

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):

Sanofi-aventis Norge AS

Navn på kontaktperson:

Hege Kristin Hagen

Telefonnummer:

+47 908 81 473

E-postadresse:

hege.hagen@sanofi.com

Dato og sted:

Lysaker, 12. oktober 2018

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Dupilumab til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne >18 år (forslag 2)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Dupilumab er det første biologiske legemiddel til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD).

Dupilumab er et humant rekombinant IgG4 monoklonalt antistoff som selektivt er rettet mot interleukin-4 og -13 reseptorene. Dupilumab hemmer interleukin-4 og interleukin-13 signaler ved spesifikt å binde til IL-4R alpha sub-unit som deles av IL-4 og IL-13 reseptorkompleksene. Dupilumab hemmer IL-4 signalisering via Type I reseptor (IL-4R α / γ c), og både IL-4 og IL-13 signalisering via Type II reseptor (IL-4R α /IL-13R α).

Dupilumab administreres subkutant og selvadministrering er mulig.

Metoden ble godkjent i EMA 26. september 2017.

Markedsføringsføringsdato for metoden i Norge var 1. februar 2018.

Godkjent medisinsk indikasjon: Dupixent er indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling

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?)

Sykdomsbeskrivelse, pasientpopulasjon og dagens behandling:

AD er en kronisk inflammatorisk hudsykdom, som kjennetegnes ved utbrudd eller forverringer av eksem over flere år og karakterisert av utpreget kontinuerlig kløe. Sykdommen varierer mellom mild grad av skjelling/kløe og alvorligere grad av kløe og svie. Vanlige forverrende faktorer er varme, støv, såpe og stress. Infeksjoner gir ofte oppbluss av sykdommen, og over tid vil sykdommen redusere hudbarrierens evne til å beskytte mot infeksjoner. Kløen kan begynne før man kan se forandringer i huden. Etter hvert blir huden rød, det kan danne seg små nupper, sprekker og i verste fall væskende åpne eksemsår og skorper som er infiserte og smertefulle. Kløen er mest uttalt om natten. Smerte og kontinuerlig uttalt kløe er assosiert med redusert livskvalitet og sykemeldinger blant annet pga. søvnforstyrrelser, fatigue, stigma, angst, depresjon og selvmordstanker. De mest alvorlige AD pasientene har en sykdomsbyrde som fører til arbeidsuførhet og uføretrygd.

Den atopiske huden er tørr, har redusert barrierefunksjon og er ofte lokalisert til ansikt, hals, hender og på bøyeseiden av albuer, håndledd og knær. Kløen korrelerer med alvorlighetsgrad og det er den underliggende inflammasjonen som driver kløesyklusen.

Sykdommen kan ikke helbredes. Mål med behandling er symptomlindring. Pasienter med alvorlig AD har en høy grad av sykdomsbyrde, nedsatt livskvalitet og det er et betydelig udekket medisinsk behov.

Det finnes i dag ingen nasjonale behandlingsretningslinjer innen alvorlig AD. Behandlingen retter seg mot å fjerne kløe, dempe inflammasjon og normalisere hudbarrieren. Sykdomsforløpet veksler mellom kronisk, sub-akutt og akutt tilstand. Det må forventes at det er nødvendig med vedlikeholdsbehandling og behandling av tilbakefall over lang tid. Topikale kortikosteroider er førstevalgsbehandling. Alvorlighetsgrad av sykdommen, lokalisasjon på kroppen og pasientens alder vil virke inn på hvor sterke steroidkremer som brukes. Lokal behandling med kalcineurininhibitorer benyttes som korttidsbehandling av pasienter som ikke kan benytte steroider, og brukes ved moderat til alvorlig AD som ikke responderer tilstrekkelig på topikale kortikosteroider. Fototerapi bidrar til økt epidermistykkelse og er et nyttig supplement til topikal behandling.

Ved alvorlig behandlingsresistent AD kan forsøksvis kortvarig behandling med systemiske immunmodulerende legemidler være aktuelt gjennom spesialisthelsetjenesten. Hos voksne inkluderer dette behandling med systemiske kortikosteroider, azatioprin, ciklosporin, mycofenolat mofetil eller methotrexat.

Ciklosporin er det eneste systemiske behandlingsalternativet som har godkjent indikasjon for AD. Lokale midler brukes samtidig for å forhindre residiv etter at det immunmodulerende legemiddelet er blitt seponert. De systemiske behandlingene som benyttes til behandling av AD i dag er forbundet med alvorlige bivirkninger og kan derfor ofte kun benyttes i en begrenset periode.

Korte kurer med perorale steroider som prednisolon kan være aktuelt ved akutt forverring av atopisk eksem hos voksne mens man samtidig behandler med lokale midler, eller i oppstartsfasen av et annet systemisk immunmodulerende middel. Langvarig behandling bør unngås på grunn bivirkningsprofilen til systemiske kortikosteroider.

I Norge forventes dupilumab brukt til behandling av alvorlig AD hos voksne over 18 år, som ikke responderer tilstrekkelig på topikal behandling, fototerapi/systemisk immunsupprimerende behandling, eller der systemisk behandling er uegnet.

I praksis betyr dette at dupilumab vil bli benyttet etter at eksisterende behandlingstilbud er forsøkt eller funnet uhensiktsmessig.

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

Metoden er ikke tatt i bruk i norsk klinisk praksis, og metoden er heller ikke tatt i bruk innen forskning/utprøving i Norge.

