

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_017: Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

23-05-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Nucala (mepolizumab) til behandling av hypereosinofilt syndrom (HES). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2021_017: *mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak.*

Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline, vurderingene til den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) og fagfellevurderte artikler. Den generelle kliniske effekten av Nucala ved behandling av HES er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Hypereosinofilt syndrom (HES)

HES er en gruppe tilstander karakterisert ved betydelig overproduksjon av eosinofile celler (en type hvite blodceller). Overproduksjon av slike celler kan skade organer i kroppen, særlig huden, lunger, mage-tarmkanalen, lever og hjerte.

Pasientgrunnlag

I underkant av 20 pasienter med HES er aktuelle for behandling med Nucala hvert år i Norge. Nucala er beregnet til langtidsbehandling, men behovet for fortsatt behandling bør vurderes av behandlende lege én gang i året, basert på sykdommens alvorlighetsgrad og nivå av sykdomskontroll.

Behandling av HES i norsk klinisk praksis

Orale kortikosteroider er vanligvis anbefalt som førstevalg. Hydroksyurea, interferon-alfa og imatinib blir brukt til pasienter som ikke får tilstrekkelig effekt av kortikosteroider, og for å kunne redusere den daglige dosen med kortikosteroider. Annen kjemoterapi og/eller immunsuppressiv behandling blir også prøvd.

Alvorlighet og helsetap

Utilstrekkelig kontrollert HES kan gi varige skader på organer og være livstruende. Legemiddelverket har gjort en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon

Effekt og sikkerhet av Nucala ved HES er undersøkt i en randomisert, placebo-kontrollert, dobbelblindet fase III studie (NCT02836496). I løpet av 32 uker behandling, var det 15 av 54 (28 %) pasienter i Nucala-armen som hadde HES-oppblussing, sammenlignet med 30 av 54 (56 %) pasienter i placebo-armen.

Legemiddelverkets vurdering

Tilleggsbehandling med Nucala har vist å gi færre HES-oppblussinger hos pasienter med utilstrekkelig kontrollert HES. Nucala kan også bidra til at den daglige dosen med orale kortikosteroider som pasienten trenger for å kontrollere sykdommen kan reduseres, og at bivirkninger av kortikosteroider dermed

reduseres. Det finnes ikke studiedata til å kunne vurdere effekt av Nucala på sykdomsprogresjon, mortalitet og organskade ved HES. Nucala er tidligere metodevurdert og innført til behandling av alvorlig eosinofil astma, og det var om lag 700 brukere av Nucala i 2020. Doseringen, og dermed legemiddelkostnaden, for Nucala er høyere ved HES (3 injeksjoner hver 4. uke) enn ved alvorlig eosinofil astma (1 injeksjon hver 4. uke).

En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av Nucala for aktuell indikasjon vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 HYPEREOSINOFILT SYNDROM	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	9
1.4 BEHANDLING AV HYPEREOSINOFILT SYNDROM.....	9
1.4.1 <i>Behandling med mepolizumab</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	10
1.4.3 <i>Plassering av mepolizumab i behandlingstilbudet</i>	10
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	11
3 OPPSUMMERING OG DISKUSJON	18
REFERANSER.....	20
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	21

LOGG

Bestilling:	ID2021_017: Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak.
Bestillingsordlyd:	En oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	GlaxoSmithKline AS
Preparat:	Nucala
Virkestoff:	Mepolizumab
Indikasjon:	Tilleggsbehandling hos voksne med utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom (HES) uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak.
ATC-nr:	R03DX09
Prosess	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	12-11-2021 (MT fra 12-02-2015)
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	18-01-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	29-06-2021
Klinikere kontaktet for første gang	28-10-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	08-09-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	23-05-2022
Saksbehandlingstid:	306 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 306 dager.
Saksutredere:	Maria Lexberg
Kliniske eksperter:	Ingunn Dybedal Henrik Hjorth-Hansen
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
BFI	Brief Fatigue Inventory
HES	Hypereosinofilt syndrom
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IL	Interleukin
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OCS	Orale kortikosteroider
OLE	Open-label extension
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Nucala (mepolizumab). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2021_017: *mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak*. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline (GSK). GSK har levert en oppsummering av data fra de viktigste kliniske studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsen (MT). Mepolizumab fikk innvilget europeisk MT for aktuell indikasjon den 12.11.2021.

Mepolizumab har fra tidligere MT som tilleggsbehandling innenfor indikasjonene eosinofil astma, alvorlig kronisk rhinosinusitt med nasal polypose (CRSwNP) og relapserende-remitterende eller refraktær eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA). Av disse indikasjonene er mepolizumab metodevurdert og innført som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma hos voksne (ID2016_089).

