatet var basert på tilbakemelding fra Nettverksforum i smittevern. Oppsummering fra Nettverksforum:

Nettverksforum har gått igjennom rapporten fra NICE. Anbefalingen er basert på noen av de samme studiene vi tidligere har vurdert. Studiene varierer fra veldig lav til lav kvalitet, med unntak av en RCT innenfor pediatri som gis høy kvalitet. Heterogeniteten blant studiene er stor. NICE vurderer at evidensgrunnlaget gjør at det er usikkerhet knyttet til gevinsten ved å innføre tiltaket på generelt grunnlag, men at man kan vurdere tiltaket innenfor pediatri.

Nettverksforum opprettholder sin tidligere konklusjon. Det er ikke grunnlag for å komme med en generell anbefaling for bruk av triklosanbelagte suturer. Kost-nytte aspektet bør vurderes ved en eventuell innføring av tiltaket.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, rapport fra EUnetHTA, rapport fra NICE, notater fra Folkehelseinstituttet og innspill fra regionalt kompetansesenter for smittevern i Helse Vest.

Rapporten fra EUnetHTA, som omtales i notatet, konkluderer med at den totale risikoen for infeksjoner i operasjonsområdet reduseres signifikant ved bruk av triklosanbelagte suturer. Kvaliteten på evidensgrunnlaget ble vurdert med GRADE-metode til å være moderat. Sikkerheten av intervensjonen kunne ikke sikkert bekreftes fordi flere av de randomiserte studiene ikke inneholdt data om eventuelle uønskede effekter. En svensk HTA-rapport fra 2014 konkluderte med at triklosanbelagte suturer sannsynligvis reduserer risiko for sårinfeksjoner, men vurderer evidensgrunnlaget til å være begrenset.

¹ NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NICE har oppdatert sine retningslinjer fra 2007 om dette spørsmålet, og oppdaterte retningslinjer ble publisert i april 2019. Kvaliteten på studiene det vises til i retningslinjene varierer fra veldig lav til lav, med unntak av en RCT innenfor pediatri som gir høy kvalitet. Heterogeniteten blant studiene er stor. NICE vurderer at evidensgrunnlaget gjør at det er usikkerhet knyttet til gevinsten ved å innføre tiltaket på generelt grunnlag, men at man kan vurdere tiltaket innenfor pediatri.

Fagdirektørene vurderer at det ikke er grunnlag for å gi en generell anbefaling om generell bruk av triklosanbelagte suturer, men at tiltaket kan vurderes ved kirurgi til barn. Fagdirektørene anbefaler at bruken av triklosanbelagte suturer begrenses til et minimum.

Vedlegg og lenker:

1. Følgerebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Lenke til notat fra Folkehelseinstituttet: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Oppdatert%20notat%20Bestillerforum%20RHF%20triclosanbelagte%20suturer.pdf>
3. Lenke til rapport fra eunetha: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/OTCA02_Antibacterial-coated-sutures-for-the-prevention-of-abdominal-SSI_0.pdf
4. Lenke til rapport fra NICE april 2019, side 7-48 *Surgical site infection: prevention and treatment (D) Evidence review for the effectiveness of closure materials and techniques in the prevention of surgical site infection.*
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng125/evidence/closure-materials-and-techniques-in-the-prevention-of-surgical-site-infection-pdf-6727104401>

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne H. Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 30. januar 2019

Sak til beslutning: ID2018_070_ Triklosanbelagte suturer- notat

Herved oversendes notat utarbeidet av Folkehelseinstituttet datert 6.desember, oppdatert 18. januar med tittel «***Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon***».

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har i møtet i Bestillerforum RHF den 28.01.2019 klarert at notatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Lilly Shi

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

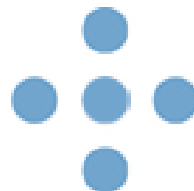
Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no



Møtedato: 30. mars 2020

Vår ref.:
2020/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 027-2020 ID 2016_057 Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. ID 2016_057 Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Voretigene neparvovec (Luxturna®)* innføres ikke nå til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet.
2. *Voretigene neparvovec (Luxturna®)* er et nytt behandlingstilbud som kan bremse synstapet ved arvelig retinal dystrofi. Det er dokumentert effekt av behandlingen, men usikkerhet knyttet til langtidseffekten. Det er ønskelig å ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men den aktuelle prisen er alt for høy.

Stjørdal, 23. mars 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2016_057 Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 20. mars 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og off.lova §§ 15, 2. ledd og 23, 1. ledd.

ID 2016_057 Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at voretigene neparvovec (Luxturna®) ikke innføres nå til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet.

Voretigene neparvovec (Luxturna®) er et nytt behandlingstilbud som kan bremse synstapet ved arvelig retinal dystrofi. Det er dokumentert effekt av behandlingen, men usikkerhet knyttet til langtidseffekten. Det er ønskelig å ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men den aktuelle prisen er alt for høy.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført metodevurdering i henhold til bestilling *ID2016_057 Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet*. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Novartis Norge AS. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Arvelig retinal dystrofi er en gruppe sjeldne øyesykdommer der fotoreseptorene i retina (netthinnen) degenereres. Sykdommen karakteriseres av nedsatt evne til å se i svakt lys og mørke (nattblindhet), gradvis innsnevring av synsfeltet, tap av skarpsyn, tap av fargesyn og nystagmus (ufrivillige øyebevegelser). Alder ved diagnostisering, sykdomsprogresjon og klinisk uttrykk varierer, og en rekke ulike kliniske diagnoser er brukt for samme genotype, blant annet Lebers kongenitale amaurose og Retinitis pigmentosa. Noen bevarer godt sentralsyn hele livet, andre kan bli blinde i ung voksen alder.

Denne metodevurderingen gjelder pasienter med arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i RPE65-genet. Disse pasientene har nedsatt syn ved fødsel, og blir blinde i ung voksen alder.

Genet RPE65 er et av nærmere 300 gener hvor mutasjoner kan gi opphav til arvelig retinal dystrofi. Mutasjonen arves recessivt, det vil si at begge foreldre er bærere av mutasjonen (biallelisk). Aktiviteten til genet RPE65 er nødvendig i kjeden av kjemiske reaksjoner som omdanner lys til elektriske signaler i den visuelle (retinoide) syklus, se *figur side 14 i metodevurderingsrapporten*. RPE65-genet lager RPE65-proteinet, som er et nødvendig enzym i denne syklusen. Mutasjoner i RPE65-genet fører til redusert eller manglende aktivitet av dette proteinet, noe som blokkerer den visuelle syklusen og resulterer i synstap. Avhengig av RPE65-mutasjonen, kan genet produsere avvikende proteiner, som kan bidra til at retinale pigmentepitelceller dør. Over tid fører akkumulering av toksiske retinale estere også til celledød.

Barn med bialleliske RPE65-mutasjoner er født med nedsatt syn og nystagmus. Ifølge kliniske eksperter vil disse barna fanges opp ved nyfødtundersøkelsen eller ved seks-ukerskontroll på helsestasjonen. Utredningen gjøres i en øyeavdeling på sykehus. En rekke undersøkelser er aktuelle, herunder elektroretinogram (ERG) og en grundig genetisk utredning. ERG-undersøkelsen gir et objektivt mål på retinafunksjonen, og utføres alltid ved mistanke om retinal dystrofi da den gir mulighet for å differensiere mellom ulike sykdommer i retina. ERG kan utføres hos små barn under narkose. Dagens gentesting identifiserer pasienter med bialleliske RPE65-mutasjoner.

Alvorlighet og prognosetap

Arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i RPE65-genet er alvorlig. Personer med RPE65-mutasjoner er født svaksynte og blir blinde i ung voksen alder. Den innsendte helseøkonomiske modellen er lite egnet til å gjøre en troverdig, kvantitativ beregning av alvorlighet.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med arvelig retinal dystrofi. Beregninger gjort i innsendt modell fra Novartis, med forutsetningene i Legemiddelverkets hovedanalyse, tilsier et absolutt prognosetap på cirka 28 QALY. Legemiddelverket mener at absolutt prognosetap trolig er noe lavere enn dette, og har i en eksplorativ analyse forsøkt å ta hensyn til adaptasjon til ny tilstand. Beregnet APT blir da cirka 18 QALY. Dette er en usikker og forenklet analyse, men den er likevel egnet til å illustrere at inklusjon av adaptasjon har stor betydning for resultatet. For nærmere omtale av beregninger av alvorlighet og prognosetap, se *Appendiks 1 i metodevurderingsrapporten*.

Pasientgrunnlag i Norge

Det finnes ikke et nasjonalt register for pasienter med arvelig retinal dystrofi. Det er per i dag identifisert åtte personer med retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner i Norge. Norske kliniske eksperter antar at det vil være om lag 0,5 – 1 nytt tilfelle hvert år.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes ingen behandling som kan bremse synstapet ved arvelige retinal dystrofi i dag. Dagens tilbud er optimalisering av synsrestfunksjon gjennom ulike synshjelpemidler og hjelp til mestring av synshandicap (best supportive care, BSC).

Behandling med voretigen neparvovek (VN) (Luxturna)

Voretigene neparvovec er et genterapiprodukt som inneholder en normal kopi av RPE65-genet som kan produsere manglende protein og dermed forbedrer funksjonelt syn ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet. Det er kun de retinale cellene som ligger i nærheten av injeksjonsstedet som blir behandlet med VN, dvs. kun 1/4 – 1/3 av retina. Forbedring i synsfelt er vist å korrelere med området av retina som er behandlet. Retinale celler som ligger utenfor det behandlede området vil fortsette å degenerere i takt med sykdommens naturlige forløp.

Indikasjon

Behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler.

Virkningsmekanisme

VN er en genterapi. VN er et modifisert virus (adenoassosiert virusvektor serotype 2, AAV2) som inneholder en funksjonell kopi av RPE65-genet. Etter injeksjon leverer viruset RPE65-genet til retinale pigmentepitelceller. Dette vil ikke reparere eller fjerne det defekte RPE65-genet, men vil gi cellen en normal kopi av genet. Det nye genet fungerer fysisk adskilt fra DNA-et i cellen. Med et funksjonelt RPE65-gen kan cellen begynne å produsere RPE65-proteinet og dermed gjenopprette den visuelle syklusen.

Dosering

En enkeltdose på $1,5 \times 10^{11}$ vg¹ VN i hvert øye. Hver dose administreres inn i subretinalrommet i et totalt volum på 0,3 ml. Den enkelte prosedyren for administrering i hvert øye utføres på separate dager med et kort intervall, men ikke med færre enn 6 dager mellom hverandre.

Pasienten gis anestesi før prosedyren. Først utføres vitrektomi, dvs. at glasslegemet i øyet fjernes. Vitrektomi er en standard prosedyre som brukes ved flere intervensjoner i øyet. Etter at vitrektomien er fullført, injiseres VN som en subretinal injeksjon. Subretinal injeksjon er ikke en vanlig prosedyre, og bør gjennomføres av en retinakirurg med erfaring i å utføre makulakirurgi. Ryggleie initieres umiddelbart i den postoperative perioden, og bør opprettholdes av pasienten i 24 timer. Immunmodulerende behandling med prednisolon gis pre- og postoperativt, med oppstart tre dager før administrering av VN og i 14 dager etterpå.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene (forekomst ≥ 5 %) forbundet med prosedyren for administrering var konjunktival hyperemi, katarakt, økt intraokulært trykk, retinaperforasjon, fortynning av hornhinnen, makulært hull, subretinale avleiringer, øyeinflammasjon, øyeirritasjon, øyesmerter og makulopati (foldedannelse på overflaten av makula).

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norske klinisk praksis

Det finnes i dag ingen behandling som kan bremse synstapet ved arvelige retinal dystrofi. Symptomatisk behandling med vitamin A ved Retinitis pigmentosa kan kanskje forsinke sykdomsutviklingen, men risiko for bivirkninger (leverskade, fosterskade) foreligger. Dagens tilbud er optimalisering av synsrestfunksjon gjennom ulike synshjelpemidler og hjelp til mestring av synshandikap.

¹ vg – vektor genom

Etter diagnose blir pasientene regelmessig fulgt opp med konsultasjoner på øyeavdeling og av synspedagog eller lignende for å monitorere utviklingen av sykdommen og med tilpassede støttetiltak. Det blir lagt vekt på tilrettelegging av hverdagen med trening, hjelpemidler, tilpasset utdanning og arbeid for pasientene.

Det antas at VN vil administreres og doseres i tråd med anbefalingene i preparatomtalen. Behandling bør startes opp og administreres av en retinakirurg med erfaring i å utføre makulakirurgi for å redusere risiko assosiert med administrasjon og/eller administrasjonsprosedyren (økt intraokulært trykk, retinaperforasjon, makulalidelser, katarakt, intraokulær inflammasjon og/eller infeksjon relatert til prosedyren og retinaløsning, tredjeparts transmisjon).

Ifølge kliniske eksperter har alle universitetssykehus i Norge retinakirurger som er kvalifisert til å gjøre denne typen behandling. I første omgang mener klinikerne at det bør være minst to behandlingssentre i Norge. Det skal være tre kvalifiserte retinakirurger tilgjengelig ved hver VN-administrasjon. Helsepersonell som er involvert i håndtering, klargjøring og administrasjon av VN gjennomgår trening før behandlingen.

Pasienten må ha tilstrekkelig med levedyktige retinale celler for at det skal være indikasjon for behandling med VN. I preparatomtalen er det ikke spesifisert hvordan dette kan måles og bestemmes i klinisk praksis. Kliniske eksperter sier det er ønskelig å opprette et skandinavisk nettverk der behandling av enkeltpasienter kan diskuteres. Det vil ifølge kliniske eksperter ikke være aktuelt å behandle pasienter med langt kommet synstap på grunn av risiko for å ødelegge siste rest av synsfunksjon ved selve administrasjonsprosedyren.

Det ble rapportert bivirkninger relatert til selve prosedyren for administrering hos en betydelig andel av pasientene (69 %). Tre pasienter (7 %) opplevde alvorlige bivirkninger; permanent tap av foveafunksjon, retinaløsning og økt intraokulært trykk med optikusatrofi.

Risiko for bivirkninger er en av årsakene til at norske kliniske eksperter ønsker å vente med behandling til det tidspunktet der en tydelig forverring av pasientens synsfunksjon starter, vanligvis rundt 10-årsalder.

Komparator

Legemiddelverket mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er Best Supportive Care (BSC), dvs. ulike synshjelpemidler og hjelp til mestring av synshandikap.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjon

VN fikk markedsføringstillatelse (MT) i Europa 22.11.2018 til behandling av voksne og pediatrike pasienter med synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler.

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt er basert på behandling av totalt 41 pasienter med VN i en fase 1 studie (studie 101/102) og en fase 3 studie (studie 301/302). Data fra studie 301/302 brukes i den økonomiske analysen. Data om det naturlige sykdomsforløpet ved arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i RPE65-genet er hentet fra en historisk kontroll.

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt er i hovedsak basert på fase 3-studien 301/302. Dette er en åpen, randomisert studie som sammenlignet VN med ingen behandling/observasjon. Pasientene i komparatorarmen fikk behandling med VN etter ett år (crossover). Studien inkluderte 31 pasienter med bialleliske RPE65-mutasjoner og betydelig synstap. Gjennomsnittsalderen var 15 år (fra 4 til 44 år). Resultatene fra studie 301/302 viser at behandling med VN gir en klinisk relevant forbedring av funksjonelt syn på kort sikt, men varigheten av effekten er svært usikker. Studie 301/302 har foreløpig data fra fire års oppfølging. På gruppenivå ble effekten opprettholdt i denne perioden, selv om effekten ikke var stabil for alle pasientene. Det er biologisk plausibelt at retinale celler som er behandlet med VN fortsetter å uttrykke funksjonelt RPE65 protein over lang tid. Dette kan gjøre at behandlede pasienter bevarer sentralsynet lengre. Inntil 75 % av retina er ubehandlet, og vil fortsette å degenerere i takt med naturlig sykdomsforløp. Dette kan gjøre at behandlede pasienter får en gradvis innsnevring av synsfeltet.

Det finnes studiedata om relativ effekt av VN versus BSC for kun ett år. Utover dette er data om naturlig sykdomsforløp uten behandling hentet fra en retrospektiv studie hvor det er samlet inn kliniske data for 70 pasienter med bialleliske RPE65-mutasjoner. Det mangler dokumentasjon om helserelatert livskvalitet for pasienter med RPE65-mediert retinal dystrofi, både på kort og lang sikt, og med og uten behandling med VN. Nyttevektene i Novartis' basecase er basert på en vignettstudie, der seks kliniske eksperter har vurdert livskvaliteten til pasienter med synstap. I den helseøkonomiske analysen er det heller ikke tatt hensyn til at livskvaliteten for mange av pasientene vil øke igjen en tid etter synstap/blindhet på grunn av adaptasjon.

Sikkerhet

De fleste bivirkningene er knyttet til prosedyren for administrering av VN, og ikke til legemidlet i seg selv. Bivirkninger forbundet med administreringen ble rapportert hos 69 % av pasientene, og de vanligste (forekomst ≥ 5 %) var konjunktival hyperemi, katarakt, økt intraokulært trykk, retinaperforasjon, fortynning av hornhinnen, makulært hull, subretinale avleiringer, øyeinflammasjon, øyeirritasjon, øyesmerter og foldedannelse på overflaten av makula. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 3 av 41 pasienter (7 %). De alvorlige bivirkningene var permanent tap av foveafunksjon (n=1), retinaløsning (n=1) og økt intraokulært trykk som førte til optikusatrofi (n=1).

Godkjenning av ny genterapi etter bioteknologiloven § 6-3

Novartis Norge AS har søkt om godkjenning for ny genterapi etter bioteknologiloven § 6-3. Søknaden gjelder bruk av voretigen neparvovek (VN, Luxturna) i ordinær klinisk behandling av arvelig retinasykdom.

Luxturna er klassifisert som genterapi etter direktivet om avanserte terapier, og har sentral markedsføringstillatelse fra EMA². VN/Luxturna fikk norsk markedsføringstillatelse 20. desember 2018. Markedsføringstillatelsen (MT) innebærer at VN/Luxturna kan brukes i ordinær klinisk virksomhet for behandling av arvelig retinasykdom som skyldes mutasjon i RPE65.

Genterapier må i tillegg ha godkjenning etter bioteknologiloven § 6-3 før de tas i bruk.

² EMA-European Medicines Agency

Helsedirektoratet har godkjent bruk av genterapi med voretigen neparvovek (VN, Luxturna) til pasienter med arvelig retinasykdom som skyldes mutasjon i RPE65, i tråd med kriteriene i markedsføringstillatelsen. Det innebærer at VN/Luxturna kan gis til barn og voksne med synstap på grunn av arvelig retinadystrofi, der det er bekreftet at pasienten har mutasjon i begge RPE65-allelene. For nærmere omtale av Helsedirektoratets vurdering og begrunnelse *se vedlagt brev fra Helsedirektoratet, datert 14.02.2020.*

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Beregningene av kostnadseffektivitet er svært usikre. Med det tilgjengelige datagrunnlaget er det ikke mulig å vite hvor lenge VN vil bremse synstapet. Modellen Novartis har utviklet gir heller ikke en god beskrivelse av sykdomsforløpet – med eller uten behandling med VN – for pasienter med RPE65-mutasjoner. Legemiddelverket har likevel gjort en analyse der de samme forutsetninger er lagt til grunn, men det er gjort en del endringer, *se side 6 i metodevurderingsrapporten.*

I denne analysen er merkostnad for VN sammenliknet med BSC, ved bruk av maksimal AUP uten moms 2,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). Resultatet har høy usikkerhet, og i mange av scenarioanalysene er merkostnaden per QALY høyere.

Novartis basecase avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Merkostnad for VN sammenliknet med BSC ved bruk av maksimal AUP i Novartis basecase er 1,1 millioner NOK per vunnet QALY.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at budsjettkonsekvensen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Luxturna (VN) vil være om lag 35 millioner NOK inkl. moms i det første og andre budsjettåret. Etterfølgende år vil det være en total årlig budsjettkonsekvens på i underkant av 9 millioner NOK inkl. moms. Budsjettkonsekvensen for spesialisthelsetjenestens totale budsjett vil være marginalt høyere enn dette.

Det å bevare eller forbedre synsfunksjonen til pasienter, eventuelt utsette progresjon av synstap, kan redusere ressursbruk andre steder i helse- og omsorgstjenesten og i samfunnet for øvrig. Det er vanskelig å estimere alle relevante kostnader samt å estimere hvilken påvirkning behandling med Luxturna (VN) vil ha på de ulike kostnadene i et slikt regnskap. Slike kostnader er derfor ikke inkludert i beregningene.

Legemiddelverkets vurdering

Bialleliske RPE65-mutasjoner forårsaker progredierende synstap og til slutt total blindhet, og det er et stort behov for effektiv behandling. VN er første genterapi til behandling av en arvelig retinasykdom. Det er vist at behandling med VN gir en klinisk relevant forbedring av funksjonelt syn på kort sikt. Studie 301/302 inkluderte få pasienter (31 pasienter, hvorav 29 fikk VN), og oppfølgingstiden er relativt kort (fire år). Det er ikke kjent hvordan synsfunksjonen til pasienter som er behandlet med VN vil utvikle seg over tid. Antagelsen i Legemiddelverkets hovedanalyse om 15 års effektvarighet av VN, og deretter 50 % langsommere sykdomsprogresjon enn ved naturlig sykdomsforløp, er svært usikker. Ved en slik modellering antar Legemiddelverket en viss gjenværende effekt av VN gjennom hele modellens

tidshorisont. Det finnes ikke empirisk dokumentasjon som kan støtte denne antagelsen. Ulike antagelser om effektvarighet – som også kan være plausible – er utforsket i scenarioanalyser. Studiedata om relativ effekt av VN versus BSC finnes kun for ett år.

Utover dette er data om naturlig sykdomsforløp uten behandling hentet fra en retrospektiv studie. Det er en styrke at det er samlet inn kliniske data om naturlig sykdomsforløp for relativt mange pasienter (n = 70) med RPE65-mutasjoner, men det er vanskelig å validere om den metoden Novartis bruker for å modellere et naturlig sykdomsforløp er rimelig. Det mangler dokumentasjon om helserelatert livskvalitet for pasienter med RPE65-mediert retinal dystrofi, både på kort og lang sikt, og med og uten behandling med VN. Slik den helseøkonomiske modellen er bygget opp, kan den heller ikke ta hensyn til at livskvaliteten for mange av pasientene vil øke igjen en tid etter synstap/blindhet på grunn av adaptasjon. VN er til behandling av en liten pasientgruppe med alvorlig sykdom hvor det kan være vanskelig å gjennomføre en tradisjonell, randomisert kontrollert studie av effekt. Det kan derfor aksepteres et lavere krav til dokumentasjon.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp HF har etter prisforhandling 3.2.2020 mottatt et pristilbud fra Novartis, se *Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 6. februar 2020*.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
554903	Luxturna, Konsentrat og væske til injeksjonsvæske, oppløsning. 1 sett	4 443 048.90		

En injeksjon tilsvarer behandling til ett øye, behandling av én pasient (to øyne) koster dermed omlag 8,9 millioner NOK. Med tilbudt LIS-AUP er kostnaden for behandling per pasient snaut ■■■ millioner NOK.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har oppdatert IKER-analysen med tilbudt LIS-AUP eks mva.

Med maks AUP uten mva er merkostnad per vunnet QALY 2 374 253 NOK

Med LIS pris mottatt 3.2.2020 uten mva er merkostnad per vunnet QALY ■■■ NOK

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har oppdatert budsjettanalysen med tilbudt LIS-AUP inkl mva. Tabellen under viser budsjettkonsekvenser pr år de to første årene (4 pasienter pr år), da det i dag antas at om lag 8 pasienter er aktuelle for behandling med Voretigene Neparvovec. Senere er det anslått én ny pasient pr år.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	2 374 253 NOK
LIS pris mottatt 3.2.2020 uten mva	■■■ NOK

Med tilbudt pris er budsjettkonsekvensene beregnet til ■■■ millioner NOK per år de to første årene, deretter i underkant av ■■■ millioner NOK per år.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet er et nytt behandlingsprinsipp og representerer første behandlingsmulighet for disse pasientene. Det gjøres kliniske studier med sikte på å forbedre teknologien, men dette vil eventuelt være aktuelt først langt fram i tid.

Tilleggsinformasjon fra Sykehusinnkjøp

Ved en eventuell innføring vil behandlingen tilbys på ett eller to behandlingssentre i Norge (OUS og ev. Haukeland). Novartis har forhandlet med Sykehusapotekene og OUS om en distribusjonsavtale for Luxturna. En tilsvarende avtale vil kunne inngås med andre aktuelle helseforetak. Luxturna fraktes i frysekjede direkte fra Tyskland, holdbarheten til legemiddelet samt størrelsen på beholder tillater ikke mellomlagring et eller flere steder i Norge. Luxturna vil derfor ikke kunne distribueres på vanlig måte via grossist, men leveres direkte fra Novartis til Sykehusapotekene. Sykehusapotekene gjør i stand legemiddelet før det sendes til øyeavdelingen der det administreres til pasient.

Informasjon om behandling med Luxturna i Sverige, Danmark og Storbritannia (England)

Det er gjennomført forhandlinger om prisen på behandling med Luxturna både i Sverige og Danmark. Ingen av landene har hittil innført behandlingen. *Se lenker til nærmere omtale i notatet fra Sykehusinnkjøp HF.*

I Storbritannia har NICE anbefalt at denne behandlingen kan tas i bruk finansiert av NHS, etter at Novartis og NHS England har inngått en konfidensiell avtale om rabatt på legemiddelet. Kliniske utprøvinger viser at Luxturna på kort sikt bedrer synet og forhindrer forverring av tilstanden. Det foreligger ikke langtidsresultater, men NICE anser det biologisk plausibelt at behandlingseffekten sannsynligvis vil vedvare i flere tiår. (Det antas at 86 pasienter i England vil være aktuelle for denne behandlingen). Noen antakelser i den økonomiske modellen er usikre, spesielt knyttet til nytteverdi og hvor lenge effekten vil vare. Tross disse usikkerhetene er det sannsynlig at «voretigene neparvovec will provide important clinical benefits» for personer med RPE65- mediert medfødte retinale dystrofier, and is «considered an appropriate use of» NHS sine ressurser innen høyt spesialiserte tjenester.

Andre innspill

Brukere har vært involvert i arbeidet med denne metodevurderingen. Vedlagt denne metodevurderingen er innspill fra to pasienter som har den aktuelle tilstanden, *se vedlegg 1.*

Det er også innspill fra firma Novartis, *se vedlegg 2.* Firma påpeker at gjeldende rammeverk for metodevurdering av legemidler ikke er ideelt for å anslå den reelle

verdien av genterapier som Luxturna, spesielt hva gjelder effektvarighet og diskontering. Firmaet ønsker at det utøves mer fleksibilitet, gitt genterapi som nytt behandlingsprinsipp. I den grad det eksisterer usikkerhet, bør det tas høyde for dette i en refusjons- eller innkjøpsavtale. Firma er åpne for å diskutere slike løsninger.

Ordning for legemidler til 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. Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand:

1. 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).*

2. Svært alvorlig tilstand

Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår.

3. Stor forventet nytte av legemiddel

Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum ca. 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

I denne metodevurderingen er forventet nytte av behandling med VN stor (3 QALY i Legemiddelverkets hovedanalyse), men modellen som Novartis har utviklet gir ikke en god beskrivelse av sykdomsforløpet – med eller uten behandling med VN – for pasienter med RPE65-mutasjoner, og derfor er forventet nytte usikker. Pasientgruppen er særskilt liten (8 identifiserte pasienter, deretter om lag 0,5 – 1 pasient årlig i Norge).

Nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner er en alvorlig tilstand. Den innsendte helseøkonomiske modellen er lite egnet til å gjøre en troverdig, kvantitativ beregning av alvorlighet. Legemiddelverket har likevel gjort beregninger i innsendt modell fra Novartis, som viser et absolutt prognosetap på mellom 18 og 28 QALY. For en samlet oppsummering og diskusjon fra Legemiddelverket, se rapporten side 62-65.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i RPE65-genet er alvorlig. Personer med RPE65-mutasjoner er født svaksynte og blir blinde i ung voksen alder. Det finnes ingen behandling som kan bremse synstapet ved arvelige retinal dystrofi i dag. Dagens tilbud er optimalisering av synsrestfunksjon gjennom ulike synshjelpemidler og hjelp til mestring av synshandikap.

Luxturna er klassifisert som genterapi etter direktivet om avanserte terapier. Det er dokumentert effekt av behandlingen, men studien omfatter få pasienter og har kort observasjonstid. Det er usikkert hvor lenge effekten av behandlingen vil vare. Det er identifisert åtte personer med RPE65-mutasjoner i Norge, og det antas at det vil være ett nytt tilfelle hvert eller annet hvert år. Behandling med Luxturna er en engangsbehandling – en injeksjon per øye med ikke mindre enn seks dagers intervall.

Tilstanden er sjelden, (per i dag identifisert åtte personer med retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner i Norge.). Forventet nytte av behandlingen er beregnet til cirka 3 QALY, men denne beregningen er usikker. Det er usikkerhet vedrørende beregningen av absolutt prognosetap. Det er under ulike forutsetninger beregnet til cirka 18, eventuelt 28 QALY. For å komme inn under ordningen for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand skal alvorlighetsgraden målt ved absolutt prognosetap tilsvare minimum cirka 30 tapte gode leveår. Fagdirektørene vurderer derfor at sykdommen ikke tilfredsstillende kriteriet om en svært alvorlig tilstand. Selve behandling kan medføre alvorlige bivirkninger. Utgift per pasient til denne engangsbehandlingen er med tilbudt pris beregnet til knapt [REDACTED] MNOK. Med den tilbudte LIS-pris er merkostnad per vunnet QALY beregnet til [REDACTED] NOK.

Fagdirektørene anbefaler at voretigene neparvovec (Luxturna®) ikke innføres nå til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet. Selv om det er dokumentert effekt av behandlingen, er det usikkerhet knyttet til langtidseffekten. Det er ønskelig å ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men den aktuelle prisen er alt for høy.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Dokumentasjonen er begrenset. Det er få pasienter. Langtidseffekten av behandlingen er usikker.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei

	Metode	Kommentar
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Behandlingen vil eventuelt kunne tilbys på ett eller to behandlingssentre i Norge. Legemiddelet må leveres direkte til det aktuelle sykehusapotek, som gjør legemiddelet i stand før det sendes til øyeavdelingen. Det må inngås distribusjonsavtaler mellom legemiddelfirma og aktuelle helseforetak.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Det skal være tre kvalifiserte retinakirurger tilgjengelig ved hver VN-administrasjon. Helsepersonell som er involvert i håndtering, klargjøring og administrasjon av VN gjennomgår trening før behandlingen.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Prioritering mellom grupper
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Nei
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, datert 6. februar 2020](#)
4. Godkjenning av ny genterapi etter bioteknologiloven § 6-3: voretigen neparvovek (Luxturna) til behandling av arvelig retinasykdom, brev fra Helsedirektoratet, datert 14.02.2020
5. Lenke til rapport: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Voretigene%20Neparvovec%20\(Luxturna\)_ID2016_057_offentlig%20utgave%20-%20oppdatert%20versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Voretigene%20Neparvovec%20(Luxturna)_ID2016_057_offentlig%20utgave%20-%20oppdatert%20versjon.pdf)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 20. februar 2020

Sak til beslutning:

ID2016_057 Voretigene Neparvovec (Luxturna) - Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2016_057 Voretigene Neparvovec (Luxturna) - Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 14.02.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver
Tlf: 404 54 081

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder
Tlf: 913 04 388
E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)

www.nyemetoder.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	20.06.2016
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	22.08.2016
Kontakt med produsent opprettet	14.11.2017
Dokumentasjon mottatt	31.01.2019
Start metodevurdering	31.01.2019
Fageksperter kontaktet første gang	19.07.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	14.03.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	02.12.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	14.02.2020
Dato mottatt i RHF-ene	20.02.2020
Dato for supplerende opplysninger	Flere forespørsler og svar, se oversikt side 11 i rapporten.
Dato for ny pris gitt	03.02.2020
Dato for prisnotat	06.02.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	59 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	59 dager

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	306 dager, hvorav 59 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket 247 dager.
---	--

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF.

Sekretariatet for Nye Metoder

Deres ref.:
Vår ref.: 19/2295-12
Saksbehandler: Anne Forus
Dato: 14.02.2020

Godkjenning av ny genterapi etter bioteknologiloven § 6-3: voretigen neparvovek (Luxturna) til behandling av arvelig retniasykdom

Novartis Norge AS har søkt om godkjenning for ny genterapi etter bioteknologiloven § 6-3. Søknaden gjelder bruk av voretigen neparvovek (VN, Luxturna) i ordinær klinisk behandling av arvelig retinasykdom. Novartis Norge AS oversendte dokumentasjon for VN/Luxturna 21. januar 2019.

Luxturna er klassifisert som genterapi etter direktivet om avanserte terapier, og har sentral markedsføringstillatelse fra EMA¹. VN/Luxturna fikk norsk markedsføringstillatelse 20. desember 2018. Markedsføringstillatelsen (MT) innebærer at VN/Luxturna kan brukes i ordinær klinisk virksomhet for behandling av arvelig retinasykdom som skyldes mutasjon i RPE65.

Genterapier må i tillegg ha godkjenning etter bioteknologiloven § 6-3 før de tas i bruk. Vi samkjører våre vurderinger med vurderinger i Nye Metoder og Legemiddelverket, se felles prosedyrer her: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/bioteknologi/genterapi#godkjenning-av-genterapi-for-bruk-i-ordinaer-behandling>

Helsedirektoratet fikk oversendt metodevurderingen fra Legemiddelverket 14. februar 2020.

Helsedirektoratet godkjenner bruk av genterapi med voretigen neparvovek (VN, Luxturna) til pasienter med arvelig retinasykdom som skyldes mutasjon i RPE65, i tråd med kriteriene i markedsføringstillatelsen. Det innebærer at VN/Luxturna kan gis til barn og voksne med synstap på grunn av arvelig retinadystrofi, der det er bekreftet at pasienten har mutasjon i begge RPE65 allelene.

Helsedirektoratets vurdering og begrunnelse følger nedenfor.***Om metoden/behandlingen******Om retinadystrofi***

Retinadystrofi er brukt som samlebetegnelse² for sjeldne, recessivt arvelige øyesykdommer som bl.a. kan skyldes mutasjoner i RPE65-genet. Dette genet koder for et enzym³ som er nødvendig for

¹ European Medicines Agency

² omfatter bl.a. Leber congenital amaurose og noen typer Retinitis pigmentosa

at cellene i netthinnen (retina) skal fungere normalt. Mutasjoner i begge RPE65 genene fører til redusert eller manglende aktivitet av et enzym som er nødvendig for synet. Personer med mutasjoner i begge RPE65 allelene er født svaksynte, og blir helt blinde i ung voksen alder⁴.

Det finnes i dag ingen behandling som kan bremse synstap forårsaket av arvelig retinadystrofi. Dagens behandlingstilbud består i optimalisering av synsrestfunksjon gjennom ulike hjelpemidler og hjelp til mestring av synshandicap (best supportive care, BSC)⁵.

Om genterapimetoden

Den aktive substansen i VN/Luxturna er en genmodifisert adenoassosiert virusvektor som kan overføre friske kopier av RPE65 genet til cellene i retina, slik at disse cellene kan produsere et funksjonelt enzym. Viruset er modifisert slik at det ikke kan forårsake sykdom i mennesker.

Behandling med VN/Luxturna forutsetter at pasienten har et tilstrekkelig antall levedyktige retinaceller. VN/Luxturna kan gis til barn og voksne med synstap på grunn av arvelig retinadystrofi, der det er bekreftet at pasienten har mutasjon i begge RPE65 allelene.

Behandlingen med VN/Luxturna innebærer bruk av genmodifiserte mikroorganismer, og forutsetter at diagnosen er bekreftet ved hjelp av en gentest.

VN/Luxturna gis som en enkel injeksjon i bakre del av øyet, under netthinnen. Behandlingen må utføres på begge øynene, med minst 6 dagers mellomrom. Pasientene får immundempende behandling i forkant.

Det er per nå registrert 8 personer med mutasjon i begge RPE65-allelene i Norge, som kan være aktuelle for behandling med VN/Luxturna. Metodevurderingen anslår mellom 0,5 og 1 nye tilfeller hvert år⁴.

Uttalelsen fra Bioteknologirådet

Det følger av bioteknologiloven § 6-3 annet ledd at søknad om godkjenning av genterapi skal legges fram for Bioteknologirådet før direktoratet avgjør om metoden skal få godkjenning. VN/Luxturna er en ny form for genterapi. Vi sendte saken til Bioteknologirådet 28. januar 2019 og mottok deres uttalelse 22. februar 2019.

Bioteknologirådet diskuterer i sin uttalelse om retinadystrofi er så alvorlig at det oppfyller vilkår for genterapi i bioteknologiloven § 6-2: "*Genterapi kan bare benyttes for behandling av alvorlig sykdom eller for å hindre at slik sykdom oppstår..(..)*". Rådet mener at genterapi med VN/Luxturna oppfyller vilkåret om alvorlig sykdom

Metodevurdering fra Statens legemiddelverk

Metodevurdering fra Statens Legemiddelverk ble oversendt til Helsedirektoratet 7. februar 2020.

³ RPE65 koder for all-trans retinyl isomerase

⁴ ID2016_057 – Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet. Vurdering av innsendt dokumentasjon. Hurtigmetodevurdering for legemidler finansiert av spesialisthelsetjenesten fra Statens legemiddelverk 02.12.2019

⁵ ID2016_057 – Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet. Vurdering av innsendt dokumentasjon. Hurtigmetodevurdering for legemidler finansiert av spesialisthelsetjenesten fra Statens legemiddelverk 02.12.2019

Dokumentasjon av effekt og sikkerhet ved Luxturna bygger på en randomisert fase 3-studie, med data fra 4 års oppfølging. Komparator er ingen behandling. Effekt av behandlingen ble opprettholdt på gruppenivå i hele perioden, men var ikke stabil hos alle pasientene. Legemiddelverket skriver i sin vurdering at "*..(..)..Resultat fra studien 301/302 viser at behandling med VN gir klinisk relevant forbedring av funksjonelt syn på kort sikt..(..)..*". Og om effekt på lang sikt: "*..(..)..Det er ikke kjent hvordan synsfunksjonen til pasienter som er behandlet med VN vil utvikle seg over tid. Legemiddelverket er enig i at det er biologisk plausibelt at retinale celler som er behandlet med VN fortsetter å uttrykke funksjonelt RPE65 protein over lang tid. Dette kan gjøre at behandlede pasienter bevarer sentrale deler av synet lengre. ...(..)..*".

Legemiddelverket peker også på at det bare er cellene som ligger i nærheten av injeksjonsstedet som blir behandlet med VN/Luxturna, dvs. en tredjedel eller en fjerdedel av retina. Det er sannsynlig at degenerering av de ubehandlede områdene av retina vil gi synstap over tid. Men, kliniske eksperter påpeker at det har stor verdi for pasienten å bevare sentralsynet.

De fleste bivirkningene av VN/Luxturna er knyttet til injeksjon av legemiddelet (prosedyre for administrasjon), ikke selve legemiddelet. Det er rapportert slike bivirkninger blant en betydelig andel av studiedeltakerne.

Helsedirektoratets vurdering

Vurdering etter bioteknologiloven

Ifølge bioteknologiloven § 6-3 skal behandlingsformer som faller inn under § 6-2 første ledd godkjennes av departementet. Bioteknologiloven § 6-2 første ledd er gjengitt over.

Behandlingsformen i denne sammenheng vil etter vår vurdering være genterapi med VN/Luxturna til pasienter med arvelig retinasykdom som skyldes mutasjon i RPE65-genet.

Vilkår for behandling med genterapi er at sykdommen er alvorlig, jf. bioteknologiloven § 6-2. Personer med retinadystrofi og mutasjon i begge RPE65 allelene har betydelig synstap, og blir blinde i ung voksen alder. Det er også et vesentlig moment at det ikke finnes annen godkjent behandling som kan gi disse pasientene bedre syn og bremse utvikling av sykdommen.

Bioteknologirådet har også vist til forståelsen av begrepet "alvorlig sykdom" i prioriteringsmeldingen fra 2016, og mener at retinadystrofi kan oppfylle vilkåret om at sykdommen skal være alvorlig. Vi er enige i at retinadystrofi må anses som en alvorlig sykdom, og oppfyller vilkår for genterapi i § 6-2 første ledd.

Bioteknologiloven krever skriftlig samtykke for genterapi, jf. bioteknologiloven § 6-4. Pasientene får informasjon om behandlingen gjennom pakningsvedlegg. Det er lite informasjon om erfaring fra behandling av legemiddelet, og ev. begrensninger i effekt. Ifølge metodevurderingen er det begrenset kunnskap om langtidseffekt av legemiddelet. Dette bør formidles til pasientene, slik at de har best mulig grunnlag for å vurdere om de ønsker en eventuell behandling eller ikke.

Forutsatt at det innhentes skriftlig samtykke, at dette dokumenteres, og at pasientene får informasjon utover det som står i pakningsvedlegget, konkluderer Helsedirektoratet med at vilkårene for å godkjenne VN/Luxturna etter bioteknologiloven § 6-3 jf. § 6-2, er oppfylt.

Ifølge metodevurderingen kan gentesten som brukes i dag identifisere pasienter med mutasjon i begge RPE65 allelene. Vi forstår det slik at gentestingen er i stand til å identifisere pasientene som kan ha nytte av genterapi med VN/Luxturna.

Vurdering etter genteknologiloven

Det er gjort miljørisikovurdering i forbindelse med den sentrale markedsføringstillatelsen.

I Annex I til EMAs vurdering⁶ punkt 6. er det beskrevet sikkerhetstiltak for håndtering av Luxturna. Vi mener disse tiltakene ivaretar nødvendige krav til sikkerhet for håndtering av GMM på inneslutningsnivå 1.

Helsedirektoratets vedtak

Med hjemmel i bioteknologiloven § 6-3 godkjenner Helsedirektoratet genterapi med Luxturna (voretigen neparvovek) til pasienter med arvelig retinasykdom som skyldes mutasjon i RPE65, i tråd med markedsføringstillatelsen. Det innebærer at Luxturna kan gis til barn og voksne med synstap på grunn av arvelig retinadystrofi, der det er bekreftet at pasienten har mutasjon i begge RPE65 allelene.

Det framgår av dokumentene fra EMA at firma som innehar MT for Luxturna skal sørge for opplæringsprogram og opplæringsmateriell til helsepersonell/farmasøyter som skal håndtere Luxturna. Formålet er å sikre at Luxturna håndteres og brukes korrekt og at risiko minimeres. Vi forutsetter at Novartis Norge AS sørger for opplæring ved norske virksomheter som ønsker å ta i bruk denne genterapien.

Det er en forutsetning at virksomhetene som tilbyr behandling med VN/Luxturna, innhenter skriftlig samtykke fra pasientene, jf. bioteknologiloven § 6-4.

Avsluttende kommentarer

Godkjenning etter bioteknologiloven § 7-1

Vi minner om at norske virksomheter som skal behandle pasienter med Luxturna må være godkjent for bruk av genterapi etter bioteknologiloven § 7-1, jf. § 6-3. Søknad om godkjenning sendes Helsedirektoratet. Se informasjon på denne lenken:

<https://helsedirektoratet.no/bioteknologi/genterapi> . Virksomhetene som tilbyr behandling med genterapi har også rapporteringsplikt etter § 7-2 i bioteknologiloven.

Søknad og virksomhetsgodkjenning må inneholde kopi av informasjon og samtykkeskriv som skal gis til pasientene, jf. bioteknologiloven § 6-4. Virksomhetene må redegjøre for kompetanse og erfaring med behandlingen og pasientgruppen, og må kunne følge anbefalte rutiner for bruk av genterapiproduktet.

Vi minner om at virksomheter i den offentlige spesialisthelsetjenesten må avvente beslutning om Luxturna i Beslutningsforum før de ev. søker godkjenning for å bruke denne genterapimetoden etter § 7-1 i bioteknologiloven..

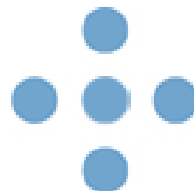
⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna#product-information-section>

Vennlig hilsen

Anne Louise Valle e.f.
avdelingsdirektør

Anne Forus
seniorrådgiver

Dokumentet er godkjent elektronisk



Møtedato: 30. mars 2020

Vår ref.:
2020/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 028-2020 ID 2018_115 Lomitapid (Lojuxta®) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. ID 2018_115 Lomitapid (Lojuxta®) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Lomitapid (Lojuxta®) innføres ikke til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.
2. Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er alt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt.

Stjørdal, 23. mars 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2018_115 Lomitapid (Lojuxta®) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 20. mars 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og off.lova §§ 15, 2. ledd og 23, 1. ledd.

ID 2018_115 Lomitapid (Lojuxta®) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at lomitapid (Lojuxta®) ikke innføres til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er alt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Firma Amryt Pharmaceuticals DAC sendte 12.10.2018 forslag om metodevurdering av ID2018_115 *Lomitapid (Lojuxta®) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi*. Bestillerforum RHF behandlet forslaget i møte 19.11.2018, *sak 179-18*, og besluttet: «*Bestillerforum RHF ber Sykehusinnkjøp HF-divisjon legemidler (LIS) å utarbeide et kort prisnotat for lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi. Saken vurderes på nytt på bakgrunn av prisnotatet.*»

I møte 18.03.2019, *sak 45-19*, besluttet Bestillerforum RHF å ikke be om en nasjonal metodevurdering. Saken ble drøftet i møte i Bestillerforum RHF 17.06.2019, *sak 106-19*. Det forelå da et prisnotat fra Sykehusinnkjøp, datert 28. mai 2019. Det var behov for å belyse behandlingsalternativ for å få en helhetsforståelse av metoden. *Sykehusinnkjøp HF, LIS utarbeider et oppdatert prisnotat til Bestillerforum RHF som inkluderer estimerte kostnader for aferesebehandling ved behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi*. Til møte 23.09.2019, *sak 146-19*, forelå et oppdatert prisnotat fra Sykehusinnkjøp, datert 21. august 2019 og innspill fra produsent og pasientorganisasjon. Det er ikke bestilt metodevurdering. Det ble besluttet å oversende saken til Beslutningsforum.

Om sykdommen

Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) er en arvelig tilstand med autosomal dominant arvegang. Det er en svært sjelden, alvorlig tilstand som skyldes en dobbel genfeil (arves fra både mor og far). Tilstanden fører til opphevet eller sterkt nedsatt funksjon av LDL-reseptor på levercellene. LDL-reseptor fjerner LDL-kolesterol fra blodet. Ved ubehandlet HoFH vil kolesterolverdiene hos disse pasientene være meget høye (15-30 mmol/L), typisk cirka fire ganger så høyt kolesterolnivå som normalt. Hjerter-karsykdom kan utvikle seg allerede i barnealder, og død kan eventuelt inntreffe før 20-årsalder.

Finansieringsansvar

Lojuxta har vært finansiert over Blåresept-ordningen.

Helse – og omsorgsdepartementet (HOD) besluttet i 2016 at det ikke skal ytes individuell stønad til Lojuxta inntil metodevurdering er gjennomført.

Metoden har kun vært brukt til én pasient i Norge fra 2016, og brukes fortsatt av denne pasienten. Finansiering av Lojuxta ble overført til RHF-ene fra 01.02.2019.

Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket har fått tilbakemelding fra kliniker ved Lipidklinikken, OUS om at det per juli 2018 er 12 pasienter med HoFH i Norge, og at fire (muligens fem) av disse pasientene vil være aktuelle for behandling med lomitapide.

Behandling med Lojuxta

Metoden har markedsføringstillatelse (MT) i Norge. Lojuxta er et *orphan drug*, og har et svært begrenset indikasjonsområde.

Indikasjon

Lojuxta er indisert som supplement til en fettfattig diett og andre lipidsenkende legemidler, med eller uten LDL-aferease hos voksne pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH). Genetisk bekreftelse av HoFH bør innhentes når det er mulig. Andre former for primær hyperlipoproteinemi og sekundære årsaker til hyperkolesterolemi (f.eks. nefrotisk syndrom, hypotyreoidisme) må utelukkes.

Virkningsmekanisme

Nytt virkestoff. Selektiv hemmer av mikrosomalt transportprotein (MTP), et intracellulært lipidtransportprotein som finnes inne i det endoplasmatiske retikulum, og som sørger for binding og transportering av forskjellige lipidmolekyler mellom membraner. Hemming av MTP reduserer lipoproteindannelsen og de sirkulerende konsentrasjoner av lipoproteintransporterende lipider, inkludert kolesterol og triglyserider.

Dosering

Behandling bør igangsettes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av lipidforstyrrelser.

Medikamentet finnes i kapsler med ulik dosering, og tas en gang daglig, ved sengetid. Anbefalt startdose er 5 mg daglig. Dosen økes gradvis over uker for å minimere forekomst og alvorlighetsgrad av gastrointestinale bivirkninger og forhøyede aminotransferasenivåer.

Bivirkninger

Alvorligste bivirkning under behandling er avvikende leveraminotransferaser. Vanligst rapportert er gastrointestinale effekter, noen ganger av alvorlig karakter. De er sett

hyppigere under fasen med doseeskalerting, og reduseres straks pasienten er etablert på høyeste tolererte lomitapid-dose.

Behandling i norsk klinisk praksis

Dagens behandling består av livsstiltak, lipidsenkende midler som statiner (blåresept), ezetimibe (blåresept), gallesyrebindere (RHF), PCSK9 hemmer (RHF, individuell refusjon) og LDL-aferease, en prosedyre som ligner dialyse. Selv ved bruk av disse lipidsenkende midler og ukentlig aferese, vil få pasienter nå behandlingsmål. Produsenten skriver at dagens standardbehandling har begrenset effekt hos denne pasientgruppen (50% når ikke behandlingsmål).

Lomitapid vil være aktuell som tilleggsbehandling eller alternativ behandling til aferese, for de ytterst få HoFH pasienter uten tilstrekkelig LDL reseptor restfunksjon til å ha effekt av PCSK9-hemmer. Med Lojuxta som supplerende behandling vil man kunne oppnå anbefalt behandlingsmål, og dermed redusere behovet for PCSK9-hemmer og LDL-aferease.

Innspill fra fagmiljøet ved OUS

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

Pristilbud

Sykehusinnkjøp HF har hatt dialog og møte med legemiddelfirma Amryt farmaceuticals DAC, og firmaet har gitt et oppdatert pristilbud, se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 21. august 2019.

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

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

Estimerte kostnader for aferesebehandling ved behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

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

Direkte og indirekte kostnader til aferesebehandling er belyst:

- engangsutstyr (6000-8000 kroner pr behandling)
Én gang pr uke (52 uker) gir årskostnad om lag 310 000 - 420 000 pr år i engangsutstyr (noe overestimert, i praksis noen uker uten aferese i løpet av et

- år)
- Hyppighet: standard 1x pr uke, (varierer fra annenhver uke til 2x pr uke)
- Behandlingstid anslagsvis 3-3,5 timer, utført av dialysesykepleier.

Det går ca. 1 time til forberedelser av behandlingen for sykepleierne, og pasienten trenger ca. 2 timer i avdelingen fra de kommer til de kan reise.

- For voksne påløper ikke ekstra personalkostnader utover den generelle driften av dialyseenheten
- Erfaringsvis fører aferese til én tapt arbeidsdag (men kan tas på kveld/lørdag ved behov grunnet f. eks skolegang)

Reisekostnadene vil naturlig variere etter bosted/avstand til klinikken.

- Pasienten må ha adekvat blodtilgang på linje med en dialysepasient dvs. arterio-venøs fistel eller hemodialysekateter. I forbindelse med dette må det påregnes sykefravær (for pasient og foreldre ved ung alder).
- For barn er det behov for helsepersonell 1:1 eller 2:1 under hele aferesen. Turnus må tilpasses med 1 ekstra sykepleier på jobb til barnet. Dette innebærer en 20% sykepleiestilling på årsbasis (+ erstatte ved ferie og annet fravær). Dette praktiseres for alle barn, i alle fall opp til 12-14 års alder.

- For barn kommer tilleggsmomentet utover kostnadene, at behandlingen er en stor inngripen i et normalt barneliv med tanke på sosial utfoldelse, eventuelt tapt skolegang og tidsbruk.
- Dertil kommer fravær og tilpasninger til jobb for foreldre inntil pasientene blir gamle nok til å komme på egen hånd.
- Maskin/system:
Leie/leasing og service på maskin er inkludert ved kjøp av utstyr.

Vurdering fra Sykehusinnkjøp HF

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

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

Kliniker Sykehusinnkjøp HF har vært i kontakt med, viser til at behandling med Lojuxta kan være aktuell for pasienter som ikke tolererer aferese, eller som ikke har tilstrekkelig effekt, og gå inn som et behandlingsalternativ etter andre kolesterolsenkende legemidler og aferese. Hittil er det benyttet lave doser lomitapid, men dersom det blir mer erfaring med legemidlet, og det kan benyttes til flere pasienter kan det være aktuelt med høyere

doser, eksempelvis 40mg. Leverandøren har MT også for høyere styrker, men har foreløpig kun markedsført de laveste styrkene i Norge.

Behandlingen med lomitapid er livslang, slik at behandling

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

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

Anbefalinger om behandling i andre land.

Det foreligger ikke anbefalinger om behandling med Lojuxta i Danmark, Sverige eller Storbritannia.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, ulike innspill til Bestillerforum og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Homozygot familiær hyperkolesterolemi er en alvorlig tilstand med autosomal dominant arvegang.