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 ikke 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

"Klikk her og beskriv"

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

Spesialisthelsetjenesten fikk finansieringsansvaret for metoden 01.02.2018 ([se her](#))

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

Ja Nei

"Beskriv her nærmere omtalen i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer:"

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?))

Metoden er ny biologisk behandling innen dermatologi; atopisk dermatitt. ATC kode D11 AH05.

Pasientene (voksne >18 år) som berøres av den nye metoden har alvorlig AD og et svært begrenset behandlingstilbud i dag. Pasienter med alvorlig AD har en høy grad av sykdomsbyrde, nedsatt livskvalitet og det er et betydelig udekket medisinsk behov.

Prevalensen av atopisk dermatitt øker i den generelle befolkningen, og er i følge norsk legemiddelhåndbok på 10-15 % av norske barn. Man antar at 2 % av voksne har sykdommen. Av disse har majoriteten en mild til moderat sykdom. Antall voksne pasienter med alvorlig terapiresistent AD er forbundet med usikkerhet, men antas å være i området 750-1500 pasienter.

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

- Klinisk effekt

Sikkerhet/bivirkninger	<input type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etiske	<input type="checkbox"/>
Juridiske	<input type="checkbox"/>

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.

Det foreligger allerede en metodevurdering for Dupixent til voksne med alvorlig atopisk dermatitt i Norge, vennligst [se her](#).

Firma har mottatt nye data fra langtidsstudiene (OLE) og nye data i forbindelse med utregning av waning-rater som kan bidra til et kostnadseffektivt resultat i en oppdatert metodevurdering. Vi ber dermed om at det bestilles en revidert metodevurdering for Dupixent til behandling av pasienter med alvorlig atopisk dermatitt i Bestillerforum RHF.

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

Pasienter med alvorlig AD har en høy grad av sykdomsbyrde, nedsatt livskvalitet og det er et betydelig udekket medisinsk behov.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

For AD-pasienter hvor dupilumab vil kunne bli vurdert, er alvorlighetsgraden høy. Mangelen på godkjent behandlingstilbud gjør at det er et vesentlig medisinsk udekket behov for denne pasientgruppen.

Forventet effekt

Dupilumab brukt både som monoterapi og sammen med topikale kortikosteroider, har i kliniske studier vist å være en effektiv behandling hos voksne pasienter med moderat til alvorlig AD som ikke responderer på topikal behandling eller når denne behandling ikke lenger er tilrådelig.

Dupilumab har vist rask, robust og vedvarende forbedring på tvers av alle endepunkter, dvs. sykdomsaktivitetsmål som vurderer omfang og alvorlighetsgrad av AD og på helserelevanter livskvalitet.

Forbedringene var konsistente på tvers av studier og de viktigste effektresultatene gjenspeilte alvorlighetsgraden av atopisk dermatitt og pasientens sykdomsbyrde i studiene.

Sikkerhet

Kliniske studier viser at dupilumab tolereres godt enten som monoterapi eller sammen med topikale kortikosteroider hos pasienter med moderat til alvorlig AD.

De vanligste bivirkningene er reaksjoner på injeksjonsstedet, konjunktivitt, blefaritt (inflammasjon i øyelokket), oral herpes utbrudd, keratitt, øye kløe, andre herpes simplex utbrudd og tørre øyne.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Antall voksne pasienter med alvorlig terapiresistent AD er forbundet med usikkerhet, men antas å være i området 750-1500 pasienter.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Dupilumab vil bli plassert øverst i den såkalte behandlingstrappen for AD, dvs. de mest alvorlige pasientene som ikke kommer til mål med dagens behandling. Denne behandlingen vil dermed komme etter og i tillegg til dagens behandlingsoalternativer.

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

Behandlingsretningslinjer og klinisk relevante scoringskriterier må etableres.

De mest alvorlige tilfellene av AD behandles i dag i spesialisthelsetjenesten. Scoringssystemer for AD finnes, men brukes i liten grad i klinikken, og praksis rundt dette må etableres. Scoringssystemene brukes i kliniske studier.

Ved introduksjon av dupilumab som det første biologiske legemiddelet til behandling av alvorlig AD, er det viktig å sikre at legemiddelet kun vil bli brukt til de alvorlige tilfellene der man i dag ikke har fullverdig medisinsk behandling.

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. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N.Engl J Med. 2016 15;375(24):2335-2348. [10.1056/NEJMoa1610020](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020)
2. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017 10;389(10086):2287–303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31191-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31191-1)
3. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). BJD (2018)178, 1083–1101. <https://doi.org/10.1111/bjd.16156>
4. Dupixent European Public Assessment Report. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004390/WC500236509.pdf

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

Sanofi-aventis Norge AS

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

Markedsføringstillatelse (MT) ble gitt av European Medicines Agency (EMA) 26. september 2017. Norsk markedsføringsdato er 1. februar 2018 ([se her](#)).

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

Det ble bestilt metodevurdering av den aktuelle metoden 21. august 2017.
 Metodevurdering ble ferdigstilt 17. august 2018.
 Endelig beslutning for metoden forelå i Beslutningsforum for nye metoder den 24. september 2018.
 For mer informasjon angående prosessen [se her](#).
 Firma har mottatt nye data fra langtidsstudiene (OLE) og nye data i forbindelse med utregning av waning-rater som kan bidra til et kostnadseffektivt resultat i en oppdatert metodevurdering. Vi ber dermed om at det bestilles en revidert metodevurdering for Dupixent til behandling av pasienter med alvorlig atopisk dermatitt i Bestillerforum RHF.

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.)

Forslagsstiller er MT-innehaver