Ubehandlet vil kolesterolverdiene ofte være meget høye, og hjertesykdom kan utvikle seg allerede i barnealder. I juli 2018 var det anslått at det er 12 pasienter med HoFH i Norge, og at fire eller fem av disse kan være aktuelle for behandling med denne metoden. Lomitapid vil være aktuell som tilleggsbehandling eller alternativ behandling til aferese for de ytterst får homozygote FH pasienter uten tilstrekkelig LDL-reseptorfunksjon til å ha effekt av PCSK9 – hemmer. Metoden er aktuell som en siste-alternativ behandling for en svært begrenset pasientgruppe. Behandlingen med Lojuxta er livslang. Effekten av Lojuxta er vist i form av redusert LDL-C og redusert behov for aferese. Selv om det ikke er fastslått effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, er det tidligere vist sammenheng mellom reduksjon i LDL-C og kardiovaskulære hendelser for statiner og ezetimib, og det er lagt til grunn tilsvarende sammenheng i helseøkonomiske analyser av PCSK9-hemmere. Det er sparsom dokumentasjon for langtidseffekten av denne behandlingen. Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er alt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt. Fagdirektørene anbefaler at lomitapid (Lojuxta®) ikke tas i bruk til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Vedlegg

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Forslag om metodevurdering

3. Sak 179-18 i Bestillerforum –oppsummering fra sekretariatet
4. Innspill fra produsent og pasientorganisasjon
5. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 21. august 2019](#)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 30. september 2019

Sak til beslutning: ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt prisnotat til gjennomgang. Bestillerforum RHF besluttet i møtet den 23.09.2019 at notatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)
www.nyemetoder.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

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

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

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

Contact information:

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

AMRYT PHARMACEUTICALS DAC

Name of proposal contact:

Jordi Casals
Representative in Norway - Karolina Fetingyte

Telephone number:

Jordi Casals +35315180200
Karolina Fetingyte +4550176214

E-mail address:

jordi.casals@amrytpharma.com
k.fetingyte@grynumberhealth.com (direct communication)

Date and locality:

Dublin, 12/10/2018

1. Proposer's title on the proposal: *

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

Lojuxta (lomitapide) for adult patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH)

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

An oral lipid lowering capsule that is indicated as an adjunct to a low-fat diet and other lipid-lowering medicinal products with or without low density lipoprotein (LDL) apheresis in adult patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH).

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

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

Current standard of care includes lifestyle management, lipid lowering agents including statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, PCSK9 inhibitors and lipoprotein apheresis (LA), a procedure similar to dialysis. However even with these lipid lowering agents and weekly apheresis, few patients achieve the European Atherosclerosis Society (EAS) recommended target levels and as a result cardiovascular (CV) disease continues to progress. The life expectancy of a patient with HoFH is still significantly reduced versus the normal population with a mean age of survival of 45 - 48 years (calculated from an HoFH model), the survival deficit is a mean 33 - 36 years. Lojuxta is indicated as an adjunctive therapy in adult patients with HoFH. On achievement of EAS LDL-C targets with lomitapide, the treating physician may consider a reduction or removal of PCSK9 inhibitors and / or apheresis.

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

Not applicable (NA)

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

Pharmaceutical ☒

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

NA

Medical device/IVD medical device that is not CE-marked ☐

Procedure ☐

Screening ☐

Highly specialized services / national offers ☐

Organization of the health services ☐

Other (describe) ☐

NA

6. Application of the technology:

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

Lojuxta is indicated as an adjunct to a low-fat diet and other lipid-lowering medicinal products with or without low density lipoprotein apheresis (LA) in adult patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH).

7. Responsibility for funding Yes No

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

There are 11 known HoFH patients in Norway. There are unlikely to be many more. One patient is currently on treatment with Lojuxta in Norway, financed according to an individual application to HELFO. Clinicians consider 3-4 more patients to be potential candidates for treatment with Lojuxta.

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

☐ ☒

Oslo University Hospital (OUS) has guidelines: "Veileder for utredning og behandling av familiær hyperkolesterolemi (FH) i primærhelsetjenesten». These guidelines are primarily for heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH).

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

☐ ☒

NA

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

Diagnosis of Homozygous FH is established at OUS Lipidklinikken. Treatment guidelines set by OUS and EAS are followed in regional lipiklinikken.

Physicians involved in homozygous FH management: lipidologists, endocrinologists, internal medicine, cardiologists, nephrologists, dieticians etc.

There are 11 homozygous FH patients diagnosed in Norway.

The technology does not affect other groups.

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

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

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

Patients: 11 patients with homozygous familial hypercholesterolemia

Intervention: Lojuxta (lomitapide) Capsules

Comparison: Lojuxta was approved with a single open label study. Despite the lack of head to head data, lipoprotein apheresis is the most relevant economic comparator.

Outcome: Achievement of EAS recommended LDL-C targets, reduction in apheresis, prevention of Cardiovascular Events.

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

Due to the underlying genetic mutations in HoFH patients, current medications have lower levels of effectiveness in HoFH than in HeFH or a normal dyslipidaemic patient population. In about 50% of HoFH patients, these therapies will be ineffective in enabling HoFH patients achieve EAS recommended LDL-C target levels. As a result, these patients are at high risk of cardiovascular disease and premature death, as documented in the publication by Graesdal et al. In Norway there are a total of 3-4 patients who are not adequately treated despite current standard of care and treating physicians wish to prescribe lomitapide but are not able to because of the current reimbursement rules.

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

The severity of the disease/condition the health technology targets

HoFH is a very rare, severe, inherited form of hypercholesterolaemia that begins in utero and causes premature atherosclerosis, progressive cardiovascular disease and premature death.

Expected effect

The aim of treatment is to lower LDL-C levels towards levels seen in normal individuals, to slow or prevent the progression of cardiovascular disease in this high-risk patient population and to reduce or eliminate the burden of apheresis on patients.

Safety

Lomitapide can cause elevations in alanine aminotransferase [ALT] and aspartate aminotransferase [AST] and hepatic steatosis. The long term consequences of hepatic steatosis associated with Lojuxta treatment are unknown. The most common adverse reactions are gastrointestinal effects such as diarrhoea, nausea, dyspepsia and vomiting.

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

5 eligible patients according to Lipidklinikken at OUS.

Consequences for resource use in the public health service

Use of lomitapide will likely reduce the resources needed for costly and time intensive lipoprotein apheresis with each procedure taking 3-4 hours per week. Up to 80% of patients stop apheresis or reduce the frequency of the procedure following treatment with lomitapide.

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

No

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

Blom D J, Aversa M R, Meagher E A, et al. (2017) Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Circulation* 136, 332-335

Blom et al. (2018) Target achievement and cardiovascular event rates with Lomitapide in homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:96. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0841-3>.

Bruckert E, Kalmykova O, Bittar R et al. (2017) Long-term outcome in 53 patients with homozygous familial hypercholesterolaemia in a single centre in France. *Atherosclerosis* 257, 130-137

Cuchel M, Blom DJ, Aversa MR et al (2013) Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 381, 40-6

Cuchel et al. (2014) Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society *Eur Heart Journal* 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu274

D'Erasmus L, Cefalu A B, Noto D, et al. (2017) Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolaemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Advances in Therapy* 34, 1200-1210

Graesdal A, Bogsrud MP, Holven KB, et al. (2012) Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*. Jul-Aug 2012;6(4):331-339.

Leipold R, Raal F, Ishak J, Hovingh K, Phillips H (2017) The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous familial hypercholesterolemia; a modelling analysis. *European Journal of Preventative Cardiology*.

Stefanutti et al. (2016) Management of homozygous familial hypercholesterolaemia in real-world clinical practice: a report of seven Italian patients treated in Rome with lomitapide and lipoprotein apheresis, *J Clin Lipidol* 2016, doi: 0.1016/j.jacl.2016.02.009.

Thompson GR., Dirk J et al. (2018) Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *European Heart Journal*, 2018 Apr 7;39(14):1162-1168.

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

AMRYT PHARMACEUTICALS DAC

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

Lojuxta is EMA approved since 07/2013

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

HoFH has an estimated prevalence of 3 per million population when genetically diagnosed or 1-1.5 per million when clinically and genetically diagnosed. The underlying genetic mutations in HoFH mean that the LDL receptor (LDL-R) pathway is either non-functional (negative, <2% activity) or is defective (2-30% activity). Statins and PCSK9 inhibitors work through up-regulating the LDL-R and hence these therapies have lower levels of effectiveness in HoFH than in other patient populations.

Lomitapide (Lojuxta) inhibits the Microsomal Triglyceride Transfer Protein, resulting in a reduction in LDL-C production in the liver and absorption from the intestine and thereby in circulating LDL-C plasma levels. Unlike other lipid lowering therapies this activity is independent of the LDL receptor.

Despite current standard of care, many patients fail to achieve the EAS recommended target levels and as a result, cardiovascular disease continues to progress (Graesdal et al).

Lojuxta is therefore considered a suitable therapy for:

- Patients with receptor negative mutations
- Patients who do not respond sufficiently to standard of care, to achieve the EAS recommended LDL-C target levels.

Based on the available data ~30% patients diagnosed with HoFH will have receptor negative mutations and about 50% of remaining HoFH patients may require additional therapy on top of standard of care including PCSK9 inhibitors.

It is well established in the scientific literature that the aim of therapy in HoFH patients is to achieve EAS recommended LDL-C targets. With newer therapies, such as lomitapide, LDL-C target levels are achievable in HoFH patients with up to 70% patients achieving a target < 2.5 mmol/L. Modelling data shows that additional LDL-C lowering by lomitapide of 38% may increase life expectancy by median 11.2 years and delay the time to first major adverse cardiovascular event by median 5.7 years (formal outcomes studies are not possible due to the rarity of HoFH).

19. Interests and potential conflicts of interests

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

NA

Saksnummer 179-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av voksne pasienter med homozygot familiær hyperkolestrolemi (HoFH) (Forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Nytt virkestoff; selektiv hemmer av mikrosomalt transportprotein (MTP). Hemming av MTP reduserer lipoproteindannelsen og de sirkulerende konsentrasjoner av lipoprotein-transporterte lipider, inkludert kolesterol og triglyserider.
- Lojuxta er indisert som supplement til en fettfattig diett og andre lipidsenkende legemidler, med eller uten LDL-afereose hos voksne pasienter med homozygot familiær hyperkolestrolemi (HoFH). Genetisk bekreftelse av HoFH bør innhentes når det er mulig. Andre former for primær hyperlipoproteinemi og sekundære årsaker til hyperkolestrolemi (f.eks. nefrotisk syndrom, hypotyreoidisme) må utelukkes.
- Metoden har MT i Norge. Se [SPC Lojuxta](#).
- Dagens behandling består av lipidsenkende midler som statiner (blå), ezetimib (blå), gallesyrebindere (RHF), PCSK9 hemmer (RHF, individuell refusjon) og LDL-afereose. Produsenten skriver at dagens standardbehandling har begrenset effekt hos denne pasientgruppen (50% når ikke behandlingsmål). Med Lojuxta som supplerende behandling vil man kunne oppnå anbefalt behandlingsmål, og dermed redusere behovet for PCSK9-hemmer og LDL-afereose.
- Ønsker en vurdering på hvorvidt Lojuxta representerer et kostnadseffektivt alternativ til behandling av HoFH.
- I følge produsenten er det diagnostisert 11 HoFH pasienter i Norge.

Innspillskjema fra fagmiljøet i OUS:

- Metoden er aktuell for de ytterst få homozygote FH pasienter uten tilstrekkelig LDL reseptor restfunksjon til å ha effekt av PCSK9-hemmer. Per i dag dreier det seg om opptil 6 nye brukere. Ved å innskrenke kriteriene kan antallet ytterligere begrenses. Metoden er altså aktuell som en siste-alternativ behandling for en svært begrenset pasientgruppe. (Se *vedlegg for hele innspillet*)

Notat fra Legemiddelverket (Hele notatet er vedlagt):

- Legemiddelverket har fått tilbakemelding fra kliniker ved Lipidklinikken (OUS om at det er 12 pasienter med HoFH i Norge (per juli 2018), og at 4 (muligens 5) av disse pasientene vil være aktuelle for behandling med lomitapide.
- Hittil har Folketrygden finansiert bruken av Lojuxta gjennom individuell stønad. Finansieringsansvaret overføres til RHF-ene i 2019.
- I 2017 ble det registrert en pasient som fikk Lojuxta finansiert via individuell stønad
- Forslaget er relevant for metodevurdering, men bør muligens ses i sammenheng med de resterende legemidlene som overføres til RHF-ene i 2019 mht. bestilling av metodevurdering.

NYE METODER

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Helsedirektoratets vurdering p.t at det ikke er noen som vil påvirkes.

Finansieringsdivisjonen:

Lojuxta har finansieringsansvar i blåreseptordningen, men HOD har besluttet at individuell stønad ikke innvilges inntil metodevurdering er gjennomført. Den har svært begrenset indikasjonssområde, er orphan drug og skal overføres til RHF 1.2.2019.

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

Dear Karianne,

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

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

The effect/reduction of apheresis:

Scandinavian countries – real life experience

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

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

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

Publications:

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

Best Regards,
Karolina Fetingyte


 LITTLE DETAIL TO BIG PICTURE
GryNumberHealth.com

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

Hello,

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

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

working on the price note.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

Sendt: 19. august 2019 13:46

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

Emne: ID2018_115 Lojuxta

Hello,

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

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

Best Regards,

Karolina Fetingyte

Key Account Manager Denmark

Tel.: +45 50 17 62 14

k.fetingyte@grynumberhealth.com


GRYNUMBER
health
LITTLE DETAIL TO BIG PICTURE
GryNumberHealth.com



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

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

European Journal of Preventive
Cardiology
0(00) 1–9

© The European Society of
Cardiology 2019

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/2047487319870007

journals.sagepub.com/home/cpr



Abstract

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

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

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

Keywords

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

Received 26 May 2019; accepted 25 July 2019

Introduction

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

¹Department of Cardiology, Onassis Cardiac Surgery Center, Greece

²Molecular Immunology Laboratory, Onassis Cardiac Surgery Center, Greece

³Nephrology Department, University Hospital of Heraklion, Greece

⁴Department of Cardiology, University Hospital of Heraklion, Greece

⁵Department of Internal Medicine, University of Ioannina, Greece

⁶Department of Anesthesiology, Onassis Cardiac Surgery Center, Greece

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

⁸Department of Rentgenology, Onassis Cardiac Surgery Center, Greece

Corresponding author:

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

Email: genovefa@kolovou.com

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

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

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

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

Patients and methods

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

Clinical criteria for diagnosis of HoFH

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

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

OR

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

OR

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

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

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

LA procedure

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

Laboratory measurements

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

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

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

Statistical analysis

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

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

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

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

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

Results

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

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patient population.

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

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

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

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

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

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

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

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

^cNine patients were treated with LA.

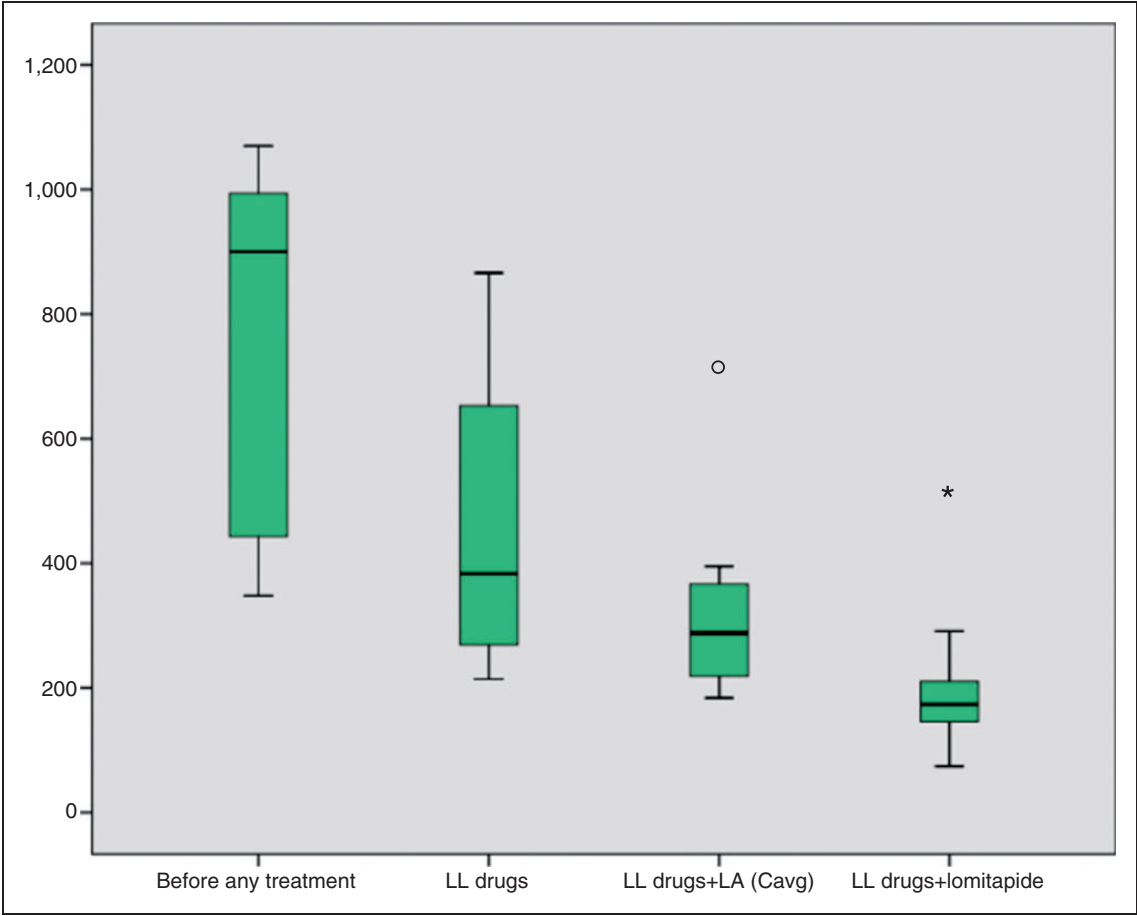


Figure 1. Medians and ranges of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) values in mg/dl before any treatment and after lipid-lowering (LL) drugs, LL drugs plus lipoprotein apheresis (LA) time-averaged levels (C_{AVG}) and LL drugs plus lomitapide. The symbols o and * are outliers.

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

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

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

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

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

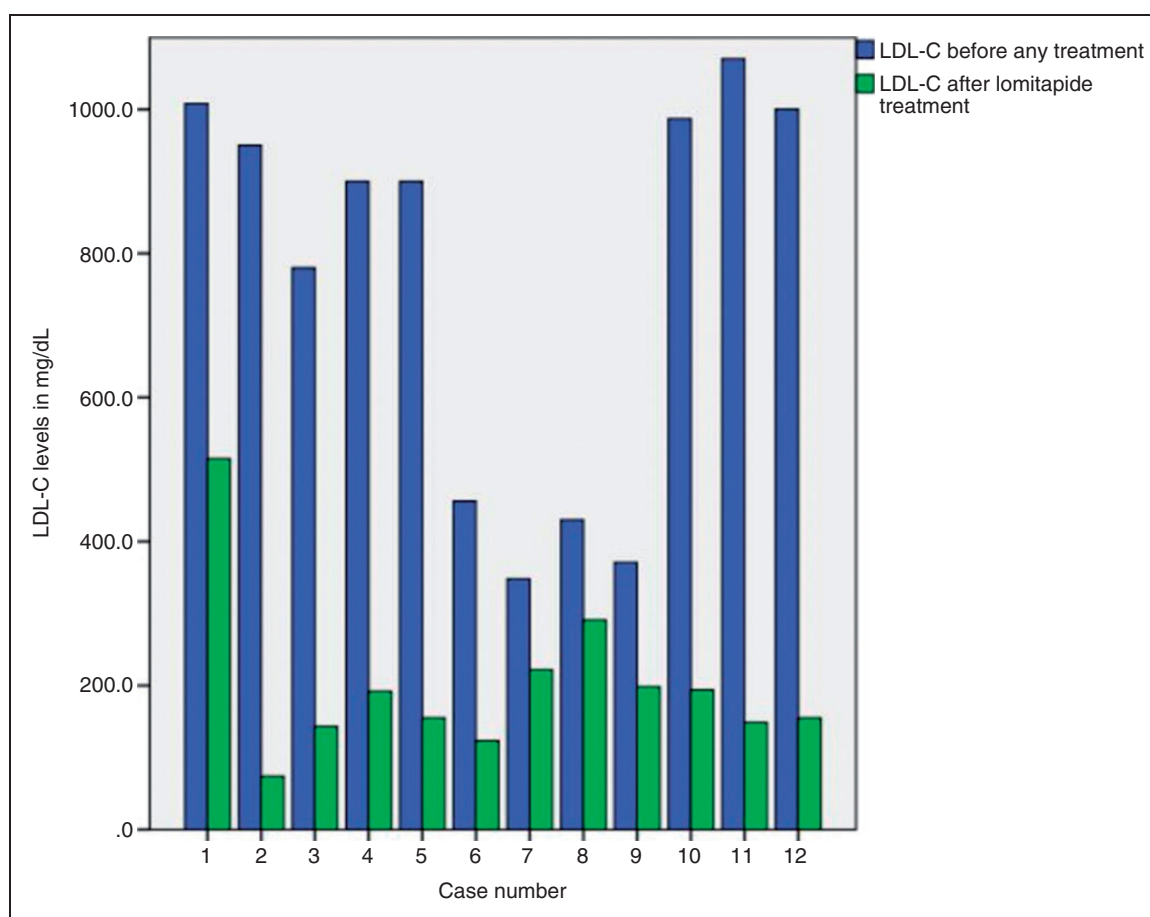


Figure 2. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) values in mg/dl before any treatment and after lipid-lowering (LL) drugs plus lomitapide for each patient.

Discussion

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

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

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

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

Thus, the newly developed LL agents with persistent lowering of LDL-C are very important. Lomitapide is one of the most promising new therapeutic approaches for HoFH treatment additional to maximum tolerated doses of LL drugs.^{10–12,26}

There are not many studies evaluating lomitapide treatment in patients on LA. Most studies showed effective LDL-C lowering (40–50%) and achievement of LDL-C targets while receiving lomitapide.^{11,18,22} In our study we showed a median reduction of 56.7% compared with classical LL treatment and an additional 54% compared with classical LL treatment and LA(C_{AVG}). Our results are similar to those reported by Van Lennep et al.,²⁷ who treated four HoFH patients with lomitapide (average dosage of 16 mg daily) and observed LDL-C reductions of 35–73% and by D’Erasmus et al. who found $68.2 \pm 24.8\%$ LDL-C reductions in 15 HoFH patients.¹⁸ In 23 HoFH patients, Cuchel et al. observed that after lomitapide was added to standard of care including LA, LDL-C decreased by 50%.²⁶ A large variation in treatment responses was observed, which was independent of LDL receptor (LDLR) function. Moreover, Kolovou et al. believe that MTP gene polymorphisms may be responsible for this variation.²¹

Safety evaluation of lomitapide is now monitored >5 years and remains under tight monitoring through the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER) registry.²⁸ Over long-term treatment, a phase 3 extension study has reported only few definitely related (diarrhoea and dehydration) or probably related (increased international normalized ratio (INR) for one patient and hepatotoxicity for another) to lomitapide.²⁹ Through its mechanism of action, lomitapide results in reduced absorption of fats in the intestine, resulting in the possibility of gastrointestinal adverse effects, mainly diarrhoea, vomiting, nausea, dyspepsia and abdominal pain, which can be resolved with minimal active management. Usually the brief down titration or discontinuation of lomitapide for 1–2 days works. To prevent gastrointestinal adverse effects in patients using lomitapide a diet limited in fats must be used (<20% total calories). A corresponding block on the release of VLDL from the liver can result in increases in hepatic fat.¹ There is a possibility of having some increases in liver function tests above three times the upper limit of normal, which are usually transient or can be managed with a brief dose reduction followed by gradual restoration to the previous dose.³⁰ Furthermore, since MTP inhibition leads also to reduction of chylomicron intestinal production, the use of lomitapide may cause reduced absorption of liposoluble vitamins, particularly vitamin E and essential fatty acids.³¹ Thus, to prevent nutritional deficiencies, essential fatty acids and fat-soluble vitamins must be supplemented. Intensive patient guidance and education on adhering to a low-fat diet is important when prescribing lomitapide as this can mitigate the potential issues of gastrointestinal side effects and possible discontinuation. No increment in

either liver enzymes or in liver fat were detected by hepatic ultrasound performed in some of the patients for up to 24 months of treatment. However, this evaluation was limited by non-use of more sensitive methods to measure liver fat accumulation like magnetic resonance imaging or spectroscopy.

The levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and proinflammatory cytokines are known to associate with atherogenesis and they can be pronounced particularly in conditions leading to premature cardiovascular disease (CVD) such as FH. Furthermore, these biomarkers may be helpful in the identification of asymptomatic CVD in these patients. Gokalp et al.³² evaluated hs-CRP levels and proinflammatory cytokine levels in 10 HoFH patients and found higher serum hs-CRP, Interleukin (IL)-1beta, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor (TNF)-alpha levels compared with controls. Blom et al.³³ assessed hs-CRP concentration in 17 HoFH patients treated with lomitapide for nearly 5.1 years and found that hs-CRP decreased progressively, approximately 60% from baseline to week 246. Unfortunately, we have not evaluated plasma IL-6, TNF and hs-CRP.

According to CV clinical outcomes although there was a small follow-up period, seven patients presented with either stabilization or regression of symptoms or atherogenic burden after lomitapide treatment. Of note, Chacra et al.³⁴ reported the progression in subclinical atherosclerotic carotid and aortic valve diseases in a child with HoFH treated with lomitapide for 49 months. Furthermore, the endothelium is a critical mediator of vascular function, participating in numerous physiological processes including barrier function, cellular proliferation, haemostasis, inflammation and regulation of vascular tone. Dysregulation of this system may precipitate vascular endothelial dysfunction, an early finding in the development of CVD. Regarding the effect of lomitapide on endothelium there is no any information, although the positive effect can be predicted from LDL-C lowering.

Since HoFH is a rare disease, the evaluation of CV benefits and long-term safety of lomitapide is challenging and depends on the number of treated patients and the time of observation. In the lomitapide trials, only two major adverse CV events (MACEs) were reported, which is the equivalent of a 2% annualised event rate. Duell et al.³⁵ recorded 12 MACEs in the 23 HoFH patients in the two years prior to receiving mipomersen, which equates to a 26% annualised event rate. After mipomersen treatment the annualised MACE rate was 11.4%. As a comparator, Blom et al.¹⁰ observed that annualised MACE rates in HoFH patients treated with lomitapide was 2.0%. However, the already mentioned LOWER registry has been created for this

particular purpose and plans to enrol at least 300 patients with HoFH under routine follow-up from all over the world (North America, Europe, Latin America, and Asia) that is expected to last a minimum of 10 years.²⁹ Also, other HoFH registries have been initiated such as the Systems and Molecular Approaches of Severe Hyperlipidemias (SMASH), the FH Canada initiative targeting different types of rare lipid disorders and the HoFH International Clinical Collaboration (HICC) sponsored by the European Atherosclerosis Society. All of these registries will enable the assessment of the long-term effect of lomitapide on CV events.

Thus, there is a need for the CV outcome effect of lomitapide to be ascertained in long-term follow-up. Leipold et al.³⁶ conducted a modelling analysis of the potential effect of lomitapide on MACEs. The modelling was based on a 38% plasma LDL-C reduction and reported that starting lomitapide at the age of 18 years and reducing LDL-C by 3.3 mmol/l (128 mg/dl) from baseline would increase life expectancy by 11.2 years and delay the time to first MACE by 5.7 years.

Limitations

The LDL-C concentrations were calculated, and may have some variation from direct measurements. It is supposed that the main cause of bias of LDL-C calculated by equations results from using a constant factor such as TG. The use of the lower and higher TG in the formula tends to under- and over-estimate the true LDL-C of the sample. Martins et al., in a study with more than 1.3 m people introduced a 180-cell table to estimate TG according to serum TG and non-HDL-C.³⁷ Nevertheless, it was found that Martin et al.'s formula is improving the LDL-C calculation only slightly.³⁸⁻⁴⁰ We have not analysed the lomitapide effect on apolipoprotein B and lipoprotein (a) (Lp(a)) concentrations (has been shown by others to decrease),⁴¹ since both were measured in limited numbers of patients and only before any treatment and after adding lomitapide (Table 2). We have not measured serum levels of the above-mentioned nutrients, although, no clinical signs of nutritional deficiencies were observed. Moreover, the study was open and did not include a control group receiving placebo. This was because all studied HoFH patients had CV or valvular disease already documented. Additionally, HoFH is a rare genetic disorder and studies evaluating HoFH include only small number of studied patients or case reports.

Conclusions

Treatment with lomitapide in HoFH patients seems to have beneficial effects with a constant decrease of LDL-C by nearly 57% compared with classical LL therapy

and by 54% compared with classical LL therapy and LA (C_{AVG}). Furthermore, lomitapide treatment allows many patients to reach constant recommended LDL-C targets for the first time. Also, lomitapide treatment seems to have a good safety profile. In some cases, the hybrid (all available drug treatment and LA) therapy may be needed.

Author contribution

GK, OD, AT and GH contributed to conception and design of this study; GK, EF, SS, EZ, EL, FM, IM, TK and GH contributed to acquisition of data and interpretation results; EF contributed the statistical analysis; GK and EF drafted the manuscript; GK, DO, VK, EF, EZ, EL, AT and SM revised the manuscript. All gave final approval and agree to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

Declaration of financial/other interests

The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: GK has given talks, attended conferences and participated in trials sponsored by Amgen, MSD, Lilly, Vianex, Sanofi-Aventis, Servier and Regeneron and has also accepted travel support to conferences from Amgen, Sanofi and MSD. ENL has participated in educational, research and advisory activities sponsored by AstraZeneca, MSD, Lilly, Bayer, Amgen, Sanofi, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Novo Nordisk, Valeant and Servier. VK, EF, FM, AT, SM, OD, TK, GH, SS, EZ, IM have no conflicts of interest.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

References

1. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg H, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. *Eur Heart J* 2014; 35: 2146–2157.
2. Raal FJ and Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223: 262–268.
3. Rajamannan NM. Mechanisms of aortic valve calcification: The LDL-density-radius theory: A translation from cell signaling to physiology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: H5–H15.
4. Rajendran R, Srinivasa KH, Rangan K, et al. Supra-valvular aortic stenosis in a patient with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 1023.
5. Kolovou GD, Dedoussis GV, Anagnostopoulou KK, et al. Management of a patient with a null low-density lipoprotein receptor mutation: A case report. *Angiology* 2006; 57: 729–732.
6. Kolovou G, Hatzigeorgiou G, Mihas C, et al. Changes in lipids and lipoproteins after selective LDL apheresis (7-year experience). *Cholesterol* 2012; 2012: 976578.
7. Nordestgaard B, Chapman M and Humphries S. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–3490a.
8. Diakoumakou O, Hatzigeorgiou G, Gontoras N, et al. Severe/extreme hypertriglyceridemia and LDL apheretic treatment: Review of the literature, original findings. *Cholesterol* 2014; 2014: 109263.
9. Kroon AA, van't Hof MA, Demacker PN, et al. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis* 2000; 152: 519–526.
10. Blom DJ, Cuchel M, Ager M, et al. Target achievement and cardiovascular event rates with lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 96.
11. Kolovou G, Vasiliadis I, Gontoras N, et al. Microsomal transfer protein inhibitors, new approach for treatment of familial hypercholesterolemia, review of the literature, original findings, and clinical significance. *Cardiovasc Ther* 2015; 33: 71–78.
12. Zodda D, Giammona R and Schifilliti S. Treatment strategy for dyslipidemia in cardiovascular disease prevention: Focus on old and new drugs. *Pharmacy (Basel)* 2018; 6: pii: E10.
13. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Young Committee of Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. The agenda for familial hypercholesterolemia: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 2167–2192.
14. Wang A, Richhariya A, Gandra SR, et al. Systematic review of low-density lipoprotein cholesterol apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: pii: e003294.
15. Friedewald WT, Levy RI and Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.
16. Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1774–1780.
17. Ahmadi SA, Boroumand MA, Gohari-Moghaddam K, et al. The impact of low serum triglyceride on LDL-cholesterol estimation. *Arch Iran Med* 2008; 11: 318–321.
18. D'Erasmo L, Cefalu AB, Noto D, et al. Efficacy of lomitapide in the treatment of familial homozygous hypercholesterolemia: Results of a real world clinical experience in Italy. *Adv Ther* 2017; 34: 1200–1210.

19. Roeters van Lennep J, Averna M, et al. Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: Experiences with lomitapide. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 607–617.
20. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, et al. Safety and efficacy of lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): Results from the aegr-733-301 long term extension study. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26: 368–377.
21. Kolovou GD, Kolovou V, Papadopoulou A, et al. MTP gene variants and response to lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 878–883.
22. Raper A, Kolansky DM, Sachais BS, et al. Long-term clinical results of microsomal triglyceride transfer protein inhibitor use in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 107–112.
23. Henderson R, O’Kane M, McGilligan V, et al. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci* 2016; 23: 39.
24. Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. Working Group by Japan Atherosclerosis Society for Making Guidance of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 751–770.
25. Borberg H. The lower the better: Target values after LDL-Apheresis and semi-selective LDL-elimination therapies. *Transfus Apher Sci* 2013; 48: 203–206.
26. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: A single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381: 40–46.
27. Van Lennep JR, Averna M and Alonso R. Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: Experiences with lomitapide. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 607–617.
28. Blom DJ, Fayad ZA, Kastelein JJ, et al. Lower, a registry of lomitapide-treated patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 273–282.
29. Blom D, Averna M, Meagher E, et al. Long-term efficacy and safety of lomitapide for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia: Results of the phase 3 extension trial. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 708–710.
30. Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, et al. Real-world outcomes with lomitapide use in paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Adv Ther* 2019; 36: 1786–1811.
31. Santos RD, Valenti L and Romeo S. Does nonalcoholic fatty liver disease cause cardiovascular disease? Current knowledge and gaps. *Atherosclerosis* 2019; 282: 110–120.
32. Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M, et al. Levels of proinflammatory cytokines and hs-CRP in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Acta Cardiol* 2009; 64: 603–609.
33. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, et al. Long-term efficacy and safety of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2017; 136: 332–335.
34. Chacra APM, Ferrari MC, Rocha VZ, et al. Case report: The efficacy and safety of lomitapide in a homozygous familial hypercholesterolemic child. *J Clin Lipidol* 2019; 13: 397–401.
35. Duell PB, Santos RD, Kirwan BA, et al. Longterm mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 1011–1021.
36. Leipold R, Raal F, Ishak J, et al. The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous familial hypercholesterolemia: A modelling analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 1843–1850.
37. Martins J, Olorunju SA, Murray LM, et al. Comparison of equations for the calculation of LDL-cholesterol in hospitalized patients. *Clin Chim Acta* 2015; 15: 137–142.
38. Rasouli M and Zahraie M. Suppression of VLDL associated triacylglycerol secretion by both alpha- and beta-adrenoceptor agonists in isolated rat hepatocytes. *Eur J Pharmacol* 2006; 545: 109–114.
39. Meeusen JW, Lueke AJ, Jaffe AS, et al. Validation of a proposed novel equation for estimating LDL cholesterol. *Clin Chem* 2014; 60: 1519–1523.
40. Rasouli M and Mokhtari H. Calculation of LDL-cholesterol vs. direct homogenous assay. *J Clin Lab Anal* 2017; 31. DOI: 10.1002/jcla.22057.
41. Liu X, Men P, Wang Y, et al. Efficacy and safety of lomitapide in hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17: 299–309.

**EFFICACY OF LOMITAPIDE IN THE TREATMENT OF FAMILIAL HOMOZYGOUS HYPERCHOLESTEROLEMIA:
RESULTS OF A REAL WORLD CLINICAL EXPERIENCE IN ITALY.**

Lomitapide in Homozygous FH

L. D'Erasmus¹, A.B. Cefalu'², D. Noto², M. Averna², P. Pintus³, GB. Vigna⁴, C.R. Sirtori⁵, L. Calabresi⁵, C. Pavanello⁵, M. Bucci⁶, C. Sabba⁷, P. Suppressa⁷, F. Natale⁸, P. Calabrò⁸, T. Sampietro⁹, F. Bigazzi⁹, F. Sbrana⁹, K. Bonomo¹⁰, F. Sileo¹¹, M. Arca¹

¹ Department of Internal Medicine and Clinical Specialties, Policlinico Umberto 1, "La Sapienza", University of Rome, Italy, ² Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo, Italy, ³ Centro per le Malattie Dismetaboliche e l'Arteriosclerosi, Dipartimento Internistico, Cagliari, Italy, ⁴ Medical Department, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Ferrara, Italy, ⁵ Center E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, and Dyslipidemia Center, Niguarda Hospital, Milan, Italy, ⁶ Geriatric Clinic, European Center of Excellence on Atherosclerosis, Hypertension and Dyslipidemia, University of Chieti, Italy, ⁷ Department of Interdisciplinary Medicine, Geriatric Unit and Rare Disease Center, "Aldo Moro", University of Bari, Italy, ⁸ Cardiology Department, Second University of Naples, Ospedale dei Colli, Naples, Italy, ⁹ U.O. Lipoapheresis and Center for Inherited Dyslipidemias, Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa, Italy, ¹⁰ Division of Internal Medicine, San Luigi Gonzaga Hospital Orbassano, Italy, ¹¹ Divisione Endocrinologica, Ospedali Riuniti, Bergamo

ABSTRACT

Homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH) is a rare form of inherited dyslipidemia characterized by markedly elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). This condition is resistant to conventional cholesterol-lowering medications, so that lipoprotein apheresis (LA) is required. Lomitapide is a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor approved for the treatment of adult HoFH. The results of lomitapide in the setting of usual clinical care may provide valuable information on the management of HoFH with this medication. Here, we report a retrospective analysis of 16 HoFH patients (12 with mutations in *LDLR* and 4 in *LDLRAP1* gene) treated for 3 years with lomitapide. During background therapies, their median LDL-C level was 389.6 mg/dl (168-843 mg/dl), but the addition of lomitapide (average daily dosage of 22 mg) lowered LDL-C levels as much as 75%. At last visit, 37.5 % of patients maintained LDL-C <100 mg/dl and 25% <70 mg/dl. During follow-up, 8 over 11 patients receiving LA (72.7%) stopped this treatment due to the pronounced cholesterol reduction [nadir LDL-C 38.5 mg/dl (26.8-151)]. A wide range (43-97%) of individual LDL-C reduction was observed, but this was not related to genotype. During follow-up, 43.7% of patients reported at least one episode of diarrhoea, but none was severe; none had persistent liver transaminase >5 X ULN or had to stop treatment due to side effects. Six patients were followed by liver imaging techniques not reporting abnormal findings. In this real word experience, lomitapide was confirmed to be a very powerful cholesterol-lowering agent in HoFH showing a good safety profile.

Keywords: Hypercholesterolemia, Genetics, Clinical Pharmacology, Quality of Health care

INTRODUCTION

Homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH) is a rare form of inherited dyslipidemia characterized by markedly elevated plasma concentrations of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), whose estimated prevalence in the general population ranges between ~1:1.000.000 to ~1:250.000 individuals [1-3]. HoFH is caused by a severe dysfunction of the LDL receptor (LDLR) pathway. The LDLR is a cell-surface glycoprotein that binds the apolipoprotein B (apoB) moiety on LDL particle as part of the process of receptor-mediated endocytosis of this lipoprotein [2]. Usually HoFH patients have a very low residual LDLR activity, ranging from < 5% to 30% of normal values [1] thereby causing plasma levels of LDL-C 4–8 times greater than average (typically above 500 mg/dl) [4]. In addition, the clinical phenotype of HoFH is characterized by large cutaneous and tendinous xanthomas and accelerated atherosclerosis, starting during childhood [3-6]. It has been also reported that HoFH is associated with high risk of developing supra-valvular aortic stenosis [2]. Patients with HoFH, if untreated, may die before the age of 30 for complications of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) [3-6].

At the molecular levels, HoFH represents a heterogeneous condition. It is commonly caused by either homozygosity or compound heterozygosity for loss-of function mutations (LOF) in the LDL receptor gene (*LDLR*), but other genes affecting LDLR function have been also involved. In particular, loss of function (LOF) mutations in the gene coding for apolipoprotein B (*APOB*) the specific ligand of LDL particle to LDLR and gain-of-function (GOF) in the gene coding for the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (*PCSK9*) controlling LDLR degradation have been reported in patients with HoFH phenotype [7-9]. More recently, LOF mutation in the gene coding for the liver-specific LDLR adaptor related protein 1 (*LDLRAP1*), involved in the internalization of the LDLR-LDL complex, have been demonstrated also to cause the HoFH phenotype. Noteworthy, LOF mutations in *LDLR*, *APOB* and GOF in *PCSK9* are transmitted in a co-dominant fashion while those in *LDLRAP1* show a recessive pattern of inheritance, a condition therefore defined as autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) [9-12].

An aggressive lipid-lowering therapy (LLT) is mandatory to control the high risk of ASCVD in HoFH. In a recent consensus paper, the European Atherosclerosis Society (EAS) suggested an LDL-C ≤100 mg/dl in primary and ≤70 mg/dl in secondary prevention as targets of LLT [1]. Unfortunately, standard medications (such as high intensity statins, ezetimibe or bile acid

sequestrants) are far to be effective in achieving adequate LDL-C goals in HoFH [7, 13-14]. The response to treatment of *LDLRAP1* homozygotes seems to be greater than that observed in *LDLR* defective/negative HoFH patients but still not enough to achieve LDL-C targets [15]. Due to these limitations, LDL apheresis (LA) has been suggested as standard therapy in HoFH [16-17]. LA transiently removes LDL particles from plasma during extracorporeal circulation by selective binding of apolipoprotein B (apoB)-containing lipoproteins. LA has been demonstrated to be very effective in reducing LDL-C levels but its use has some limitation. In fact, LDL-C is only transiently reduced so that the procedure must be repeated every 7 or 14 days. In addition, this technique is not available in all countries and requires highly specialized centers. In addition, the compliance of patients may be poor. Therefore, novel drugs for a more effective management of HoFH are required.

Lomitapide is an oral small-molecule inhibitor of the microsomal triglyceride transfer protein (MTP) [18]. MTP is a protein involved in the assembly of apoB-containing lipoproteins in the liver and intestine, and its inhibition leads to a reduction of VLDL secretion by the liver. Therefore, the production of VLDL-derived LDL is lowered, thereby counteracting the markedly impaired clearance of LDL particles in HoFH [19]. A pivotal phase 3 clinical trial has already explored the safety and efficacy of lomitapide in combination with other LLTs (including LA) in adult HoFH [20]. In this trial a dose escalation protocol (e.g., patients received increasing doses of lomitapide until the limit of tolerability) were employed. Lomitapide at the average dosage of 40 mg/day reduced LDL-C by over 50% and showed a good safety profile. The most common reported adverse events (AEs) were increases of liver transaminases and gastro-intestinal (GI) disturbances. To minimize these AEs, patients were required to adhere to a low-fat eating plan and strict parameters for managing and monitoring hepatic transaminase levels were set. Based on reported results, lomitapide was approved as lipid-lowering treatment, to be used, with or without LA, in adults with HoFH [20-23].

After approval, few reports have described the benefit and/or the risk profile of lomitapide as well as the patient management in clinical practice [24, 25]. However, they were the extension of the phase 3 clinical trial [27] or an experience within the peculiar setting of LA therapy [25]. All showed a short period of follow-up. The enrichment of real word information is, conversely, important as the use of drug as well as the patients' management may differ from those observed in the clinical trial setting.

In the present analysis, we report the safety and long-term efficacy of lomitapide in the largest cohort of Italian HoFH patients treated with this drug in the context of the usual clinical care. As all included patients were molecularly characterized, the LDL-C lowering efficacy of lomitapide was also determined according to different HoFH genotypes. Finally, the impact of the add-on lomitapide on the use and persistence of LA treatment has been also evaluated.

MATERIAL AND METHODS

Patients and data collection

Sixteen patients with genetically confirmed HoFH followed in 11 Italian Lipid Clinics were included in this multicentre, retrospective analysis. By using a standardized database, treating physicians were asked to provide clinical characteristics of each patient (including previous history of ASCVD and background LLTs), dosage of lomitapide, lipid profiles, clinical and biochemical adverse events recorded according to the normal clinical practice. Information were collected before (baseline) and during follow-up after adding lomitapide. For all subjects, body weight, standing height, BMI [weight (kg)/height (in m)²] were recorded using standard procedures. ASCVD including clinically overt coronary and extra-coronary artery disease as well as aortic valve stenosis were reported. All patients gave their informed consent.

Laboratory determinations

Blood samples were obtained early in the morning for determination of total and HDL-C cholesterol, total triglycerides, alanine transferase (ALT) and aspartate transferase (AST). When on LA, patient's blood samples for lipid determination were taken immediately before the procedure. All measurements were carried out according to standard methods in the local laboratories. LDL-C levels were calculated according the Friedewald's formula. Non-HDL cholesterol was estimated as a marker of apolipoprotein B-containing lipoprotein.

Liver status evaluation procedures

In six patients, we were able to collect follow-up data of liver status. They were obtained by using fibro scan (n=5) and nuclear magnetic resonance with spectroscopy (MRS) (n=1). All the examinations were performed following standard procedures [28-31].

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as means ($\pm$ standard deviation) and categorical as percentage. When not normally distributed (eg. triglycerides), data were reported as median (and range). During follow-up, a variable number of lipid measurements were taken in different patients. Therefore, to assess the lipid-lowering effect of lomitapide, plasma lipids levels before adding lomitapide (baseline), at LDL-C nadir (maximum LDL-C reduction) and at last visit were compared. Statistical comparisons were carried out by using chi-squared, *t*-tests and Mann-Whitney U tests, as appropriate. A *P*-value <0.05 was considered to be statistically significant. The SPSS package (version 22.0) (SPSS, Inc., Chicago, IL USA) was used for all statistical analyses

RESULTS

Baseline characteristics of patients

Demographic, anthropometric and clinical characteristics of patients at baseline are shown in **Table 1**. Mean age was 36.0 ± 13.9 yrs and 62.5% of patients were female. Fourteen patients were Italian, while two were respectively from Jordan and Bolivia. Mean BMI was 22.8 ± 4.4 Kg/m² and only 18.7 % of patients showed increased adiposity (BMI > 25 Kg/m²). Cutaneous and/or tendinous xanthomas were reported in 14 patients (87.5 %). ASCVD was recorded in 5 patients (31.2 %) whereas the presence of aortic valve stenosis was present in 7 patients (50.0 %). None of patients reported smoking habits. The prevalence of hypertension was 18.7 % and none of patients had type 2 diabetes.

Twelve patients were carrying mutations in *LDLR* (7 true homozygotes and 5 compound heterozygotes) and 4 mutations in the *LDLRAP1* gene. Before beginning lomitapide treatment, 11 patients (68.8%) were receiving LA treatment in addition to statin and/or ezetimibe, while 4 (25%) were treated only with cholesterol-lowering drugs; one patient was naive to any kind of treatment (**Supplementary. Table 1**). Despite background LLTs, median baseline LDL-C levels were 389.6 mg/dl (168.0-843.0 mg/dl).

Lipid changes during lomitapide therapy

The mean duration of treatment with lomitapide was 36 ± 29 months. Lomitapide was prescribed at dosages ranging from 5 to 60 mg/dl. During follow-up, 5 patients (31.3%) took a

mean dosage of lomitapide less than 10 mg, 6 patients (37.5%) between 10 and 20 mg and 5 subjects (31.3%) more than 20 mg a day. Overall, the average dose of lomitapide at last visit was 22 mg/day.

The lipid-lowering efficacy of lomitapide, expressed as lipid values at nadir (maximum reduction) and at last visit, is reported in **Table 2**. Total and LDL-C were maximally reduced to 101.5 (65.0-224.0) and 60.4 (25.0-189.4) mg/dl corresponding to an average decrease from baseline of -68.4 ± 18.0 % and -75.2 ± 18.7 %, respectively. At nadir, a significant reduction of non-HDL-C and total triglycerides ($p < 0.001$) and a non-significant increase of HDL were also observed. All these changes were maintained at last visit [total and LDL-C respectively, 192.5 mg/dl (77.0-379.0) and 143.0 mg/dl (31.0-307.0)], even though the amelioration of plasma lipids was attenuated (average LDL-C reduction -62.1 ± 18.0 %). **Figure 1** shows LDL-C changes in each patient during lomitapide treatment. At nadir (**Panel A**), LDL-C reduction ranged from 43 % to 97 % from baseline; 56.3 % of patients reached LDL-C below 100 mg/dl and 50 % below 70 mg/dl. At last visit (**Panel A**) 37.5 % of patients maintained LDL-C < 100 mg/dl and 25% < 70 mg/dl. Then, we evaluated the LDL-C lowering response according to lomitapide dosage (**Figure 1, Panel B**). The higher dosage of lomitapide (> 20 mg/day) allowed to achieve the lowest LDL-C levels with a median of 34.0 mg/dl (25.0-144.0) at nadir as compared to group taking < 10 mg/day [median LDL-C 71.0 mg/dl (42.0-142.2)] and group taking 10-20 mg/day [median LDL-C 127.3 mg/dl (26.8-189.4)]. A similar pattern was observed at last visit, with a median LDL-C level in the group taking > 20 mg/day of 111.4 mg/dl (31.0-307.0 mg/dl) lower than that observed in groups taking 10-20 mg/day or less than 10 mg/day [median LDL-C 134.0 mg/dl (71.0-198.2 mg/dl) and 160.5 mg/dl (39.0-233.2 mg/dl), respectively]. However, these differences did not reach the statistical significance probably due to the low number of patients in each treatment group.

To evaluate whether the genotype might influence the cholesterol-lowering response to lomitapide, we compared the maximum percentage LDL-C reduction in patients carrying mutation in *LDLR* vs. those carrying mutation in *LDLRAP1*. For this analysis, *LDLR* mutations were further classified according to the putative functional effect of mutations (missense mutation vs. deletion, nonsense or frameshift). As shown in **Figure 2**, non-significant differences in LDL-C reduction between genotypes were detected.

During follow-up, 8 patients (72.7%) permanently discontinued LA therapy based on the clinical judgment of treating physicians (**Figure 3 Panel A**). As compared to HoFH patients that

continued LA, those that stopped LA, experienced a more pronounced LDL-C reduction during lomitapide treatment (**Figure 3, Panel B**). In fact, median LDL-C at nadir was 38.5 mg /dl (26.8-151.0 mg/dl) in subjects that stopped LA as compared to 157.0 mg/dl (38.8-189.4 mg/dl) in the group continuing LA. Nevertheless, this difference decreased slightly during the last visit in which measurements of LDL-C were respectively 102.5 mg/dl (39.0-231.0 mg/dl) and 169.0 mg/dl (111.4-233.2 mg/dl). Moreover, at last visit, 4 out of 8 patients that stopped LA after addition of lomitapide, showed LDL-C levels above 70 mg/dl whereas none of the subjects still on LA was on target.

Safety parameters during lomitapide therapy

Baseline values of amino-transferases were not available in one patient and no data on liver function test were reported during follow-up for another one. At nadir of LDL-C reduction, slight, non-significant increase of median AST and ALT levels was observed [27.0 (14.0 -131.0) and 30.0 (12.0 -188.0) U/L, respectively (**Table 3**). The same trend was confirmed at last visit [AST and ALT 31.0 (12.0-109.0) and 33.0 (8.0-138.0) U/L, respectively] but we observed an amelioration of the amino-transferase increase, with the 13.3 % and 6.7 % of patients showing an elevation of AST and ALT up to 3 x ULN respectively and none exhibiting an elevation > 5 x ULN. Despite this increase in amino-transferase during follow up, none of patients had to stop lomitapide treatment.

During treatment, 6 HoFH patients were also investigated by liver imaging techniques. Average liver stiffness recorded in 5 patients was 5.1 ± 0.4 kPa. Even though baseline values were not available in these patients, this figure is well within the normal range [29]. In one patient clinicians decided to perform magnetic resonance every 6 month without observing any changes in liver fat accumulation.

The occurrence of gastrointestinal (GI) side effect during lomitapide treatment is described in **Table 4**. The most common GI side effect was diarrhoea that was present in at least one occasion in 43.7% of study subjects. In 3 patients diarrhoea was sporadic and in 4 occurred in more than two consecutive controls requiring dietary adjustment or anti-diarrhoic medication. Nausea or vomiting were reported in 3 patients. They were classified as mild in 2 cases and occurred after increase of lomitapide dosage in 1 case. Abdominal pain was reported in only 2

patients always during increase of lomitapide dosage. None of patients had to stop lomitapide therapy due to GI side effects.

DISCUSSION

The present study describes the effect of lomitapide in the largest cohort of HoFH patients in a single country, receiving this medication in the setting of usual clinical care. We were able to collect retrospective data in 16 molecularly characterized patients, treated in different Lipid Clinics across Italy for a mean period of 3 years. Patients' characteristics were well in line with those usually reported for HoFH, including high prevalence of ASVD and aortic stenosis and poor response to conventional therapies including LA. It is noteworthy that we have also considered 4 patients with ARH, thus allowing a further evaluation of benefit of lomitapide in this condition.

The addition of lomitapide at the average daily dosage of 22 mg determined a marked fall of LDL-C, percentage reductions ranged from 75% to 62% during follow up. At the last visit, median LDL-C was 143.0 mg/dl and 37.5% of patients maintained an LDL-C of less than 100 mg/dl and 25% of less than 70 mg/dl. The beneficial effect of lomitapide also extended to non-HDL-C and total triglycerides, which were significantly reduced during follow-up. These results are comparable with those reported by Roeters Van Lennep *et al.* [24] that observed a 59% decrease of LDL-C in 4 HoFH patients treated with an average dosage of 16 mg/day of lomitapide. Similarly, Stefanutti *et al.* [25] observed in 7 HoFH patients undergoing regular LA treatment a 50% reduction of LDL-C after receiving lomitapide at daily dosages ranging from 10-33 mg. More recently, the international LOWER registry reported that after one year of treatment LDL-C was reduced by the 42% and the 61% and 36% respectively achieved an LDL-C value <100 mg/dL or <70 mg/dL, at least once while receiving lomitapide [26]. It is worth mentioning that in the present real word experience the cholesterol-lowering efficacy of lomitapide appears to be slightly higher than that observed in the phase 3 clinical trial despite the use of lower dosages [20]. In fact, about 70% of our HoFH patients received less than 20 mg/day of lomitapide thus indicating that the recommendation of increasing the drug dosage until the limit of tolerability [32] is not mandatory and that the careful evaluation of individual response should be a better guidance for using this medication.

In agreement with previous findings [18, 20], we noted a wide range of cholesterol-lowering response to lomitapide. In fact, the individual maximum percentage reduction of LDL-C

varied from 43 % to 97 %. A relation between the dose of lomitapide and the LDL-lowering response was not clearly detected in our cohort, but this might have been hampered by the baseline patients' LDL-C levels or by physicians' decision. Some authors have suggested that this phenomenon might be due to genotype differences among HoFH. In an analysis on the phase 3 trial, on a larger number of patients and with genotypes associated with different severity of disease, receptor-negative patients responded to treatment clearly better than subjects with receptor-defective mutations [18]. We worked on a smaller series and were not able to directly measure the functional effect of mutations, but when we compared the maximum percent reduction of LDL-C between genotypes classified upon their putative detrimental effect on LDLR function, we did not detect any significant differences. More importantly, patients carrying the ARH genotype showed to respond as well as the other groups, indicating that the benefit of lomitapide extends across all different genotypes of HoFH. Overall, this finding is not very surprising as the mechanism of action of lomitapide is based on modulating production, not removal of LDL particles, which is mainly dependent from residual LDLR activity [18]. Therefore, factors affecting production rate of VLDL by the liver – e.g. diet or liver steatosis - may dictate the individual response to lomitapide more than the functional effect of mutation. It must be kept in mind that also difference in individual drug metabolism and tolerability might have a role.

A major finding of our survey was that more than 2/3 of patients stopped LA during therapy with lomitapide. Furthermore, in one of the patient continuing LA, the treatment frequency was reduced to every 21 days. It is conceivable that the physicians' decision to stop LA was guided by the LDL-lowering efficacy of treatment. In fact, the LDL-C reduction achieved at nadir in the group in which LA was stopped, was impressive [38.5 (26.8-151.0) mg/dl] and, more importantly, was maintained throughout the follow up. In a previous investigation where the efficacy of lomitapide was analysed in the setting of LA therapy [25], none of patients was reported to stop LA, but in two over seven, the frequency of LA session was reduced from weekly to biweekly. Similar observation were reported by others [24-27]. Given the poor tolerance to LA and the fact that is a time-consuming procedure, stopping or reducing LA as result of addition of lomitapide, doubtless, could improve the quality of life of these patients and ameliorate their clinical management. The present data also raise the question as to whether lomitapide may represent a potential alternative to LA, at least in HoFH patients presenting with a mild phenotype. Additional investigations are needed to explore this possibility.

The most common adverse events reported during lomitapide were gastrointestinal and the increase in hepatic transaminase [20]. This was confirmed in our series of patients, but it is important to note that they were generally mild so that none of patients had to stop treatment due to transaminase elevation or severe GI side effects. Similar findings were reported by others [24-26]. An accurate liver evaluation by imaging techniques was not available for all patients. However, in the subgroup studied with fibroscan and NMR, treating clinicians did not report any significant pathological findings. It has been suggested that this less severe manifestation of adverse events could be probably be explained by the lower doses of lomitapide used. In any case, our data confirm that in the real world clinical practice lomitapide showed a reassuring safety profile.

CONCLUSION

In this real word experience, lomitapide was shown to be a very powerful cholesterol-lowering agent in patients with HoFH. Its beneficial effects were obtained by using a relatively low dose. We observed some response variability to treatment, apparently independent from genotype. These findings suggest that the careful evaluation of individual response should guide the use of this medication. In a large proportion of patients, LA treatment was no longer necessary after the addition of lomitapide. This appears an important achievement due to the reduction of costs associated with LA, the amelioration of the quality of life for patients and the possibility to effectively treat HoFH even when LA is not available. In this long-term follow up experience, lomitapide was confirmed to show a good safety profile.

Conflict of interest

M.A., A.B.C., C.R.S., G.B.V., C.S., M. Arca, received funding from Aegerion Pharmaceuticals Inc for clinical trial or honoraria for speech at scientific meeting.

Other authors declare not to have any conflict of interest.

Acknowledgements

Grant 2010C4JJWB_004 “PRIN 2010 to 2011” from the Italian Ministry of Education, University and Research (to M. Averna).

L. D. was receiving fellowship for PhD program in *Biotechnology in Clinical Medicine* from “La Sapienza” University of Rome.

Special thanks to Dr. P. Medde (Centro per le Malattie Dismetaboliche e l'Arteriosclerosi, Dipartimento Internistico, Cagliari, Italy) and Dr. A. Giammanco (Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo, Italy) for their co-operation in collecting data about HoFH patients.

Authors would like to thank Antonio Onofrio, Massimo Bertelli and Alberto Grossi from Aegerion Pharmaceuticals Inc for facilitating contacts between us and investigating sites.

References

1. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2015; 35:2146e57
2. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863–2913
3. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015; 36:560-565
4. Raal FJ, Sjouke B, Hovingh GK, Isaac BF. Phenotype diversity among patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A cohort study. *Atherosclerosis* 2016; 248:238-44
5. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S, The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(19):1935-47
6. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF et al Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; pii: S2213-8587(16)30041-9
7. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34:3478-90a
8. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223:262-8
9. Fellin R, Arca M, Zuliani G, Calandra S, Bertolini S, The history of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. *Gene* 2015; 555 (1): 23-22

10. Bertolini S, Pisciotta L, Rabacchi C, Cefalù AB, Noto D, Fasano T, et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis* 2013; 227:342–348
11. He G, Gupta S, Yi M, Michaely P, Hobbs HH, Cohen JC. ARH is a modular adaptor protein that interacts with the LDL receptor, clathrin, and AP-2. *J Biol Chem*. 2002; 277(46):44044-9
12. Pisciotta L, Priore C, Pes GM, Di Scala L, Bellocchio A, Fresa R et al, Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis* 2006; 188: 398–405
13. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, Rader DJ, Blasetto J, Palmer et al, A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2008; 197: 400–406
14. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, Van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ et al, Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011; 124:2202–2207
15. Arca M, Zuliani G, Wilund K, Campagna F, Fellin R, Bertolini S, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: a clinical and molecular genetic analysis. *Lancet* 2002; 359:841–847
16. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2010; 208(2):317-21
17. Sjouke B, Hovingh GK, Kastelein JJ, Stefanutti C, Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia: prevalence, diagnosis, and current and future treatment perspectives. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26(3):200-9
18. Sirtori CR, Pavanello C, Bertolini S, Microsomal transfer protein (MTP) inhibition-a novel approach to the treatment of homozygous hypercholesterolemia. *Ann Med* 2014; 46(7):464-74
19. Cuchel M, Rader DJ, Microsomal transfer protein inhibition in humans. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24(3):246-5
20. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381:40-6

21. Stefanutti C, Blom DJ, Aversa MR, Meagher EA, Theron AD, Marais RA et al. For the Phase 3 HoFH Lomitapide Study Investigator. The lipid-lowering effects of lomitapide are unaffected by adjunctive apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia-A post-hoc analysis of a Phase 3, single-arm, open-label trial. *Atherosclerosis* 2015; 240:408e414
22. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002578/human_med_001668.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
23. Aegerion Pharmaceuticals Inc. Lojuxta summary of product characteristics. 2013
24. J. R. Van Lennep , M. Aversa, R. Alonso. Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: Experiences with lomitapide. *J of Clin Lipid* 2015; 9 (4): 607–617
25. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S, Sovrano B, Mesce D, Grossi A. Management of homozygous familial hypercholesterolaemia in real-world clinical practice: a report of seven Italian patients treated in Rome with lomitapide and lipoprotein apheresis. *J of Clin Lipid* 2016; S1933-2874(15)30103-3
26. Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Du Plessis AM, Probert KJ, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER): One-Year Data. *Circulation* 2015; 132 suppl. 3 (Abstr. 10818)
27. Aversa M, Cefalù AB, Stefanutti C, Di Giacomo S, Sirtori CR, Vigna G. Individual analysis of patients with HoFH participating in a phase 3 trial with lomitapide: The Italian cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26(1):36-44
28. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48:835–47
29. Castera L. Non-invasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012; 142:1293–302
30. Colombo S, Belloli L, Buonocore M, et al. True normal liver stiffness measurement (LSM) and its determinants. *Hepatology* 2009; 50(4):927
31. McPherson S, Jonsson JR, Cowin GJ, O'Rourke P, Clouston AD, Volp A et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy accurately estimate the severity of steatosis provided the stage of fibrosis is considered. *J Hepatol* 2009; 51:389-97
32. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002578/WC500148549.pdf

Address for correspondence

Laura D'Erasmus MD and Marcello Arca, MD - Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche
- Sapienza Università di Roma Applicata- Azienda Policlinico Umberto I - Viale del Policlinico, 155
00161, Rome, Italy Tel.+39 06 49974550 - Fax.+39 06 49974551 - e-mail:
laura.derasmo@uniroma1.it and marcello.arca@uniroma1.it

Figure Legends

Figure 1. LDL-C changes during lomitapide treatment.

Panel A. Individual LDL-C levels before and during lomitapide therapy. Data are reported for each patient at baseline, at nadir and at last visit during lomitapide therapy. LDL-C low density lipoprotein cholesterol. Subject ID defined the subject identification number.

Panel B. Data are reported as median of LDL-C levels before and during lomitapide therapy (at nadir and last visit results). The lines represents the three groups according to the mean lomitapide dose used during treatment. Group 1 corresponds to a mean dose of lomitapide ≥ 5 and < 10 mg/day, Group 2 to a mean lomitapide dose ≥ 10 and < 20 mg/day and Group 3 corresponds to a mean lomitapide dose ≥ 20 mg/day.

Figure 2. LDL-C lowering effect of lomitapide according to genotypes.

Data are expressed as mean of percentage reduction of LDL-C at nadir; bars represent the standard errors. ARH group includes 4 patients with mutation in the *LDLRAP1* gene; the HoFH (missense) group includes 3 homozygotes and 4 double heterozygotes for mutation in the *LDLR* gene; HoFH (others) group includes 1 patient with splicing mutation, 1 with promoter mutation, 2 with deletion, 1 double heterozygotes for missense and frameshift mutation, all in the *LDLR* gene; NS, not significant; LDL-C low density lipoprotein cholesterol.

Figure 3.

Panel A. Changes in apheresis treatment before and after addition of lomitapide. Data are expressed as percentage of subjects on LA before and after adding lomitapide treatment. (N), number of study subjects.

Panel B. Curve of median LDL cholesterol according to LA treatment status after addition of lomitapide. Data are reported as LDL-C at baseline with background therapies, LDL-C levels nadir after adding lomitapide (maximum LDL-C reduction) and LDL-C levels at last visit. Data are expressed as median. LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LA, lipid apheresis.

Table 1. Demographic, anthropometric and clinical characteristics before adjunct of lomitapide therapy among study subject

ID	Origin	Sex	Age	BMI (Kg/m²)	Genotype	Mutation	CHD	aortic valve stenosis	Plasma Lipids (mg/dl)				Background LLT	Lomitapide dose (mg)
									CT	HDL	LDL	TG		
1	Italy	F	43	35.6	ARH	c.432_433insA	-	-	399	64	308	134	statin, ezetimibe, EPA	Lomitapide 10 mg
2	Italy	M	47	30.1	ARH	c.432_433insA	-	+	301	40	234	130	statin, ezetimibe, EPA	Lomitapide 10 mg
3	Italy	F	38	23.8	ARH	c.432_433insA+c:65G>A	+	+	714	77	620	n.a.	Statin,ezetimibe and apheresis	Lomitapide 20 mg
4	Italy	F	48	20.7	ARH	c.432_433insA+c:65G>A	+	+	564	40	508	82	Statin,ezetimibe and apheresis	Lomitapide 10 mg
5	Italy	F	19	20.2	HoFH	c.1135T>C + c.1195G>A	-	na	557	68	470	93	-	Lomitapide 40 mg
6	Italy	F	23	19.3	HoFH	c.265T>C + c.1775G>A	-	na	251	55	168	51	statin, ezetimibe and fibrate	Lomitapide 60 mg
7	Italy	F	34	20.8	HoFH		-	-	727	71	626	151	statin, ezetimibe, EPA	Lomitapide 10 mg
8	Italy	M	29	21.1	HoFH	c.1646G>A + c.1846-?_2311+?del	-	-	900	30	843	134	EPA and apheresis	Lomitapide 20 mg
9	Italy	F	25	23.8	HoFH	c.1618G>A +c.1775G>A	-	-	616	48	551	87	statin, ezetimibe, EPA and apheresis	Lomitapide 40 mg
10	Italy	M	38	20.8	HoFH	c.1646G>A	+	+	748	NA	726	72	statin, ezetimibe, EPA and apheresis	Lomitapide 40 mg
11	Italy	F	67	23.4	HoFH	c.2054C>T	-	-	295	35	242	88	Statin and apheresis	Lomitapide 10 mg
12	Italy	M	49	25.6	HoFH	c.1567G>A	+	-	341	59	266	80	Statin and apheresis	Lomitapide 10 mg
13	Giordane	M	52	22.5	HoFH	c.1-156C>T	+	+	248	27	212	93	statin and ezetimibe and apheresis	Lomitapide 5 mg
14	Italy	M	32	19.9	HoFH	c.2311+1 G>A	-	-	521	47	418	281	apheresis	Lomitapide 20 mg
15	Italy	F	20	17.3	HoFH	c.68-?_1845+?del	-	+	423	36	361	129	Statin and apheresis	Lomitapide 30 mg
16	Bolivia	F	19	20.7	HoFH	c.535 G>A + c.1472 C>A	+	+	441	50	343	241	Statin and apheresis	Lomitapide 20 mg

BMI (body mass index), CHD (coronary heart disease), CT (total cholesterol), HDL (high density lipoprotein cholesterol), LDL (low density lipoprotein cholesterol), TG (triglycerides), LLT (lipid lowering therapies), NA (not available). Plasma lipids unit is reported as mg/dl. Background LLT is reported as the ongoing therapies before the add on lomitapide.

Table 2. Changes of plasma lipids during adjunct of lomitapide

Plasma lipids	During background therapy	During follow up with lomitapide treatment				P ₁	P ₂
		At nadir	At last visit	Changes at nadir (%)	Changes at last visit (%)		
TC (mg/dl)	481.0 (248.0-900.0)	101.5 (65.0-224.0)	192.5 (77.0-379.0)	-68.4 ± 18.1	-56.0 ± 22.2	P<0.001	P<0.001
LDL-C (mg/dl)	389.6 (168.0-843.2)	60.4 (25.0-189.4)	143.0 (31.0-307.0)	-75.2 ± 18.7	-62.1 ± 23.9	P<0.001	P<0.001
Non HDL (mg/dl)	432.5 (196.0-870.0)	63.0 (28.0-190.0)	154.0 (34.0-316.0)	-74.6 ± 18.6	-62.5 ± 23.9	P<0.001	P<0.001
HDL-C (mg/dl)	47.5 (7.0-77.0)	41.0 (21.0-62.0)	42.5 (27.0-70.0)	25.9 ± 156.4	38.8 ± 162.0	NS	NS
TG (mg/dl)	93.0 (51.0-281.0)	44.5 (6.0-94.0)	54.5 (12.0-135.0)	-55.8 ± 24.5	-49.6 ± 34.7	P<0.001	P<0.001

Data are expressed as median (minimum-maximum) or as mean (± standard deviation). For patients on apheresis, plasma lipids profile is reported as the pre-apheresis values. The data after adding lomitapide are reported as the results at

the maximum reduction of LDL-C (nadir) and at last visit. A P value < 0.05 is considered as significant. P₁ comparison before adding lomitapide and at nadir during treatment (paired t test). P₂ comparison before adding lomitapide and at last visit during treatment (paired t test). Plasma lipids unit are reported as mg/dl. TC (total cholesterol), HDL-C (high density lipoprotein cholesterol), LDL-C (low density lipoprotein cholesterol), Non HDL (Non HDL cholesterol), TG (triglycerides), LLT (lipid lowering therapies).

Table 3. Percentage of subjects with transaminase levels out of range during adjunct of lomitapide therapy

	AST before add on lomitapide	AST at nadir	AST at last visit
--	------------------------------	--------------	-------------------

AST (U/L)	23.0 (11.0-63.0)	27.0 (14.0-131.0)	31.0 (12.0-109.0)
Normal (%)	64.3	73.3	80.0
1 x ULN time elevation (%)	35.7	20.0	13.3
2 x ULN time elevation (%)	0	0	6.7
3 x ULN time elevation (%)	0	6.7	0
ALT (U/L)	24.5 (10.0-77.0)	30.0 (12.0-188.0)	33.0 (8.0-138.0)
Normal (%)	64.3	46.7	33.3
1 x ULN time elevation (%)	21.4	33.3	53.3
2 x ULN time elevation (%)	14.3	6.7	6.7
3 x ULN time elevation (%)	0	13.3	6.7

Data are expressed as median (minimum-maximum) or as percentage as appropriate. The data after adding lomitapide are reported as the results at nadir of LDL-C (maximum LDL-C reduction) and at last visit. Amino-transferase are reported as U/L. According to normal range references: normal AST is < 40 U/L, one time elevation is defined as ≥ 40 and <80, two time elevation is defined as ≥ 80 and <120 and three time elevation is defined as ≥ 120; normal ALT is <30 U/L, one time elevation is defined as ≥ 30 and <60, two time elevation is defined as ≥ 60 and <90 and three time elevation is defined as ≥ 90. AST aspartate aminotransferase, ALT alanine aminotransferase

Table 4. Summary of gastrointestinal (GI) side effects during the follow-up of add-on lomitapide therapy

	None	Diarrhea	Nausea or vomiting	Abdominal pain
Patients, N (%)	8 (50.0%)	7 (43.8%)	3 (18.8%)	2 (12.5%)
- Persistent (in more than 2 consecutive blood control), N (%)	-	4 (25.0%)	2 (12.5%)	1 (6.25%)
- Severity (mild), N (%)	-	2 (12.5%)	2 (12.5%)	-

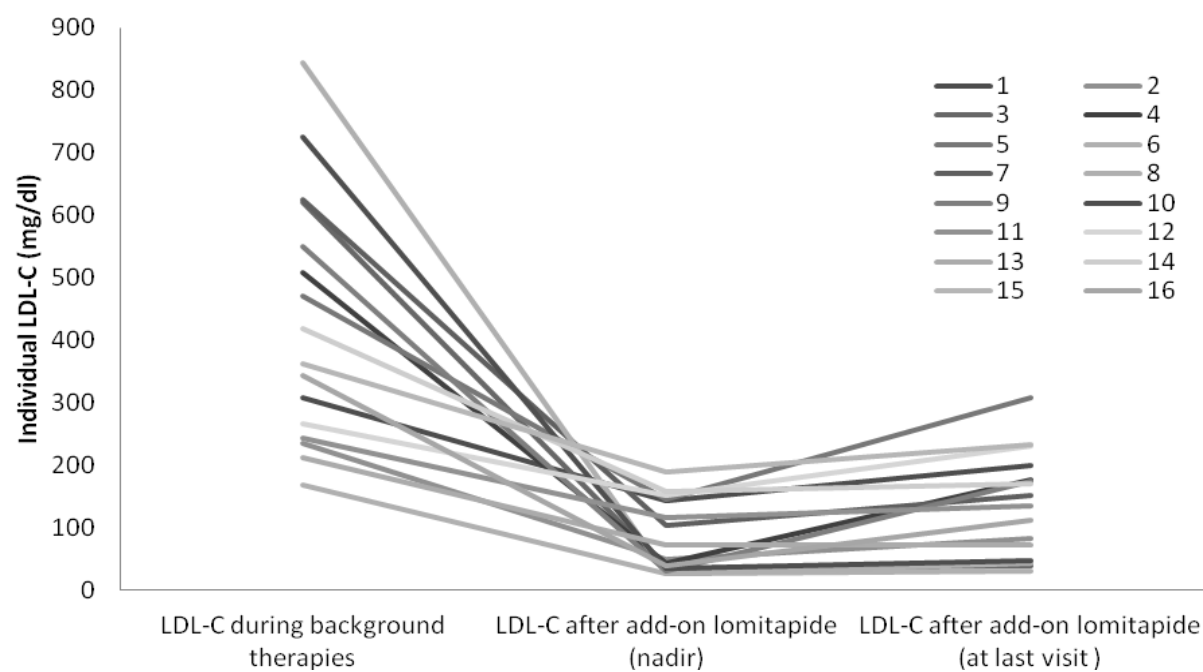
Data are reported as percentages of at least one episode of GI side effects

Table 1 (supplementary). Lipid lowering therapies changes after add on lomitapide

	Before add on lomitapide	After add on lomitapide
Apheresis treatment %	68.8	18.8
On apheresis	3 (18.8)	
Stopped apheresis after add on lomitapide	8 (50.0)	
Naïve to apheresis	5 (31.2)	
Lipid Lowering Drugs %		
None	12.5	6.3
Statin	25.0	18.8
Statin+Ezetimibe	18.7	18.8
Statin+Ezetimibe+EPA	31.2	37.5
Statin+Ezetimibe+Fibrate	6.3	0
Statin+EPA	-	6.3
EPA	6.3	6.3
Not available	-	6.3

Lipid lowering therapies changes after add on lomitapide. Data are expressed as percentage as appropriate. EPA eicosapentaenoic acid.

Figure 1.
Panel A



Panel B



Figure 2.

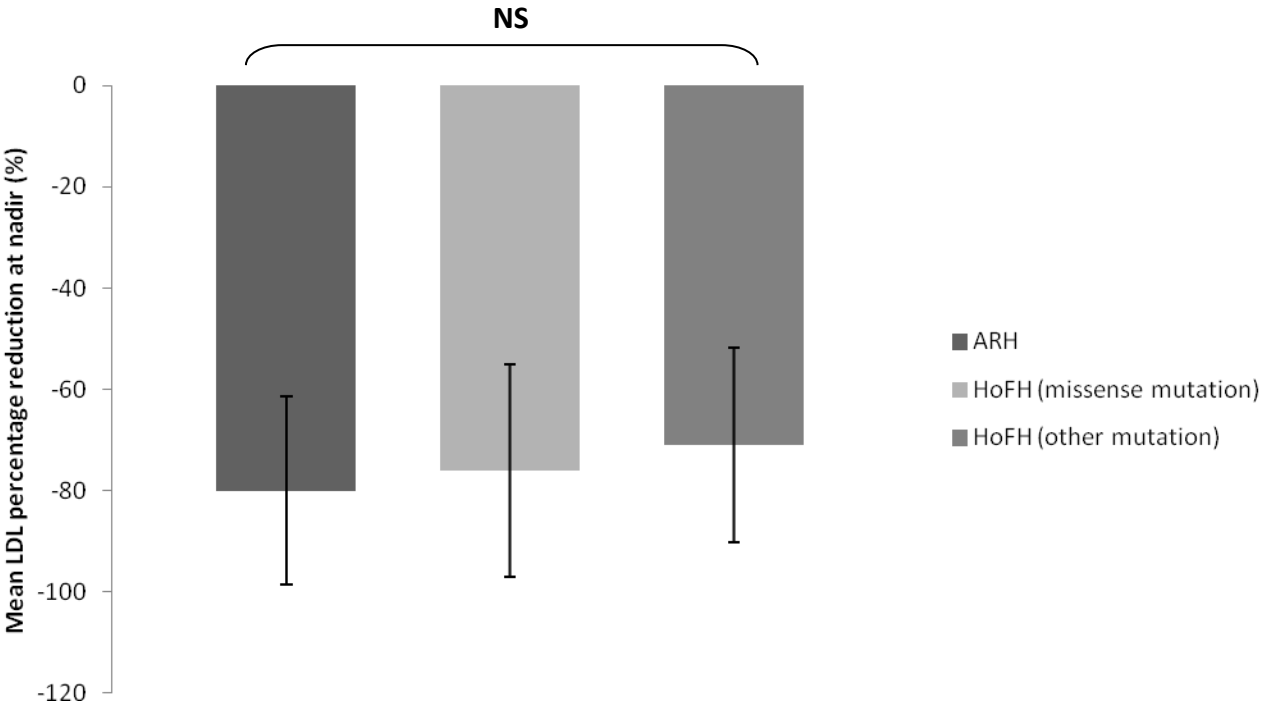
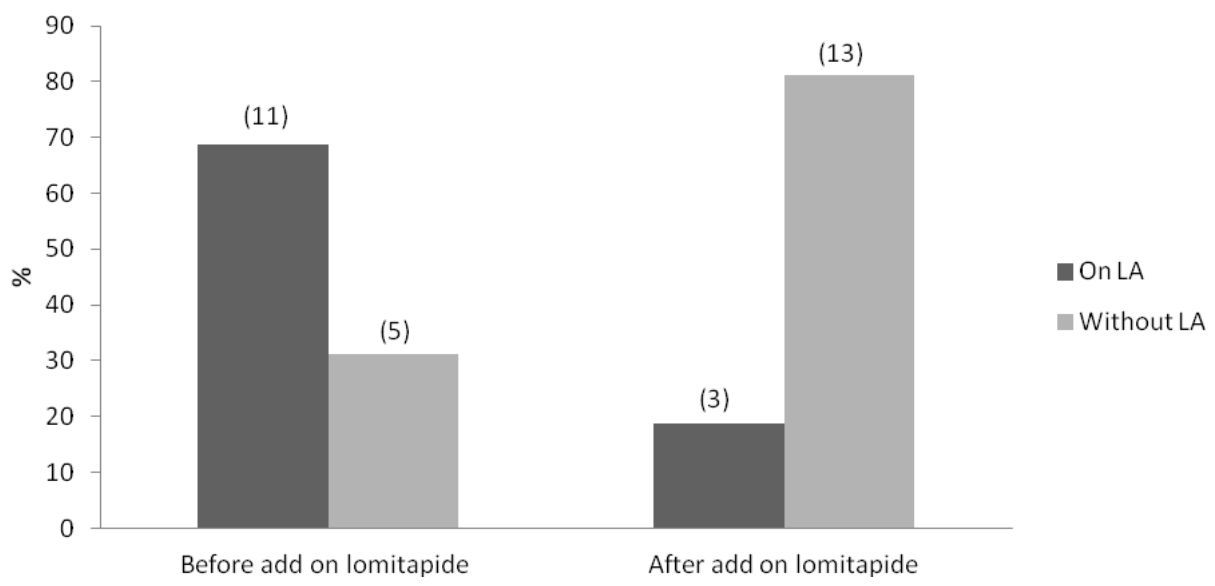
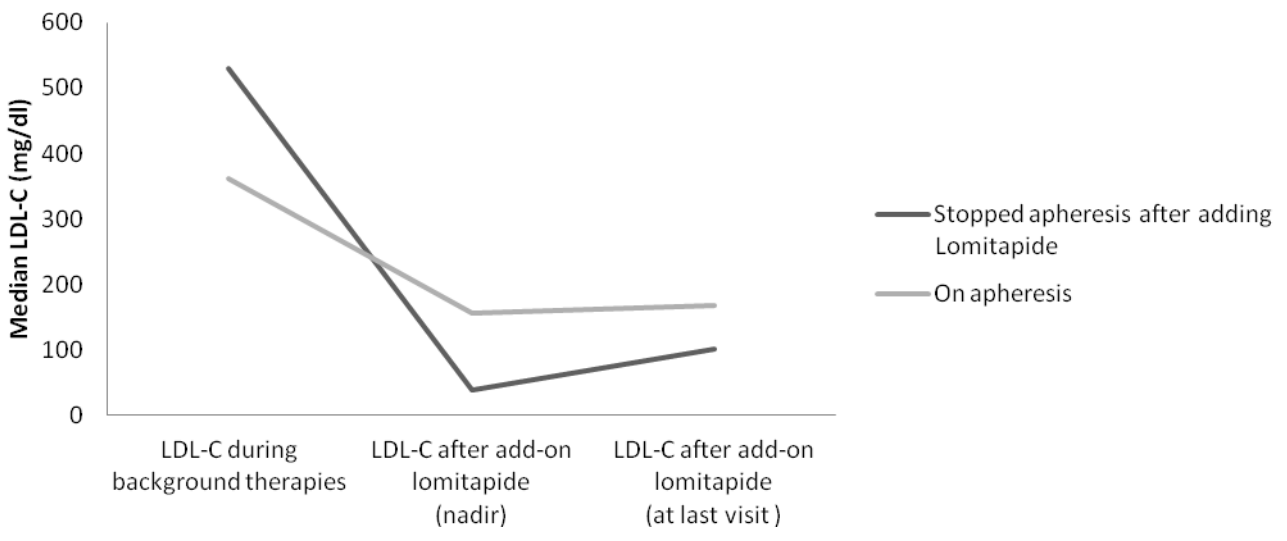


Figure 3.

Panel A.



Panel B.



Innspillskjema forslag/metodevarsler

Vedlegg 5

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2018_115
Metodens tittel:	Lomitapid (Lojuxta) Til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Margaretha Hamrin
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	FH-Norge (styreleder i organisasjonen)
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	info@f-h.no 95 23 21 31

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

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

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

4. Øvrige kommentarer

Pasientorganisasjonen kan ikke akseptere at Bestillerforum avslår ønske om metodevurdering for dette nye medikamentet.

Medikamentet er aktuelt for en svært liten og sårbar pasientgruppe (opptil 4 pasienter er aktuelle), inkludert ett barn (under 18 år).

Behandlingen som tilbys per i dag, blodrensing (afereze) ukentlig, har god effekt i forhold til å forhindre hjerte- og karsykdom, men er ressurskrevende både for samfunnet (utstyr og personale for gjennomført behandling på sykehus) og pasient (reisevei, fri fra jobb/skole).

Ikke minst nevnes ubehag og bivirkninger av behandlingen. Det bør være mulig å forhandle pris og vise at selv et dyrt medikament kan være kostnadseffektivt.

Vi forventer i hvert fall at det gjøres et forsøk.

Vi forventer at dagens system med metodevurdering også hensyntar små og sårbare pasientgrupper og vi forventer at Bestillerforum ber om en metodevurdering.

5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

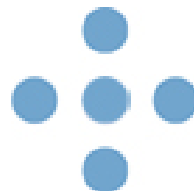
Beskriv dine/deres relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Du/dere har økonomiske interesser i saken. Du har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger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

Beskriv kortfattet:

FH-Norge er en liten pasientorganisasjon som drives på frivillig basis av FH-pasienter.

FH-Norge mottar ingen økonomisk støtte fra aktører i farmasøytisk industri. Våre inntekter kommer fra medlemskontingenter og statsstøtte.

FH-Norge har ingen interessekonflikter i denne saken.



Møtedato: 30. mars 2020

Vår ref.:
2020/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 029-2020 ID 2019_142 Natalizumab (Tysabri®) for undergrupper av pasienter med RRMS

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. ID 2019_142 Natalizumab (Tysabri®) for undergrupper av pasienter med RRMS til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Natalizumab (Tysabri®)* innføres ikke til behandling av følgende undergrupper av pasienter med RRMS¹:
 - pasienter som har annen autoimmun sykdom, som Crohns sykdom
 - pasienter som har immunsvikt som følge av sin MS-sykdom eller av andre årsaker
 - pasienter med behandlingssvikt på både rituksimab og cladribin
2. Det er manglende dokumentasjon på klinisk effekt av natalizumab til pasienter i disse undergruppene.
3. Med tilbudt pris er kostnaden ved innføring av natalizumab til behandling av pasienter i disse undergruppene fortsatt for høy.

¹ RRMS - Relapserende remitterende multipel sklerose

Stjørdal, 23. mars 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID 2019_142 Natalizumab (Tysabri®) for undergrupper av pasienter med RRMS*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 21. mars 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lov § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og off.lov §§ 15, 2.ledd og 23, 1. ledd.

ID 2019_142 Natalizumab (Tysabri®) for undergrupper av pasienter med RRMS

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at natalizumab (Tysabri®) ikke innføres til behandling av følgende undergrupper av pasienter med RRMS¹:

- *Pasienter som har annen autoimmun sykdom, som Crohns sykdom*
- *Pasienter som har immunsvikt som følge av sin MS-sykdom eller av andre årsaker*
- *Pasienter med behandlingssvikt på både rituksimab og kladribin*

Det er manglende dokumentasjon på klinisk effekt av natalizumab til pasienter i disse undergruppene.

Med tilbudt pris er kostnaden ved innføring av natalizumab til behandling av pasienter i disse undergruppene fortsatt for høy.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Beslutningsforum besluttet i møte 18. november, *sak 120-2019* at bruken av natalizumab (Tysabri®) skal begrenses til kun pasienter som allerede behandles med dette legemiddelet. Det skal ikke startes ny behandling med dette legemiddelet.

Lenke til [saksdokumenter](#) og til [protokoll](#).

Det kliniske fagmiljøet, med støtte av referansegruppen ved Nasjonal kompetansetjeneste for MS, har i ettertid foreslått metodevurdering av natalizumab til følgende subgrupper (*ID2019_142*):

- 1) Pasienter som har annen autoimmun sykdom, som Crohns sykdom

¹ RRMS - Relapserende remitterende multipel sklerose

- 2) Pasienter som har immunsvikt som følge av sin MS-sykdom eller av andre årsaker
- 3) Pasienter med behandlingssvikt på både rituksimab og cladribin

Forslaget ble behandlet i Bestillerforum i møte 27.01.2020, *Sak 028-20 Foreløpig behandling av to innkomne forslag vedrørende MS. «Notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS. Til drøfting. Det er ønskelig å kunne gjenbruke den fullstendige metodevurderingen på RRMS. Dersom dette skal være aktuelt må firmaene komme med nye pristilbud.*

Beslutning: Sykehusinnkjøp HF, LIS kontakter firmaene som produserer legemidlene og dersom firmaene reduserer prisen kontaktes Folkehelseinstituttet. Bestillerforum RHF ber da Folkehelseinstituttet oppdatere den helseøkonomiske modellen i den fullstendige metodevurderingen på RRMS (ID2018_004) med nye beregninger.»

Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Sykehusinnkjøp har hatt kontakt med firmaet med tanke på å oppnå redusert pris for dette legemiddelet. *Se notat fra Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler (LIS), datert 4. mars 2020.*

1) Samtidig autoimmun sykdom, som Crohns sykdom

Noen av MS-pasientene vil ha annen autoimmun sykdom, som Crohns sykdom. Tarmsykdommen hos disse pasientene vil ikke kunne behandles med førstevalget, som ofte vil være en tumor nekrosefaktor alfa inhibitor, fordi denne medikamentgruppen sannsynlig forverrer MS. Av de andre immunmodulerende medikamenter disse pasientene kan behandles med for sin tarmsykdom har kun natalizumab en godt dokumentert effekt også ved MS. Det er derfor ønskelig at denne undergruppen av MS-pasienter kan behandles med natalizumab.

Det finnes ikke klinisk dokumentert effekt av natalizumab hos pasienter som både har Crohns sykdom (CD) og MS, men det foreligger flere studier i enten MS eller CD. Natalizumab er ikke godkjent for behandling av CD i EU. Elan Pharma søkte markedsføringstillatelse i EU for natalizumab for behandling av CD. Søknaden ble anbefalt avslått av CHMP², da effekten av vedlikeholdsbehandling var utilstrekkelig dokumentert i de framlagte studiene, og risikoen for utvikling av alvorlig infeksjon (som PML) ikke sto i forhold til den dokumenterte nytten ved CD. Natalizumab (Tysabri) er godkjent i USA for behandling av CD, i tillegg til å ha godkjenning ved MS:

Inducing and maintaining clinical response and remission in adult patients with moderately to severely active Crohn's disease with evidence of inflammation who have had an inadequate response to, or are unable to tolerate, conventional CD therapies and inhibitors of TNF- α . Important limitations: In CD, Tysabri should not be used in combination with immunosuppressants or inhibitors of TNF- α .

En systematisk oversiktsartikkel fra Cochrane som inkluderer fem randomiserte, kontrollerte studier, konkluderer med at natalizumab har effekt ved induksjonsbehandling og remisjon av CD hos noen pasienter med moderat til alvorlig aktiv CD. På grunn av muligheten for utvikling av sjeldne, men alvorlige bivirkninger som PML (progressiv multifokal leukoencefalopati, forårsaket av JC virus), bør natalizumab kun brukes til behandling av CD der pasientene ikke har andre alternativer.

² CHMP – Committee on Human Medical Products (European Medicines Agency)

I det foreliggende forslaget fremheves at pasienter med CD som også har MS, ikke kan benytte TNF- α hemmere til behandling av sin tarmsykdom. For pasienter med MS, der CD sykdommen medfører behov for opptrapping og bruk av biologiske legemidler, vil natalizumab være et alternativ. Det finnes også annen tilgjengelig, effektiv behandling for Crohns sykdom som ikke er kontraindisert for MS pasienter (for eksempel annen integrin hemmer, interleukin hemmer).

For «annen autoimmun sykdom» er det ikke lagt fram effektdokumentasjon. Biogen anslår at det totalt er tre pasienter i denne subgruppe 1).

2) Pasienter med immunsvikt

Noen MS-pasienter vil ha en immunsvikt som følge av sin MS-sykdom eller av andre årsaker. Pasientene kan få nedsatte nivåer av immunglobuliner, inkludert IgG og IgM. Hos disse pasientene vurderes det at oppstart av behandling med rituksimab eller kladribin vil være kontraindisert. Å vente med oppstart av ny immunmodulerende behandling til immunglobulin-nivåene har steget til et medisinsk akseptabelt nivå vil utsette disse pasientene for risiko for ny sykdomsaktivitet. Hos disse pasientene vil nevrologer oftest finne at beste behandlingsalternativ er behandling med natalizumab, da dette vil gi mindre risiko for alvorlig infeksjon. Rituksimab er forbundet med en høyere infeksjonsrisiko, og vil oftest gi en ytterligere reduksjon i immunglobulin-nivå.

Biogen har søkt i flere registre, men har ikke identifisert effektdata for pasienter med MS og samtidig immunsvikt (primær eller sekundær). Rasjonalet for å behandle disse pasientene med natalizumab er at de legemidlene som er aktuelle i dag for pasienter med høyaktiv sykdom, (rituksimab og kladribin), kan medføre lave IgG og IgM nivåer med økt risiko for infeksjoner.

Biogen anslår 21 pasienter i denne subgruppen, beregnet med utgangspunkt i nydiagnostiserte MS tilfeller. I tillegg anslår kliniske eksperter at immunsvikt vil kunne oppstå hos cirka 2% av pasienter som behandles med rituksimab og kladribin, det vil si cirka 36 pasienter.

Søk i relevante registre viser at tilstanden «*Selektiv mangel på subklasser av immunglobulin G eller M*» er svært mangelfullt kodet i forhold til antatt forekomst.

3) Pasienter med terapivikt på både rituksimab og kladribin

Noen MS-pasienter vil ha terapivikt tross behandling med rituksimab og kladribin. For disse pasientene vil det nå bli et valg mellom å anvende alemtuzumab, med god effekt men høy risiko for alvorlig bivirkning, eller en MS-immunbehandling med lavere effekt. For disse pasientene vil fagmiljøet vurdere at det ofte vil være en sterk indikasjon for behandling med natalizumab, ut fra behovet for en høyeffektiv immunmodulerende effekt samtidig med en lav risiko for alvorlig bivirkning.

Biogen har søkt i flere registre og fått (effekt)data for pasienter som har benyttet natalizumab som påfølgende behandling til rituksimab eller kladribin. Årsaken til terapibytte er ukjent (kan være terapivikt, bivirkninger eller annen grunn). Det ser ut til at attackraten avtar etter bytte til natalizumab etter terapivikt på rituksimab eller kladribin.

Biogen har ikke sikre tall for terapivikt, men anslår at pasientgruppen omfatter cirka fire pasienter.

Sykehusinnkjøp antar at det kan legges til grunn cirka 28 (nye) og 36 (eksisterende) pasienter i de tre subgruppene til sammen. Dette er flere enn anslaget på 5% av nye MS pasienter som fremgår av forslaget til metodevurdering *ID2019_142* (som gir 13 pasienter), men færre enn 150 pasienter, som er anslaget dersom en tar utgangspunkt i eksisterende MS-populasjon som står på behandling mot høyaktiv sykdom.

Kommentarer fra Folkehelseinstituttet

Effekt ved bruk av natalizumab for behandling av undergrupper av RRMS pasienter

Det finnes ikke klinisk dokumentert effekt av natalizumab hos MS pasienter med komorbiditet, immunsvikt eller hos eksisterende pasienter på rituksimab og cladribin som vil kunne bli vurdert for bytte til natalizumab pga. lave IgG/IgM nivåer. Natalizumab er ikke godkjent for behandling av Crohns sykdom i EU. Elan Pharma søkte om markedsføringstillatelse i EU for behandling av Crohns sykdom, men søknad om markedsføringstillatelse for behandling av MS-pasienter med Crohns sykdom ble anbefalt avslått av CHMP. Det finnes heller ikke noe dokumentert effekt for pasienter med MS og samtidig immunsvikt.

Resultater av helseøkonomiske analyser (sensitivitetsanalyser)

Natalizumab er et dyrt produkt. Produktet ble inkludert i anbud-2019 [REDACTED]. I vurdering av undergruppene kan analysene mot dimetylfumarat og teriflunomid være aktuelle. Analysene er basert på den helseøkonomiske modellen i den fullstendige metodevurderingen på *RRMS (ID2018-004)* og antagelsen om at effekten er lik som i sub-gruppene (pga. manglende effektdata). Her er resultater av helseøkonomiske analyser:

Helseeffekt

Natalizumab: 8,1533 QALY

Dimetylfumarat: 8,1122 QALY

Teriflunomid: 7,7938 QALY

ICER (basert på den nye tilbudsprisen)

Natalizumab vs. dimetylfumarat: [REDACTED] millioner NOK/QALY

Natalizumab vs. teriflunomid: [REDACTED] millioner NOK/QALY

Helseeffekter ved bruk av dimetylfumarat og natalizumab er ganske like. Derfor kan man tenke at dimetylfumarat kan brukes som en relevant komparator. Som resultater viser har natalizumab [REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er basert på en forenklet beregning. Den viktigste begrensingen er at i beregningene er det ikke tatt hensyn til administrasjonskostnader for natalizumab som er mye høyere enn de andre behandlingsalternativene. Natalizumab administreres ved intravenøs infusjon én gang hver 4. uke (13 ganger årlig), mens dimetylfumarat og teriflunomid administreres peroralt.

Fra Sykehusinnkjøp

Sykehusinnkjøp har mottatt pristilbud fra Biogen, se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 4. mars 2020.

Biogen har 21.02.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-API	LIS-AUP inkl. mva
056915	Tysabre inf. kons. 300 mg/hgl	17 398,50		

Dette tilsvarer en årskostnad per pasient på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP, og innebærer [REDACTED]

[REDACTED] Legemiddelkostnaden er beregnet med dosering 300 mg hver fjerde uke i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

I vurdering av kostnadseffektiviteten er modellen til FHI benyttet uten endringer. Effekten av natalizumab i de ulike subgruppene er antatt lik som effekten av natalizumab i totalmaterialet som ligger til grunn i den fullstendige metodevurderingen. Dette er opplagt en forenkling, men det foreligger ikke pålitelige effektdata for subgruppene, og det er usikkert om tilpasning av analysen ville gitt et bedre estimat på kostnadseffektiviteten. For subgruppene er det aktuelt å vurdere en annen komparator enn for alle nye pasienter.

Subgruppe 1)

Bruk av natalizumab vil ha en høyere nytte i en pasientpopulasjon med samtidig Crohns sykdom, da natalizumab vil ha effekt både på pasientens MS behandling og på Crohns sykdom. TNF- α behandling kan ikke benyttes for denne pasientgruppen.

Subgruppe 2)

Blant pasienter med immunsvikt vil det ikke være aktuelt å benytte rituksimab eller kladribin. Aktuell komparator vil kunne være enten dimetylfumarat (Tecfidera) eller teriflunomid (Aubagio). Med tilbudt rabatt er IKER om lag [REDACTED] MNOK/QALY sammenlignet med teriflunomid, og om lag [REDACTED] MNOK/QALY sammenlignet med dimetylfumarat.

Subgruppe 3)

Blant pasienter med terapivikt på både rituksimab og kladribin vil det ikke være aktuelt å benytte disse legemidlene. Aktuell komparator vil kunne være enten dimetylfumarat (Tecfidera) eller teriflunomid (Aubagio). Med tilbudt rabatt er IKER om lag [REDACTED] MNOK/QALY sammenlignet med teriflunomid, og om lag [REDACTED] MNOK/QALY sammenlignet med dimetylfumarat.

Budsjettkonsekvenser

	Subgrupper (beregning basert på 64 pasienter) NOK/år	Estimat for eksisterende pasienter (basert på kostnader i 2019) NOK/år
Mask AUP inkl. mva	0	187 924 779
LIS pris mottatt 21.02.2020 (LIS-AUP inkl. mva)	[REDACTED]	[REDACTED]
Budsjettkonsekvens		[REDACTED]

Beregningene over er gjort med utgangspunkt i forekomst av komorbiditet, immunsvikt mv. blant nye pasienter, med tillegg for eksisterende pasienter på rituksimab og kladribin som årlig vil kunne bli vurdert for bytte til natalizumab som følge av lave IgG/IgM nivåer.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

I forbindelse med forslag om metodevurdering av visse subgrupper, er det tilbudt en rabatt for natalizumab som vil gi [redacted]
[redacted] Natalizumab [redacted]
sammenlignet med relevant komparator. [redacted]
[redacted]

Dersom det blir besluttet at natalizumab skal tas i bruk for pasienter tilhørende de tre subgruppene, vil det kunne være relevant å vurdere krav om koding av tilstandene der det lar seg gjøre (for eksempel D80.3 eller D80.4 ved bruk i subgruppe 2).

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, den helseøkonomiske vurderingen på RRMS (*ID2018_004*) utført av Folkehelseinstituttet, innspill fra kliniske fagekspert og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Beslutningene vedrørende behandling av RRMS i Beslutningsforum 18. november 2019 (*sakene 118-2019, 119-2020 og 120-2020*) medfører at det er færre legemidler tilgjengelige for start av ny behandling til pasienter med RRMS. Det er ønskelig å kunne ha flere legemidler tilgjengelig for behandling av denne pasientgruppen som har alvorlig sykdom, men prisene har vært for høye i forhold til dokumentert effekt av legemidlene. For enkelte undergrupper av pasienter med RRMS er det ønskelig å kunne tilby annen behandling. Det er manglende dokumentasjon på klinisk effekt av natalizumab til pasienter i disse undergruppene. Med tilbudt pris er kostnaden ved innføring av natalizumab til behandling av pasienter i disse undergruppene fortsatt for høy.

Fagdirektørene anbefaler at natalizumab (Tysabri®) ikke innføres til behandling av følgende undergrupper av pasienter med relapserende remitterende multipel sklerose:

Pasienter som har annen autoimmun sykdom, som Crohns sykdom

Pasienter som har immunsvikt som følge av sin MS-sykdom eller av andre årsaker

Pasienter med behandlingssvikt på både rituksimab og kladribin

Vedlegg:

- 1) Saksdokument til sak 28-20 i Bestillerforum 27.januar 2020
- 2) Notat fra Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler (LIS), datert 4. mars 2020

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

Nasjonal kompetansetjeneste for MS, Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus

Navn på kontaktperson:

Lars Bø

Telefonnummer:

97432421

E-postadresse:

Lars.bo@helse-bergen.no

Dato og sted:

Haukeland universitetssjukehus 12.12.19

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Behandling med natalizumab for undergrupper av pasienter med attackpreget multipel sklerose (RRMS)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Beslutningsforum vedtok nylig å ta bort muligheten for å starte opp høyeffektiv behandling av RRMS med Tysabri, en kan nå kun fortsette behandlingen hos pasienter som allerede står på medikamentet. Behandling med ocrelizumab skal fortsatt ikke kunne brukes ved RRMS, og Beslutningsforum vedtok også at det ikke kan startes ny behandling med fingolimod. Av MS-medikamentene som klassifiseres av fagmiljøene som «høyeffektive» står en da igjen med alemtuzumab, rituksimab, og kladribin. Fagmiljøet i Norge vurderer alemtuzumab som lite aktuell for det store flertall av RRMS-pasientene, fordi vi siste år har fått kjennskap til tilfeller av sjeldne, men alvorlige og dødelige bivirkninger av medikamentet, som sammen med en svært høy forekomst av autoimmun thyroideasykdom gjør at kostnad/nytte gradienten for pasienten og samfunnet oftest ikke gir indikasjon for dette behandlingsalternativet. De aktuelle høyeffektive behandlingsalternativene blir dermed rituksimab og kladribin for et flertall av pasientene. Beslutningsforums vedtak åpner ikke for unntak for disse alternativene hos RRMS-pasienter som trenger høyeffektiv MS-immunbehandling.

- Noen av MS-pasientene vil ha annen autoimmun sykdom, som Crohn's sykdom. Tarmsykdommen hos disse pasientene vil ikke kunne behandles med førstevalget, som ofte vil være en tumor nekrosefaktor alfa inhibitor. Dette fordi denne medikamentgruppen sannsynlig forverrer MS. Av de andre immunmodulerende medikamenter disse pasientene kan behandles med for sin tarmsykdom er det kun natalizumab som har en godt dokumentert effekt også ved MS. Dermed er det ønskelig at denne undergruppen av MS-pasienter kan behandles med natalizumab.
- Noen MS-pasienter vil ha en immunsvikt som følge av sin MS-sykdom, eller av andre årsaker. Pasientene kan få nedsatte nivåer av immunglobuliner, inkludert IgG og IgM. Hos disse pasientene vil det vurderes å være kontraindisert med oppstart av behandling med rituksimab eller kladribin. Å vente med oppstart av ny immunmodulerende behandling til immunglobulin-nivåene har steget til et medisinsk akseptabelt nivå vil utsette disse pasientene for risiko for ny sykdomsaktivitet. Hos disse pasientene vil nevrologer oftest finne at beste behandlingsalternativ er behandling med natalizumab, da dette vil gi mindre risiko for alvorlig infeksjon. Rituksimab er forbundet med en høyere infeksjonsrisiko, og vil oftest gi en ytterligere reduksjon i immunglobulin-nivå.
- Noen MS-pasienter vil ha terapivikt, tross behandling med rituksimab og kladribin. For disse pasientene vil det nå bli et valg mellom å anvende alemtuzumab, med god effekt men høy risiko for alvorlig bivirkning, eller en MS-immunbehandling med lavere effekt. For disse pasientene vil fagmiljøet vurdere det å ofte være en sterk indikasjon for behandling med natalizumab, ut fra behovet for en høyeffektiv immunmodulerende effekt samtidig med en lav risiko for alvorlig bivirkning.

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

Etter Beslutningsforums vedtak er det tilgjengelig høyeffektiv MS-behandling av RRMS med rituksimab eller kladribin (eventuelt alemtuzumab hos et lite mindretall med svært aktiv og alvorlig sykdom). Dagens tilbud forsinker sykdomsutviklingen ved RRMS, med reduksjon i attackefrekvens fra 50->70 %, og lavere risiko for invaliditetsutvikling over tid. Metoden vil komme i tillegg til dagens tilbud, hos en liten undergruppe av RRMS-pasientene.

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

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

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

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

6. Metodens bruksområde:

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

MS-behandling ved landets nevrologiske avdelinger

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

MS-behandlingene dekkes av helseforetakene

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

Ja Nei
☐ ☐

Behandling med natalizumab er omtalt i nasjonale faglige retningslinjer og metodebok

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

Ja Nei
☐ ☐

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

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

Nevrologi, pasienter med attackpreget MS (ca. 90 % av pasientene ved sykdomsdebut)

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

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

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

Hovedproblemstillingen er om medisinske data tilsier at det bør åpnes for behandling av pasienter i de omtalte undergruppene av RRMS med natalizumab på grunn av at dette gir en bedre effekt og/eller mindre risiko for disse pasientene.

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

Det er viktig at metodevurderingen gjennomføres fordi den omtalte undergruppen av pasienter ellers vil kunne motta en behandling med større risiko for forverring av sin MS-sykdom eller annen sykdom de har (inflammatorisk tarmsykdom), og/eller øket risiko for alvorlige infeksjoner, og/eller alvorlig bivirkning, som annen autoimmun sykdom. Dette er sykdommer som kan gi betydelig nedsatt livskvalitet, og hvor forverringer vil kunne ha varige konsekvenser

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

MS er en kronisk ikke helbredelig nevrologisk sykdom som gir tap av fra 30- til mer enn 40 kvalitetsjusterte leveår. Sykdommen gir redusert livslengde

Forventet effekt

Mindre risiko og bedre behandlingseffekt

Sikkerhet

Behandling med natalizumab har omfattende sikkerhetsdata. Risiko for alvorlig bivirkning og død kan nå reduseres betydelig med et individualisert behandlings- og oppfølgingsopplegg. Dette gjelder spesielt risiko for den sjeldne, men alvorlige bivirkningen progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Antallet blir usikkert ut fra mangel på gode data på andelen av RRMS-pasienter som har autoimmun inflammatorisk tarmsykdom eller immunsvikt, og hvor det er indikasjon for oppstart med eller endring til høyeffektiv immunbehandling, eller som har hatt behandlingssvikt på både rituximab og cladribin. Vi anslår at andelen vil kunne være ca. 5 % av RRMS-pasientene med indikasjon for høyeffektiv immunbehandling.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Konsekvenser kan bli færre MS-attakker, som vil gi færre sykehusinnleggelser og mindre funksjonstap for pasientene. Det vil kunne bli færre alvorlige infeksjoner, og en bedre behandling av pasientens inflammatoriske tarmsykdom, noe som også vil kunne gi færre sykehusinnleggelser. Det vil kunne bli færre alvorlige bivirkninger, som autoimmun sykdom. Dette vil spare helsevesenet for langvarig eller varig oppfølging og behandling av disse bivirkningene.

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

De eksisterende nasjonale faglige retningslinjer er ikke oppdatert etter Beslutningsforums aktuelle vedtak. De vil dermed uansett være et behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer.

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

1. Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. Eur J Neurol. 2016 Jan;23 Suppl 1:18-27.
2. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):899-910.
3. Nelson SM, Nguyen TM, McDonald JW, MacDonald JK. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 1;8:
4. Pagnini C, Arseneau KO, Cominelli F. Natalizumab in the treatment of Crohn's disease patients. Expert Opin Biol Ther. 2017 Nov;17(11):1433-1438.
5. Kimura K, Hunter SF, Thollander MS, Loftus EV Jr, Melton LJ 3rd, O'Brien PC, Rodriguez M, Phillips SF. Concurrence of inflammatory bowel disease and multiple sclerosis. Mayo Clin Proc. 2000 Aug;75(8):802-6. PubMed PMID: 10943233.
6. Zoehner G, Miclea A, Salmen A, Kamber N, Diem L, Friedli C, Bagnoud M, Ahmadi F, Briner M, Sédille-Mostafaie N, Kilidireas C, Stefanis L, Chan A, Hoepner R, Evangelopoulos ME. Reduced serum immunoglobulin G concentrations in multiple sclerosis: prevalence and association with disease-modifying therapy and disease course. Ther Adv Neurol Disord. 2019 Sep 27;12:
7. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, Hillert J, Langer-Gould A, Lycke J, Nilsson P, Salzer J, Svenningsson A, Vrethem M, Olsson T, Piehl F, Frisell T. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. JAMA Neurol. 2019 Oct 7.
8. Holmøy T, Fevang B, Olsen DB, Spigset O, Bø L. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis. BMC Res Notes. 2019 Aug 12;12(1):497.

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

Biogen

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

Medikamentet har markedsføringstillatelse

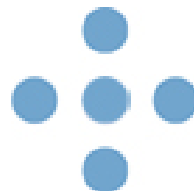
18. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Hovedtrekkene i forslaget er forelagt referansegruppen ved Nasjonal kompetansetjeneste for MS, som inkluderer nevrologer fra nevrologiske avdelinger i alle helseregioner, og leder i MS-forbundet. Referansegruppen står bak innsending av forslaget.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Lars Bø er leder i Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose. Han er medlem av fagrådet til MS-forbundet, og er medlem av LIS-spesialistgruppe for multippel sklerose (sykehusinnkjøp). Lars Bø har siste år mottatt lønn for arbeid som sakkyndig for Mylan i en patentsak vedørende patent for et doseregime for glatirameracetat, som er en injeksjonsbehandling med moderat effekt ved RRMS. Han har de siste 10 år ved en eller flere anledninger mottatt forelesningshonorar og/eller forskningsstøtte fra Roche, Biogen, Sanofi, Novartis, Merck.



Møtedato: 30. mars 2020

Vår ref.:
2020/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 030-2020 ID 2019_002 Atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av metastatisk trippel-negativ brystkreft

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. ID 2019_002 Atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av metastatisk trippel-negativ brystkreft til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Atezolizumab (Tecentriq®) i kombinasjon med nab-paklitaxel kan innføres til behandling av voksne pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft med tumorer med PD-L1-uttrykk lik eller større enn 1 %, og som ikke tidligere har fått kjemoterapi for metastatisk sykdom.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som ligger til grunn for denne beslutningen.
3. Legemiddelet kan tas i bruk fra 15. april 2020.

Stjørdal, 23. mars 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2019_002 Atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av metastatisk trippel-negativ brystkreft, med vedlegg

Besøksadresse
Wesselsveg 75
7502 Stjørdal

Postadresse
Postboks 464
7501 Stjørdal

Telefon: 74 83 99 00
Telefaks: 74 83 99 01
postmottak@helse-midt.no
Org.nr. 983 658 776

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 20 mars 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lov § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og off.lov §§ 15, 2.ledd og 23, 1. ledd.

ID 2019_002 Atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av metastatisk trippel-negativ brystkreft

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at atezolizumab (Tecentriq®) i kombinasjon med nab-paklitaxel kan innføres til behandling av voksne pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft med tumorer med PD-L1-uttrykk lik eller større enn 1 %, og som ikke tidligere har fått kjemoterapi for metastatisk sykdom.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som ligger til grunn for denne beslutningen.

Legemiddelet kan tas i bruk fra 15. april 2020.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført hurtig metodevurdering av legemidlet atezolizumab (Tecentriq®), i henhold til bestilling ID2019_002: *Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av metastatisk trippelnegativ brystkreft*. Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av atezolizumab ved aktuell indikasjon. Metodevurderingen og indikasjonen gjelder pasientpopulasjonen med metastatisk eller lokalavansert trippelnegativ brystkreft med PD-L1-uttrykk over 1 %. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av firmaet Roche. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Brystkreft er med 22 % av alle nye krefttilfelle den vanligste kreftformen hos kvinner. 3689 kvinner fikk denne diagnosen i 2017. Selv om sykdommen oftest rammer kvinner over 50 år, kan både menn og yngre kvinner rammes. Trippel-negativ brystkreft (TNBK) utgjør 10-15% av alle brystkrefttilfellene og kjennetegnes ved manglende uttrykk av de vanligste brystkreftmarkørene østrogenreseptor (ER), progesteronreseptor (PR) og human epidermal vekstfaktor 2-reseptor (HER2). Sykdommen kan ha svært varierende forløp, fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering, til sakte voksende tumorer lokalt. 25-30% av TNBK har en mer aggressiv biologi, med metastatisk sykdom på et tidlig tidspunkt, viscerale metastaser, hurtig progredierende sykdom, kortere respons på terapi, og dårligere overlevelsesprognoser. Kreftregisteret oppgir at median alder for stadium III TNBK er 62 år, mens den i stadium IV er 65 år. Eldre pasienter har ofte komorbiditet som ekskluderer dem fra behandling med kjemoterapi. I samarbeid med eksperter i fagmiljøet og basert på data fra Kreftregisteret justerer Legemiddelverket alderen til 56 år ved beregning av alvorlighet.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft er alvorlig. Legemiddelverket har beregnet at lokalavansert eller metastatisk TNBK for denne populasjonen behandlet med tradisjonell kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 21 QALY. Absolutt prognosetap for hele populasjonen er ca 16 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Rundt 300 nye tilfeller av trippel-negativ brystkreft blir oppdaget hvert år i Norge. Pasientgrunnlaget relevant for denne metodevurderinga inkluderer pasienter med lokalavansert kreft eller metastatisk kreft med PD-L1-uttrykk over 1 %. Gitt at 40 % er PD-L1-positive, utgjør dette ca 40-45 pasienter hvert år i Norge.

Behandling av tilstand

Målet med systemisk behandling av lokalavansert og/eller metastatisk brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon eller redusere spredning, lindre symptomer og forlenge overlevelsen. Ved lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft, vil førstevalg være tradisjonell kjemoterapi, hovedsaklig taksan (docetaxel eller paklitaxel) og antracyklin. Behandlingsvalg er avhengig av hva pasienten eventuelt har fått adjuvant eller neo-adjuvant de siste 12-24 månedene.

Om atezolizumab

Atezolizumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til og hemmer PD-L1 (programmert celledød ligand 1). PD-L1 er et protein som nedregulerer immunresponsen mot kreftceller. Ved å binde opp PD-L1 øker atezolizumab immunforsvaret sin respons mot kreften.

Atezolizumab representerer første immunterapi til behandling av trippel-negativ brystkreft.

Indikasjon

Atezolizumab er i kombinasjon med nab-paklitaxel indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft med tumorer med PD-L1-uttrykk ≥ 1 %, og som ikke tidligere har fått kjemoterapi for metastatisk sykdom.

Albuminbunden nanopartikkel (nab) paklitaksel er indisert som monoterapi til voksne pasienter med metastaserende brystkreft der førstelinjebehandling har vært mislykket og der standardbehandling med antracyklin ikke er indisert. Albuminbindingen fremmer transport av paklitaksel over endoteliale celler slik at legemidlet når bedre fram til tumor.

Dosering

840 mg atezolizumab administreres intravenøst dag 1 og dag 15 i hver 28-dagers syklus frem til sykdomsprogresjon eller ikke tolerert toksisitet.

100 mg/m² nab-paklitaksel administreres intravenøst dag 1, dag 8 og dag 15 i hver 28-dagers syklus frem til sykdomsprogresjon eller ikke tolerert toksisitet.

Bivirkninger

Nøytropeni, perifer nevropati og fatigue er de vanligste alvorlige bivirkninger av kombinasjonsbehandlingen, i tillegg til typiske bivirkninger av kjemoterapi som kvalme, diaré, hårtap og anemi.

Behandling i norsk klinisk praksis

Cytostatikabehandling er i dag eneste behandlingsalternativet ved hormonreseptor negative brystkreft i Norge. Både antracyklin og taksan er effektive behandlingsalternativer, med små forskjeller i responsrate og tid til progresjon, men ingen forskjell i totaloverlevelse. I Norsk bryst cancer gruppe (NBCG) sine anbefalinger er antracykliner anbefalt i førstelinje og taksan i andrelinje. I Norge benyttes hovedsaklig paklitaksel og ikke nab-paklitaksel.

Ved metastaser mindre enn 12 måneder etter avsluttet adjuvant behandling med antracyklin eller taksan anbefales det ikke å behandle på nytt med samme kjemoterapi. Det er forventet redusert effekt også hos pasienter som får residiv mellom 12 og 24 måneder etter avsluttet behandling. Ved progresjon etter minst to kjemoterapikurer er capecitabine, eribulin, vinorelbin, carboplatin eller gemcitabine aktuelle behandlingsalternativ.

Komparator

Behandling med kombinasjonen atezolizumab og nab-paklitaxel sammenlignes i metodevurdering mot dagens standardbehandling i Norge, som er kjemoterapi (taksan og antracyklin). Studiekomparator nab-paklitaksel er i praksis ikke i bruk i Norge. Legemiddelverket har likevel lagt studiedata direkte til grunn i analysene, da fagmiljøet mener effekten av studiekomparator (nab-paklitaksel) er minst like god som dagens standardbehandling i Norge. Legemiddelverket velger å legge effektdata fra studiekomparator, men kostnadene for dagens mest brukte behandling i Norge til grunn for de helseøkonomiske beregningene.

Effektdokumentasjon

Effekt- og sikkerhetsdata som ligger til grunn for metodevurderingen er IMpassion130, en randomisert, placebo-kontrollert, dobbelt-blind, fase III multisenterstudie, som inkluderte 902 pasienter med lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som ikke hadde fått systemisk behandling tidligere. Atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel ble sammenlignet med placebo i kombinasjon med nab-paklitaksel. Dette er samme studie som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen. Studien inkluderte alle pasienter uavhengig av PD-L1-uttrykk, og hadde en forhåndsdefinert subpopulasjon med PD-L1-uttrykk over eller lik 1 %. Det er denne subpopulasjonen som er relevant for denne metodevurderingen. Primære utfallsmål var progresjonsfri

overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS). Sekundære utfallsmål var delvis eller fullstendig objektiv respons, responslengde, tid til forverring av helse og livskvalitet (TTD) og bivirkninger. Median oppfølgingstid var 13,1 måneder i intervensjonsarmen og 11,8 måneder i komparatorarmen.

I tillegg har Roche gjennom et systematisk litteratursøk også identifisert 39 unike studier som enten var rene TNBK-studier eller studier med blandete populasjoner. Roche vurderte 11 av disse som gode og relevante nok til å inkluderes i en nettverksmetaanalyse for hver av komparatorene paklitaksel og docetaksel.

I forbindelse med IMpassion 130 ble Roche kritisert for valg av nab-paklitaksel som tilleggsbehandling. Roche har derfor startet en tilsvarende studie, IMpassion131 (NCT03125902 (20)), med atezolizumab i kombinasjon med paklitaksel. Denne er estimert ferdig i første kvartal 2021.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Registreringsstudien IMpassion130, er en stor multisenter, randomisert, dobbelt-blindet studie med 900 inkluderte pasienter. I følge godkjent indikasjon er det pasienter med PD-L1 uttrykk over 1 % som er aktuelle for behandling med atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel. Det er denne gruppen fra IMpassion130 som blir brukt i nettverksmetaanalysen til Roche. Ettersom PD-L1-status ikke er målt i de andre studiene, er det umulig å vite hvor stor del av pasientene som er PD-L1-positive. Indirekte sammenligninger hviler blant annet på forutsetningen om at populasjonene i de inkluderte studiene er sammenlignbare. Sammenligning av effektestimater fra en PD-L1-positiv pasientpopulasjon med pasientpopulasjoner der denne statusen er ukjent, er ikke valid når PD-L1-positivitet var assosiert med bedre effekt enn observert i totalpopulasjonen og er en effektmodifiserende og prognostisk faktor. Legemiddelverket mener resultatene fra nettverksmetaanalysen mot komparatorene som er i faktisk bruk i norsk klinisk praksis (docetaksel og paklitaksel) er for usikre til å inkludere i vurderingene, men påpeker at den faktiske effektforskjellene kan underestimeres dersom nab-paklitaksel er bedre enn alternativene som benyttes i norsk praksis.

Legemiddelverket velger å bruke direkte sammenlignende studiedata fra IMpassion130 med nab-paklitaksel som komparator i sine vurderinger.

Legemiddelverket aksepterer innsendt klinisk dokumentasjon og mener effekten er godt dokumentert.

Effektdata

Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 7,5 måneder i intervensjonsarmen og 5 måneder i komparatorarmen. 30 % av pasientene som fikk atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel var progresjonsfrie etter 12 måneder, mot 16 % i placeboarmen. Median totaloverlevelse (OS) var 25 måneder i intervensjonsarmen og 18 måneder i komparatorarmen. Etter to år var 54 % av pasientene som ble behandlet med atezolizumab fremdeles i live, mot 37 % i placebopopulasjonen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket legger den PD-L1-positive populasjonen til grunn. Median alder i IMpassion130 er 55 år, og 53 år i PD-L1+-subpopulasjonen. Dette er nesten 10 år yngre enn medianalder i Norge. Eldre pasienter har ofte komorbiditet som ekskluderer dem fra behandling med kjemo- og immunterapi. I samarbeid med eksperter i fagmiljøet og med data fra Kreftregisteret for pasienter behandlet med kjemoterapi, justerer Legemiddelverket alderen til 56 år i beregning av alvorlighet. Alder betyr lite for

resultatene i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket mener ellers at studiepopulasjonen i IMpassion130 speiler norsk klinisk praksis. Studiedataene fra IMpassion130 er modne både for PFS og OS, og valg av framskriving betyr derfor lite. Den største usikkerheten er knyttet til hvor lenge tilleggseffekten av immunterapi varer etter behandlingsperioden, men det er gode indikasjoner fra lignende terapier og terapiområder om vedvarende effekt.

Helseøkonomi

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks mva) har Legemiddelverket beregnet merkostnad for Tecentriq i kombinasjon med nab-paklitaksel sammenlignet med standard kjemoterapi til: 738 740 NOK per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)
519 249 NOK per vunne leveår.

Budsjettkonsekvenser

Det er stor usikkerhet knyttet til hvor mange pasienter som har PD-L1-positiv TBNK. Med 40 % PD-L1-positive pasienter, blir budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenesten til ca ■ millioner NOK (LIS AUP inkl. mva.) i år fem; med 60 % PD-L1-positive pasienter, blir budsjettkonsekvensen for spesialisthelsetjenesten ca ■ millioner NOK (LIS AUP inkl. mva.) i år fem.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel gir lengre tid til progresjon og forlenget totaloverlevelse sammenlignet med standard kjemoterapibehandling hos pasienter med PD-L1-positiv trippel-negativ brystkreft (TNBK). Ingen andre immunterapier er tilgjengelig for denne pasientgruppen. Både PFS- og OS-data er modne. Dermed er det relativt lav usikkerhet i dataene, men eventuelle langtidseffekter er fortsatt usikre. Legemiddelverket har beregnet en kostnad på ■ NOK pr QALY (LIS AUP inkl. mva).

Pristilbud

Roche har 4. februar 2020 etter prisforhandling gitt følgende tilbud til Sykehusinnkjøp:

Varenummer	Pakning	Maks- AUP	LIS-API	LIS-AUP inkl mva
	(Tecentriq 840mg/14ml)	35 059,30	■	■

Sykehusinnkjøp HF har også innkjøpsavtaler på kjemoterapien som benyttes i behandlingen.

Med LIS AUP (eks mva) er merkostnaden:

■ NOK per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)

■

Merkostnaden per kvalitetsjusterte leveår ved bruk av Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med albuminbunden (nab-)paklitaksel er ■ NOK basert på tilbudt

rabattert pris. Ved en eventuell positiv beslutning kan den nye prisen tre i kraft fra 15. april 2020.

Anbefalinger om behandling i andre land

Medisinrådet godkjente i møte 22. januar 2020 atezolizumab i kombinasjon med nab-paclitaxel til bruk i Danmark. Medicinrådet vil etter to år undersøke om det er kommet nye data, og på den bakgrunn vurdere om saken bør tas opp igjen.

NT-rådet besluttet i møte 2. desember 2019 å innføre atezolizumab i kombinasjon med nab-paclitaxel til bruk i Sverige.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Legemiddelverket vurderer at lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft er alvorlig. Legemiddelverket har beregnet at lokalavansert eller metastatisk TNBK for denne populasjonen behandlet med tradisjonell kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 21 QALY. Pasientgrunnlaget relevant for denne metodevurderinga inkluderer pasienter med lokalavansert kreft eller metastatisk kreft med PD-L1-uttrykk lik eller større enn 1 %. Gitt at 40 % er PD-L1-positiv, utgjør dette cirka 40-45 pasienter hvert år i Norge. Hvor stor andel av pasientpopulasjonen som er PD-L1-positiv er usikkert.

Det er godt dokumentert at atezolizumab i kombinasjon med nab-paclitaxel gir lengre tid til progresjon og forlenget totaloverlevelse sammenlignet med standard kjemoterapibehandling hos pasienter med PD-L1-positiv trippel-negativ brystkreft (TNBK). Ingen andre immunterapier er tilgjengelig for denne pasientgruppen. Dataene både for progresjonsfri overlevelse og for totaloverlevelse er modne. Dermed er det relativt lav usikkerhet i dataene, men eventuelle langtidseffekter er usikre. Med pristilbudet mottatt fra legemiddelfirmaet 4. februar 2020 anses denne behandlingen å være kostnadseffektiv, gitt det absolutte prognosetap som er beregnet til ca 21 QALY.

Fagdirektørene anbefaler at atezolizumab (Tecentriq®) i kombinasjon med nab-paclitaxel kan innføres til behandling av voksne pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft med tumorer med PD-L1-uttrykk lik eller større enn 1 %, og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi for metastatisk sykdom.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å	Ja

	Metode	Kommentar
	være aktuell i den norske kliniske praksisen?	
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei, budsjettkonsekvensene er estimert til XXXX millioner NOK per år.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Prioritering mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Aktuelle retningslinjer må oppdateres i tråd med denne beslutningen.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 6. februar 2020](#)
4. Lenke til rapport: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Atezolizumab%20\(Tecentriq\)_ID](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Atezolizumab%20(Tecentriq)_ID)

[2019_002%20-%20hurtig%20metodevurdering%20oppdatert%20versjon%202.pdf](#)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 14. februar 2020

Sak til beslutning:

ID2019_002 Tecentriq (atezolizumab) til behandling av trippel-negativ brystkreft.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_002 Tecentriq (atezolizumab) til behandling av trippel-negativ brystkreft.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 14.02.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver
Tlf: 930 22 022

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)
www.nyemetoder.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

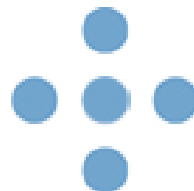
Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.12.18
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	28.01.19
Kontakt med produsent opprettet	28.01.19/ bedt om tilleggsopplysninger 24.07.19 og har hatt løpende kontakt med firma for flere opplysninger
Dokumentasjon mottatt	11.06.19
Start metodevurdering	11.06.19
Fageksperter kontaktet første gang	23.09.19
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	19.12.19
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	20.01.20
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	14.02.20
Dato mottatt i RHF-ene	14.02.20
Dato for supplerende opplysninger	26.07.19
Dato for ny pris gitt	04.02.20
Dato for prisnotat	06.02.20
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	58
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	225

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF.

Logg ID2019_002 Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av trippel-negativ brystkreft



Møtedato: 30. mars 2020

Vår ref.:
2020/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 031-2020 ID2019_051 Atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft til pasienter med plateepitelkarsinom og som tidligere har mottatt kjemoterapi

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. ID2019_051 Atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft til pasienter med plateepitelkarsinom og som tidligere har mottatt kjemoterapi til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Atezolizumab (Tecentriq®) kan innføres til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft til pasienter med plateepitelkarsinom og som tidligere har mottatt kjemoterapi.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet kan tas i bruk etter neste anbud som er gyldig fra 1. april 2021.

Stjørdal, 23. mars 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2019_051 Atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft til pasienter med plateepitelkarsinom og som tidligere har mottatt kjemoterapi, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 20. mars 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og off.lova § 23, 1. ledd.

ID2019_051 Atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft til pasienter med plateepitelkarsinom og som tidligere har mottatt kjemoterapi

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at atezolizumab (Tecentriq®) kan innføres til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft til pasienter med plateepitelkarsinom og som tidligere har mottatt kjemoterapi.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Legemiddelet kan tas i bruk etter neste anbud som er gyldig fra 1. april 2021.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering i henhold til bestilling *ID2019_051 Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft. Metodevurderingen er begrenset til pasienter med plateepitelkarsinom.*

Beslutningsforum besluttet i møte 18.11.2019, sak 123-19, å ta i bruk nivolumab (Opdivo®) til behandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi. I denne rapporten vurderer Legemiddelverket effekt og sikkerhet for atezolizumab sammenlignet med nivolumab for denne pasientpopulasjonen. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon fra firmaet Roche. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Det er tidligere gjennomført metodevurderinger på atezolizumab til behandling av pasienter med PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter behandling med kjemoterapi (*ID2016_045A*) og atezolizumab til behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft uten positiv PD-L1 status som har progrediert etter behandling med kjemoterapi (*ID 2016_045B*).

Beslutningsforum gjorde følgende beslutninger:

Sak 05-18: Atezolizumab (Tecentriq) kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft – etter tidligere behandling med kjemoterapi.

Sak 64-18: Atezolizumab (Tecentriq®) innføres ikke til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft – etter tidligere behandling med kjemoterapi.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) er en av de vanligste kreftformer i de nordiske land, og er den kreftformen som forårsaker flest dødsfall. Hovedårsaken til lungekreft er røyking, men andre faktorer, inkludert miljøfaktorer, spiller også en rolle. Cirka 10-15 % av pasienter i de nordiske land har NSCLC forårsaket av spesifikke mutasjoner i EGFR-reseptor eller ALK-fusjoner.

Alvorlighet

Legemiddelverket har ikke beregnet alvorlighetsgrad og prognosetap i denne forenklede metodevurderingen. Legemiddelverket har tidligere vurdert ikke-småcellet lungekreft med plateepitelkarsinom som alvorlig med et absolutt prognosetap i underkant av 17 QALY (*sak 123-19*).

Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket beregnet i metodevurderingen av *nivolumab* (*ID2019_022, sak 123-19*) at innføring av PD-L1-hemmer, til PD-L1-negative pasienter med ikke-småcellet lungekreft med plateepitelhistologi, vil gi tilbud til 60-70 flere pasienter enn de som allerede får tilbud i dag. Innføring av atezolizumab vil være til samme pasientgruppe, og totalt antall pasienter vil være det samme.

Behandling med atezolizumab

Atezolizumab er et monoklonalt antistoff som hemmer og binder seg til PD-L1 (programmert celledød ligand 1). PD-L1 er et protein som nedregulerer immunresponsen mot kreftceller. Ved å binde opp PD-L1 øker atezolizumab immunforsvaret sin respons mot kreften.

Indikasjon

Atezolizumab har markedsføringstillatelse til følgebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi.

Atezolizumab har også markedsføringstillatelse til bruk ved andre indikasjoner som ikke omtales i denne saken.

Dosering

Monoterapi: Anbefalt dose: 840 mg i.v. hver 2. uke, 1200 mg i.v. hver 3. uke, eller 1680 mg i.v. hver 4. uke.

Bivirkninger

De mest vanlige er nøytropeni, fatigue, feber og influensalignende sykdom.

Behandling i norsk klinisk praksis

PD-L1-negative pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom som tidligere har mottatt kjemoterapi, behandles, etter beslutningen i sak 123/19 i Beslutningsforum, med nivolumab. Tidligere ble disse pasientene behandlet med docetaxel.

Komparator

Docetaxel er komparator i den kliniske studien, men i effektdokumentasjonen som legges til grunn for vurderingen inkluderes nettverksmetaanalyser med nivolumab som komparator.

Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Den sentrale effektdokumentasjonen er fra en randomisert kontrollert studie (OAK). I denne studien er behandling med atezolizumab sammenlignet med behandling med docetaxel hos pasienter med NSCLC som hadde hatt progresjon på tidligere platinumbasert kjemoterapi. Denne studien inkluderte pasienter uavhengig av både histologi og PD-L1 status.

Roche har sendt inn oppdaterte analyser basert på OAK-studien, POPLAR-studien, CheckMate 017 (CM017; nivolumab vs docetaxel) og et uttrekk fra nettverksmetaanalysen sendt inn i forbindelse med forrige metodevurdering av atezolizumab (Tecentriq®) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ, ikke-småcellet lungekreft etter kjemoterapi. Roche har gjort en naiv sammenligning av totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) mellom OAK, POPLAR og CM017, for plateepitelkarsinom uavhengig av PD-L1-status.

Oppdatert pasientpopulasjon

Som i forrige metodevurdering for atezolizumab benyttes den utvidete populasjonen (ITT = 1225) fra OAK. I motsetning til i forrige metodevurdering, og i tråd med beslutningen om innføring av nivolumab, skilles det ikke på PD-L1-status, men hele plateepitelkarsinom-populasjonen analyseres samlet.

Effektdokumentasjon

Median OS for pasienter med plateepitelkarsinom uavhengig av PD-L1-status var 9,2 måneder for pasienter behandlet med atezolizumab og 7,8 måneder for pasienter behandlet med docetaxel.

Tilsvarende var median PFS 2,8 (2,0-3,6) måneder for atezolizumab og 2,9 (2,7-3,7) for docetaxel. Det er for pasienter med plateepitelkarsinom ingen forskjell i OS i subgrupper med ulik PD-L1-status. Det samme resultatet ble sett i analysene på nivolumab i CheckMate 017.

Roche har tidligere gjennomført en nettverksmetaanalyse (NMA) med docetaxel 75 mg/m² som anker, og bruker data fra denne i dokumentasjonsgrunnlaget sitt.

Legemiddelverket har gjennomført en indirekte sammenligning av effekt- og sikkerhetsdata for atezolizumab og nivolumab i pasienter med ikke-småcellet lungekreft med plateepitelhistologi. Resultatene samsvarer med nettverksmetaanalysen og de naive sammenligningene til Roche, og viser at nivolumab har numerisk men ikke signifikant bedre totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS). I OAK-

studien var det flere i docetaxel-armen som fikk immunterapi ved progresjon, og dette kan forklare noe av forskjellen i observert totaloverlevelse. Sikkerhetsdata er sammenlignet ved median behandlingstid på 3.2 måneder for nivolumab (n=131) og 3.4 måneder for atezolizumab (n=609), og viser lavere risiko for uønskete hendelser over grad 3 for nivolumab (OR 0.28 [0.12-0.62]) og for alvorlige uønskete hendelser (OR 0.23 [0.10-0.53]). Legemiddelverket påpeker at sikkerhetsdata er tilgjengelig for en mye større populasjon behandlet med atezolizumab enn populasjonen behandlet med nivolumab. Legemiddelverket konkluderte i metodevurderingen av atezolizumab til behandling av PD-L1-positiv ikke-småcellet *lungekreft (ID201_45)* at bivirkningsprofilen sannsynligvis er lik mellom PD-(L)1-hemmerene, selv med relativt lite tilgjengelige sikkerhetsdata.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket har tidligere vurdert effekt og sikkerhet av atezolizumab (Tecentriq) til behandling av PD-L1-negativ ikke-småcellet lungekreft uavhengig av histologi (*ID 2016_45A og B*) Beslutningsforum besluttet å innføre atezolizumab til behandling av PD-L1-positiv ikke-småcellet lungekreft, men besluttet ikke å innføre atezolizumab for PD-L1-negativ småcellet lungekreft.

I denne metodevurderingen er effekt og sikkerhet av atezolizumab sammenlignet med nivolumab til behandling av ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelhistologi uavhengig av PD-L1-uttrykk, vurdert. Legemiddelverket mener innsendt dokumentasjon sammen med egne analyser viser like god effekt av atezolizumab som nivolumab for disse pasientene. Selv om tilgjengelige sikkerhetsdata kan tyde på at atezolizumab-behandling gir noe større risiko for uønskete hendelser i den vurderte pasientpopulasjonen, anses dette å ha liten betydning i klinisk praksis.

Helseøkonomi

Pristilbud

Roche har 4. februar 2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks- AUP	LIS-API	LIS-AUP inkl mva
	(Tecentriq 840mg/14ml)	35 059,30		

Kostnadseffektivitet

	Atezolizumab (NOK)	Nivolumab (NOK)	Differanse (NOK)
Månedskostnader (LIS-AUP) NOK			

Med tilbudt LIS-AUP er atezolizumab enn nivolumab. Dette gir en årsdifferanse på NOK. Dersom en beregner at legemidlet er aktuelt for 70 pasienter pr år, gir det NOK.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Det er dokumentert at effekt og sikkerhet til atezolizumab er like god som nivolumab. Hvis metoden innføres medfører det [REDACTED] NOK per år.

Metoden kan ikke tas i bruk før 1. april 2021 på grunn av eksisterende onkologianbud.

Anbefalinger om behandling i andre land

Medisinrådet i Danmark besluttet 14.11.18 å innføre atezolizumab som standardbehandling til ikke småcellet lungekreft stadium IIIB-IV med plateepitelkarsinom, uavhengig av PD-L1-status, og sykdomsprogresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi.

Atezolizumab er også innført til behandling av aktuell pasientgruppe i Sverige.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Legemiddelverket mener at innsendt dokumentasjon fra Roche sammen med egne analyser, viser at atezolizumab har like god effekt som nivolumab for den aktuelle pasientgruppen. Selv om vurdering av sikkerhetsdata kan tyde på at atezolizumab-behandling gir noe større risiko for uønskete hendelser i den vurderte pasientpopulasjonen anses dette å ha liten betydning for bruk i klinisk praksis.

Med tilbudt LIS-AUP er atezolizumab [REDACTED] NOK [REDACTED] pr måned enn nivolumab. Dette gir en årssdifferanse på [REDACTED] NOK. Dersom en beregner at legemidlet er aktuelt for 70 pasienter pr år, gir det [REDACTED]

Fagdirektørene anbefaler at atezolizumab (Tecentriq®) kan innføres til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft til pasienter med plateepitelkarsinom og som tidligere har mottatt kjemoterapi.

Metoden kan ikke tas i bruk før 1. april 2021 på grunn av eksisterende onkologianbud.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja – effekt og sikkerhet er utredet i metodevurdering ID 2016_45A og B I denne forenklete vurderingen, sammenlignes effekt og sikkerhet av atezolizumab med nivolumab ved aktuell indikasjon
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja

	Metode	Kommentar
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja Metoden kan først tas i bruk fra 01.04.21, på grunn av eksisterende anbud.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Aktuelle retningslinjer må oppdateres i tråd med beslutningen i Beslutningsforum.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjlp HF, dtert 7. februar 2020](#)
3. [ID2019 051 Atezolizumab \(Tecentiq\) til behandling](#) av PD-L1-negativ ikke-småcellet lungekreft til pasienter med plateepitelkarsinom

4. [ID2016 45A og B – Sak 05-18 og sak 64-18](#)
5. [ID2019 022 – Sak 123-19](#) – Nivolumab til behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft
6. Brev fra Roche av 27022020

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 21. februar 2020

Sak til beslutning:

ID2019_051: Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av PD-L1-negativ ikke-småcellet lungekreft. Pasienter med plateepitelhistologi.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_051: Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av PD-L1-negativ ikke-småcellet lungekreft. Pasienter med plateepitelhistologi.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering, med tilhørende prisnotat, til gjennomgang. Alle medlemmene har den 21.02.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

Vi viser til informasjon om tildelingen innen NSCLC formidlet på LIS' onkologiseminar den 13. februar 2020.

Som kjent ble atezolizumab (Tecentriq) anbudsvinner i annenlinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (2L NSCLC). Ved anbudsfristens utløp den 24. oktober 2019 var behandlingen bare godkjent for PD-L1 positiv NSCLC. Søknad om innføring for behandling av PD-L1 negativ NSCLC til pasienter med plateepitelhistologi (ID2019_051) var på dette tidspunkt sendt inn til Nye metoder men ikke godkjent, og atezolizumab har derfor heller ikke oppnådd tildeling i 2L NSCLC for denne indikasjonen. Dette i henhold til den "hovedregelen" som nå er en konsekvens av Beslutningsforums vedtak av 17. desember 2018 (Sak 145-2018).

På nevnte seminar ble det samtidig opplyst at nivolumab (Opdivo) er tatt inn i 2L NSCLC som eneste legemiddel med indikasjonen PD-L1 negativ NSCLC til pasienter med plateepitelhistologi. Vi stusser litt over dette - av flere grunner:

- Ut fra foreliggende dokumentasjon og Legemiddelverkets vurdering er atezolizumab og nivolumab medisinsk likeverdige i behandling av PD-L1 negativ, ikke-småcellet lungekreft med plateepitel histologi.
- Både atezolizumab og nivolumab har lik regulatorisk godkjent indikasjon i behandling av 2L NSCLC for både PD-L1 positive og negative pasienter
- Verken nivolumab eller atezolizumab var ved anbudsfristens utløp den 24. oktober 2019 besluttet innført av Beslutningsforum - begge behandlinger var fortsatt til vurdering
- Atezolizumab og nivolumab ble metodevurdert for denne indikasjonen forholdsvis likt i tid, og Roche i samarbeid med Statens legemiddelverk hadde kommet frem til at det ville være mest hensiktsmessig å vente med innsending av dokumentasjon for atezolizumab til etter beslutning om nivolumab.
- Vi legger til grunn at forklaringen er at man har valgt å gjøre et unntak fra hovedregelen (17. desember-vedtaket) for å sikre raskest mulig innføring av behandling for en populasjon uten andre godkjente behandlingsalternativer - og det har vi naturligvis forståelse for.

Vi ønsker samtidig å påpeke noen potensielle konsekvenser for innføring av atezolizumab, såfremt vår søknad om refusjon for behandling i PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft med plateepitelhistologi innvilges i løpet av anbudsperioden. Etter det vi er kjent med er vår søknad vedrørende atezolizumab "i kø" for å bli godkjent i Beslutningsforum, trolig i mars 2020.

Hvis Beslutningsforum fastholder hovedregelen (17. desember-vedtaket) i forhold til atezolizumab, kan behandlingen tidligst innføres i 2021 etter neste anbudsrunde. I lys av de faktiske forhold som er påpekt ovenfor fremstår det som lite rettfærdig. Det må legges til grunn at situasjonen for nivolumab og atezolizumab var lik ved anbudsfristens utløp den 24. oktober 2019, og behandlingene bør derfor også gjøres tilgjengelige på like vilkår. Hvis nivolumab får være inne på det førstkommende anbudet som eneste behandlingsalternativ fremstår dette nokså tilfeldig, også i lys av at atezolizumab er rangert som førstevalg av PD1/PD-L1 for behandling av NSCLC 2L i kommende anbudperiode.

Hvis atezolizumab kan innføres umiddelbart etter en eventuell godkjenning i Beslutningsforum vil dette bety besparelser for helseforetakene i kommende anbudsperiode. Like vilkår for nivolumab og atezolizumab vil skape den forutsatte konkurransen mellom behandlingsalternativene. Gitt at nivolumab ble innført for samme indikasjon etter utløp av anbudsfristen, mener vi at det også bør gjøres unntak for atezolizumab. Noe annet fremstår som vilkårlig.

For øvrig gjør vi oppmerksom på at vi tok opp forholdet med Beslutningsforum allerede høsten 2019, ved brev sendt til Nye Metoder den 11. november 2019 (vedlagt), slik at de faktiske forholdene og konkurransesituasjonen for nivolumab og atezolizumab var kjent når Beslutningsforum besluttet å innføre nivolumab.

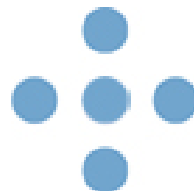
Vi setter derfor pris på om Beslutningsforum i forbindelse med beslutning om innføring av atezolizumab til behandling av PD-L1 negativ småcellet lungekreft til pasienter med D-L1 negativ NSCLC til pasienter med plateepitelhistologi (ID2019_051) vurderer og hensyntar ovennevnte innspill.

Med vennlig hilsen

Even Stubberud

Pricing & Tender Manager

Roche Norge AS



Møtedato: 30. mars 2020

Vår ref.:
2020/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 032-2020 Beslutninger ved manglende dokumentasjon m. m. i bestilte metodevurderinger i Nye Metoder

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Beslutninger ved manglende dokumentasjon m. m. i bestilte metodevurderinger i Nye Metoder* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningsforum for nye metoder gir de regionale fagdirektørene i fellesskap fullmakt til å ta beslutning i de sakene fra Bestillerforum RHF, der det ikke kan framskaffes tilstrekkelig dokumentasjon for videre saksbehandling til Beslutningsforum for nye metoder. Dette gjelder også der produktet ikke skal markedsføres i Norge. Beslutningene skal refereres i Beslutningsforum for nye metoders møte.

Stjørdal, 23. mars 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: *Notat Beslutninger ved manglende dokumentasjon m. m. i bestilte metodevurderinger i Nye Metoder.*

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 20. mars 2020

Unntatt offentlighet:

Beslutninger ved manglende dokumentasjon m. m. i bestilte metodevurderinger i Nye Metoder

Anbefaling fra fagdirektørene:

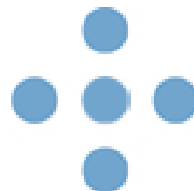
Beslutningsforum for nye metoder gir de regionale fagdirektørene i fellesskap fullmakt til å ta beslutning i de sakene fra Bestillerforum RHF, der det ikke kan framskaffes tilstrekkelig dokumentasjon for videre saksbehandling til Beslutningsforum for nye metoder. Dette gjelder også der produktet ikke skal markedsføres i Norge. Beslutningene skal refereres i Beslutningsforum for nye metoders møte.

Bakgrunn

Bestillerforum RHF har over år opparbeidet en betydelig restanse på metodevurderinger som følge av at det ikke har latt seg gjøre å framskaffe relevant dokumentasjon på effekt, sikkerhet og helseøkonomi på produktene. I tillegg kommer en del saker der produktene ikke vil bli markedsført i Norge. Dette gjelder både medikamenter og medisinsk utstyr. Det er av betydning å få avskrevet disse sakene fra systemet for Nye Metoder.

Bestillerforum RHF kan på eget initiativ avbestille metodevurderingene. Produktene vil da være tilgjengelig i markedet for bruk i spesialisthelsetjenesten. I noen tilfeller kan det være hensiktsmessig å gjøre et negativt vedtak som hindrer bruk i spesialisthelsetjenesten.

Fagdirektørene har fremmet disse sakene med innstilling til negativ beslutning til Beslutningsforum for nye metoder. I samråd med de adm. direktørene i RHF-ene har en funnet det mer formålstjenlig at de regionale fagdirektørene i fellesskap kan avgjøre restansesakene, der det er mest hensiktsmessig å fatte en negativ beslutning. De regionale fagdirektørene har tidligere fått mandat til å forvalte unntaksbestemmelsene i fellesskap.



Møtedato: 30. mars 2020

Vår ref.:
2020/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 033-2020 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt følger oversikt over hurtig metodevurderinger for legemidler som har vært til behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Oversikten er oppdatert per 13. mars 2020. Det er ferdigstilt fire nye metodevurderinger siden forrige oppdatering (merket med gult). I tillegg er det fem «eldre» saker som det ikke er fattet beslutning på.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 13. mars 2020 tas til orientering.

Stjørdal, 23. mars 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Ferdigstilte metodevurderinger, oversikt per 13. mars 2020 –
konfidensiell

Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Indikasjon	Kostnad per QALY, listepris	Beslutning
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000	Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill	Nei, kun til pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre
	ID2014_002	Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom	400 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 2. linje	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje	850 000	Ja
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje	2,1 mill	Nei
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkeltcancer	750 000	Ja
	ID2013_015	Zaltrap	Aflibercept	Kolorektalkreft	660 000 - 850 000	Nei
	ID2013_014	Xtandi 2. linje	Enzalutamide	Prostatakreft 2. linje	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader enn alternativet (Zytiga)	Ja
	ID2013_012	Herceptin Sc	Trastuzumab	Samme som infusjon	NA	Ja
	ID2013_011	Halaven	Erubilin	Brystkreft	600 000	Ja
	ID2013_008	Jevtana oppd	Kabazitaksel	Prostatakreft	1,25 mill	Nei
	ID2013_004	Kadcyla	Trastuzumab entansin	Brystkreft	1,4 mill	Nei
	ID2013_003	Tecfidera	Dimetylfumarat	MS	85 000	Ja
	ID2013_002	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft	1,3 mill	Ja
	ID2013_001	Aubagio	Teriflunomide	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
Ferdigstilt 2015						
	ID2015_004	Cosentyx	Secukinumab	Plakkpsoriasis	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_001	Xtandi 1. linje	Enzalutamid	Prostatakreft 1. linje	760 000	Ja
	ID2014_012	Copaxone	Glatirimeracetat	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_039	Lynparza	Olaparib	Ovariekreft	877 000	Ja
	ID2014_036	Opdivo	Nivolumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_034	Keytruda	Pembrolizumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_023	Plegridy	Pegylert interferon	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_021	Zydelig	Idelalisib	KLL	NA	Ja
	ID2014_020	Zydelig	Idelalisib	Follikulært lymfom	675 000	Ja
	ID2014_015	Entyvio	Vedolizumab	Ulcerøs kolitt	760 000 - 780 000	Ja

		Entyvio	Vedolizumab	Crohns sykdom	560 000 - 600 000	Ja
	ID2014_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	KLL	285 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 1. linje	Arbiration	Prostatakreft 1. linje	810 000	Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000	Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakreft	630 000 - 830 000	Ja
Ferdigstilt 2016						
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_044	Praxbind	Idarucizumab	Antidot	Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	AS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_013	Blinicyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA	Nei
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsinom	1,45 mill	Nei
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000	Nei
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000	Nei
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA	Nei
	ID2015_005	Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,75 mill	Nei
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA	Nei
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	Nei
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	Psoriasisartritt	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_041	Keytruda	Pembrolizumab	Lungekreft	1,10 mill	Ja
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, ikke-plateepitelkarsinom PDL1 positive og negative	1,48 mill	Nei, men ja for subgruppen PDL1 positive 12.12.16 (ID2016_075)
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år som ikke kan bruke interferon og pasienter med dekompensert cirrhose.	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader ved 12 ukers behandling sammenliknet med sofosbuvir +daklatasvir	Ja
	ID2015_047	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft	1,58 mill	Nei
	ID2015_023	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft, neoadjuvant	NA	Nei
	ID2016_034	Alprolix	Eftrenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_032	Rixubis	Nonacog gamma	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2013_033	Idelvion	Albutrepenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud

	ID2016_035	Kovaltry	Oktokog alfa	Faktor VIII mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2015_054	Zepatier	Grazoprevir-elbasvir	Hepatitt C	NA	Ja, ved genotype 1
	ID2016_037	Eplcusa (GT2)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 2	340 000	Ja
	ID2016_075	Opdivo	Nivolumab	PDL1 positiv NSCLC	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	NSCLC	1,07 mill	Nei
	ID2015_034	Arzerra	Ofatumumab	KLL	NA	Ja
	ID2016_027	Empliciti	Elotuzumab	Myelomatose	2,5 mill	Nei
Ferdigstilt 2017						
	ID2015_045	Zinbryta	Daclizumab	MS	NA	Ja
	ID2017_012	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft, revurdering	1 162 111	Ja
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år eller med cirrhose som kan bruke interferon.	605 097 – 2 313 866	Ja
	ID2016_067	Keytruda	Pembrolizumab	NSCLC, 1. linje	949 940	Ja
	ID2015_018	Imlygic	Talimogene laherparepvec	Malignt melanom	NA	Nei
	ID2017_041	Xalkori	Krizotinib	NSCLC, 1. linje	900 000	Ja
	ID2016_069	Olumiant	Baricitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2015_053/ID2016_0	Yervoy+Opdivo komb.	Ipilimumab+ nivolumab	Malignt melanom	590 000	Ja
	ID2016_098	Xeljans	Tofacitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2016_013	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	639 000	Ja
	ID2016_030	Opdivo	Nivolumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2016_026	Darzalex	Daratumumab	Myelomatose, fra 3. linje	518 000 – 1 370 000	Ja
	ID2016_039	Kyprolis + deksametason	Karfilzomib	Myelomatose, fra 2. linje	1 800 000	Ja
	ID2016_021	Onyvite	Liposomal irinotekan	Pankreaskreft	1 400 000	Nei
	ID2016_001	Ninlaro	Iksazomib	Myelomatose, fra 2. linje	9 700 000	Nei
	ID2017_047	Lonsurf	Trifluridin/tipiracil	Kolorektalkreft, 3. linje	837 000	Ja
	ID2016_052	Afstyla	Lonocetocog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi	NA	Ja
	ID2017_046	Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	1 400 000	Ja
	ID2017_052	Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2017_011	Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose		Ja
	ID2015_012	Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkelcancer 2. linje		Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal mukselatrofi	16 000 000 - 40 000 000	Nei, til nye pasienter
	ID2017_066	Maviret	Glekaprevir/pibrentasvir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	Ja

	ID2017_035	Vosevi	Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	
	ID2016_070	Opdivo	Nivolumab	Hode-halskreft	640 000	Ja
	ID2017_005	Keytruda	Pembrolizumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	Lungekreft. 2. linje, revurdering	1 040 000	Nei
	ID2016_091	Lartruvo	Olaratumab	Bløtvevssarkom	1 282 000	Nei
	ID2016_056	Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	NA	Ja, men avhengig av riktig pris i anbud
	ID2016_050	Zinplava	Bezlotuksumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)	Ja
	ID2016_064	Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	NA	Nei*
	ID2016_055	Cinqaero	Reslizumab	Eosinofil astma	798 869	ja*
	ID2017_024	Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	1 230 000	ja*
	ID2017_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	?	ja
	ID2017_003	Adcetris	Brentuximab vedotin	Hodgkins lymfom	646 000 NOK	ja
Ferdigstilt 2018						
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	NA	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	55 000	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. linj"	874 018	ja
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoidakarsinom (DTC)	780 000*/750 000**	nei
	ID2016_095	Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	NA*	ja
	ID2017_048	Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	NA**	ja***/nei****
	ID2017_006	Mavenclad	Kladribin	RRMS	NA*	ja
	ID2016_071	Refixia	Nonakog beta pegol	Hemofili B	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_090	Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_045B	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	1 700 000	nei
	ID2017_065	Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA	Innføres ikke nå (mai 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2015_059	Ocrevus	Okrelizumab	RMS	NA	nei**
	ID2016_046	Tecentriq	Atezolizumab	urotelialt karsinom	2 000 000	ja
	ID2017_064	Alecensa	Alectinib	NSCLC_ ALK positiv	1 490 000	ja
	ID2016_100	Ocrevus	Okrelizumab	PPMS	1 800 000	nei**
	ID2018_001	Keytruda	Pembrolizumab	urotelialt karsinom	NA*	na**

	ID2018_012	Symtuza	komb.preparat	HIV	NA	Ja (til anbud)
	ID2017_057	Bavencio	Avelumab	merkelcellekarsinom	NA*	Nei
	ID2017_074	Pentrox	methoxyflurane	akutt smerte	NA*	Nei
	ID2017_112	Ravicti	glyserolfenylbutyrat	ureasyklusdefekter	NA*	ja
	ID2017_023	RoActemra	tocilizumab	kjempecellearteritt	3 600 000	nei
	ID2017_084	Taltz	iksekizumab	psoriasisartritt	NA*	Ja til anbud
	ID2017_019	Zycadia	ceritinib	ALK positiv ca.pulm	NA	ja
	ID2015_055	Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA*	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_083	TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA*	Nei
	ID2017_050	Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA*	ja, men med vilkår/avgrensing**
	ID2018_011	Fasenra	benralizumab	Eosinofil astma	NA*	nei
	ID2016_089	Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	900 000	ja frem til anbud og med vilkår.
	ID2017_118	Biktarvy	Biktegravir/emtricitabin/ tenofovi	HIV	NA*	Nei, man kan inngå i fremtidige anbud
	ID2016_068	Alofisel	darvadstrocel	Crohns sykdom	1 520 000	Nei
	ID2017_055	Dipixent	Dupilumab	atopisk dermatitt	1 550 000	Nei
	ID2017_113	Juluca	dolutegravir og rilpivirin	hiv	NA	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_087	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	ALL	590 000	ja
	ID2018_029	Xeljanz	tofacitinib	Ulcerøs kolitt	NA	ja, under forutsetning av deltagelse i neste anbud
	ID2016_054	Parsabiv	etelkalsetid	sekundær hyperparatyreodisme	NA	nei
	ID2017_049	Revlimid	lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.	1 077 000	nei
	ID2017_075	Adcetris	brentuximabvedotin	CD30+ kutant T-celle lymfom	NA*	nei
	ID2017_032	Stivarga	regorafenib	hepatocellulært karsinom	760 000	nei
	ID2017_108	Xeljanz	Tofacitinib	Psoriasisartritt	na	nei
	ID2018_013	Prevymis	Ietermovir	proylaks CMV (v/stamc.trans)	330 000 - 2 300 000*	ja
	ID2017_079	Fotivda	tivozanib	nyrecellakarsinom	na	ja
	ID2017_104	Hemlibra	emicizumab	hemofili A	na	ja
	ID2014_040	Farydak	bortezomib og deksametason	multippel myeloma	na	ja
	ID2017_093	Kymriah	Tisagenlecleucel	ALL	650 000	ja
	ID2017_119	Lamzede	Velmanase alfa	alfa-mannosidose	14 millioner	nei
	ID2018_057	Tagrisso	Osimertinib	ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	1, 14 millioner	nei
	ID2016_048	Scenesse	Afamelanotide	erytropoietisk protoporfyri	na*	nei
	ID2017_054	Zytiga	abirateron	prostatakreft	1 036 000	nei
Ferdigstilt 2019						
	ID2018_043	Keytruda	pembrolizumab	lungekreft	1,14 millioner	nei
	ID2017_063	Kineret	anakinra	Still's sykdom	na*	ja

	ID2018_067	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh	na	ja***
	ID2018_067 REVURD	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh		ja som saken over
	ID2017_111	Xiapex	clostridium histolyticum	Peyronies sykdom	na*	ja**
	ID2018_059	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	*	nei
	ID2018_024	Braftovi og Mektovi	Enkorafenib binimetinib	melanom	na	nei
	ID2018_085	Levopidon	Levometaanon	opioidavh.	na	ja***
	ID2017_107	Perjeta	pertuzumab	adjuvent HER-2 positiv ca mammae	1,3 - 2,0 mill	ja*
	ID2017_102	Ilumetri	Tildrakizumab	psoriasis	na	nei
	ID2017_002	Kevzara	Sarilumab	moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt	na	nei
	ID2018_068	Cimzia	certolizumab pegol	Plakkpsoriasis	na	nei
	ID2017_114	Veyvondi	vonico g alfa	Von Willebrands sykdom	na	ne - men kan inngå i fremtidige anbud
	ID2018_047	Pifeltro	Doravirin	HIV	na	ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_048	Delstrigo	irin, lamivudin og tenofovir disoproxil	HIV	na	ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_021	Crysvita	Burosumab	hypofosfatemi	> 11 millioner	ja**
	ID2017_096	Cabometyx	Kabozantinib	nyrecellekarsinom	1,4 millioner	nei
	ID2015_051	Qarziba	dinutuksimab beta	nevroblastom	1,2 millioner	ja
	ID2018_108	Buvidal	buprenorfin depotinj.	opioidavh.	na	ja***
	ID2018_086	Cuprior	Trintin tetrahydroklorid	Wilson's sykdom	na	ja
	ID2017_098	Lenvima	Lenvatinib	levercellekarsinom	666 000*	ja
	ID2018_017	Venclyxto	Venetoklaks	med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi	na	ja**
	ID2017_115	Opdivo	nivolumab	adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV	na	ja***
	ID2018_010	Tafinlar og Mekinist	Dabrafenib og trametinib	malignt melanom etter fullstendig reseksjon	404 000	ja
	ID2019_017	Alkindi	hydrokortison, granular	binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til < 18 år)	na	ja
	ID2017_116	Kymriah	Tisagenlecleucel	DLBCL	1,8 mill (ITT pop), 2,4 mill (mITT pop)	nei
	ID2017_105	Yescarta	Axicabtagene ciloleucel	(DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	1,4mill (ITT), 1,3 mill (mITT)	nei
	ID2018_089	Gilenya	Fingolimod	RRMS; barn	na	ikke besluttet enda
	ID2018_027	Verzenio	Abemaciclib i kombinasjon med	brystkreft	na	ja*
	ID2017_025	Rydapt	midostaurin	FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)	620 000	ja
	ID2017_053	Rydapt	midostaurin	fremskreden systemisk mastocytose (ASM)	NA	ja

	ID2018_031 FINOSE	Tecentriq	Atezolizumab i kombinasjon me	NSCLC, førstelinje	1, 2 mill*	nei
	ID2019_011	Jorveza	Budesonid smeltetabletter	eosinofil øsofagitt	na	ja
	ID2017_087	Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	AML	490 000*	ja
	ID2018_130	Skyrizi	Risankizumab	moderat til alvorleg plakkpsoriasis	na	ja*
	ID2018_066	Hemlibra	emicizumab	hemofili A, profylakse	na	nei
	ID2018_034 FINOSE	Xtandi	enzalutamide	ca prostata	na	nei
	ID2019_037	Stelara	ustekinumab	UC	na	ja*
	ID2018_020	damoctocog alfa pegol	Jivi	hemofili A	na	ja
	ID2018_022	durvalumab	Imfinzi	NSCLC	520 000	ja
	ID2018_094	dakomitinib	Vizimpro	NSCLC EGFR +	890 000	ja
	ID2017_086	brigatinib	Alunbrig	NSCLC ALK +	na	ja
	ID2019_022	nivolumab	Opdivo	NSCLC revur. PDL1 neg	na	ja
	ID2018_090	palbociklib	Ibrance	ca mammae	1 300 000	ja
	ID2019_005	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000	ja
	ID2019_007	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000	ja
	ID2017_059	niraparib	Zejula	underlivskreft	na	nei
	ID2018_073	Lenvima	Lenvatinib	skjoldbruskkjertelkreft	**420 000/570 000	ja
	ID2018_059 oppdateri	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	2 700 000	ja*
	ID2018_101	Dupixent	dupilumab	alvorlig astma	na	ja
	ID2018_063	Vyxeos	daunorubicin og cytarabin	sekundær akutt myelogen leukemi (AML)		nei
	ID2018_006	Opdivo og Yervoy	Nivolumab og ipilimumab	nyrecellekarsinom	560 000	ja
	ID2018_092	Lorviqua	Lorlatinib	NSCLC	na*	nei
	ID2018_040	Emplicity	elotuzumab	myelomatose	na	nei
	ID2018_093	Takhzyro	Lanadelumab	hereditært angioødem	na*	nei
	ID2016_057	Luxturna	Vortigene nepavovec	medfødte synstap mutasjon RPE65 genet	(minst?) 2,4 millioner	ikke besluttet enda
	ID2017_095	Cablivi	kaplasizumab	trombotisk trombocytopenisk purpura	3,2 - 3,7 millioner	ikke besluttet enda
	ID2019_082 revur	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt voksne		ikke besluttet enda
	ID2019_015	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt adolescent	na	ikke besluttet enda
	ID2019_002	Tecentriq	atezolizumab	ca mammae trippelneg	840 000	ikke besluttet enda
	ID2019_051	Tecentriq	atezolizumab	NSCLC PDL1 neg	na**	ikke besluttet enda
	ID2018_121	Lynparza	olaparib	Kreft Overieepitel eggleder peretonea	400 000	ikke besluttet ennå
	ID2018_098	Esperoct	toroktokog alfa pegol	hemofili A	na	ikke besluttet ennå
	ID2018_112	Symkevi	tesacافت og ivacافت	Cystisk fibrose	8,4 millioner og 7 millioner*	ikke besluttet ennå



Møtedato: 30. mars 2020

Vår ref.:
2020/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 034 - 2020 Eventuelt