1.2 HYPEREOSINOFILT SYNDROM

Hypereosinofilt syndrom (HES) er en gruppe forstyrrelser karakterisert ved betydelig overproduksjon av eosinofile celler (en type hvite blodceller) og at store mengder av disse cellene trenger inn i organer og forårsaker inflammatorisk organskade. Ved HES har pasienten over 1500 eosinofiler/ μ l blod (hypereosinofili) og affeksjon av ett eller flere organer. Hyppigst rammede organer er hud, lunger, gastrointestinaltraktus, lever og hjerte, men mange andre organsystemer som øvre luftveier, øyne, muskler, nervesystem og urinveier kan også rammes. Hos mange av pasientene vil to eller flere organer være angrepet. De viktigste organskadene er hjerteaffeksjon og trombotiske komplikasjoner, som er vesentlige årsaker til sykdom og død blant pasienter med HES.

HES er en heterogen gruppe av tilstander med ulike årsaker og stor variasjon i klinisk forløp. I diagnostiseringen av HES må sekundære årsaker til hypereosinofili utelukkes, som for eksempel legemiddelreaksjon eller infeksjon med parasitter. I noen tilfeller vil pasienten ha mutasjoner i transkripsjonsfaktoren PDGFR (platederivert vekstfaktor reseptor), hvor fusjonsgenet FIP1L1-PDGFR er en av de vanligste. Det blir testet for FIP1L1-PDGFR mutasjon i norsk klinisk praksis.

1.2.1 Pasientgrunnlag

HES er en gruppe sjeldne tilstander hvor de fleste pasienter diagnostiseres i alderen 20 til 50 år. Årlig insidens antas å være 0,036/100 000, men man mistenker at dette er en underestimert på grunn av for lav sykdomsrapportering (4).

GSK har estimert at det er totalt 50 pasienter med HES i Norge, og at 40 (80 %) av disse pasientene er FIP1L1-PDGFR-mutasjon negative. Videre antar GSK at om lag 21 av de FIP1L1-PDGFR-mutasjon negative pasientene har utilstrekkelig kontrollert HES med dagens behandling, og dermed kan være aktuelle for tilleggsbehandling med mepolizumab.

Legemiddelverket har vært i kontakt norske kliniske eksperter som forteller at HES er en sjelden lidelse, og at det kanskje er mellom 6 og 20 pasienter årlig som kan være aktuelle for behandling med mepolizumab i Norge. Klinikerne mener at FIP1L1-PDGFR mutasjon kanskje er sjeldnere i norsk klinisk praksis enn det GSK har lagt til grunn i sine estimater.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Utilstrekkelig kontrollert HES har høy morbiditet og kan også være livstruende.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV HYPEREOSINOFILT SYNDROM

1.4.1 Behandling med mepolizumab

- Indikasjon
Nucala som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom (HES) uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak.

Andre godkjente indikasjoner for mepolizumab:

Alvorlig eosinofil astma: Nucala er indisert som tilleggsbehandling ved alvorlig eosinofil astma hos voksne, ungdom og barn fra 6 år og eldre.

Kronisk rhinosinussitt med nasal polypose (CRSwNP): Nucala er indisert som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider til behandling av voksne pasienter med alvorlig CRSwNP hvor behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.

Eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA): Nucala er indisert som tilleggsbehandling hos pasienter som er 6 år og eldre og som har relapserende-remitterende eller refraktær eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA).

- Virkningsmekanisme
Mepolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff, som bindes til humant interleukin-5 (IL-5) og hemmer bioaktiviteten til IL-5. IL-5 er det viktigste cytokinet ansvarlig for vekst og differensiering, rekruttering, aktivering og overlevelse av eosinofiler.
- Dosering
Anbefalt dose av mepolizumab er 300 mg administrert subkutant én gang hver 4. uke.

Mepolizumab er beregnet til langtidsbehandling. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes av lege minst én gang i året basert på sykdommens alvorlighetsgrad og nivå av symptomkontroll.

Hos pasienter som utvikler livstruende manifestasjoner av HES skal også behovet for fortsatt behandling vurderes, da det ikke har vært gjort studier på mepolizumab i denne populasjonen.

- **Bivirkninger**
I en fase III studie (NCT02836496) hos pasienter med HES var hodepine (13 %), urinveisinfeksjon (9 %), reaksjoner på injeksjonsstedet (7 %) og pyreksi (7 %) de mest vanlige rapporterte bivirkningene under behandling.

For ytterligere informasjon se preparatomtalen til Nucala (5).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Symptomfrie pasienter med uttalt eosinofili kan ha et godartet sykdomsforløp og følgelig ikke ha behov for systemisk behandling. Pasienter med alvorlig eosinofili kan derimot ha aggressiv sykdom og et alvorlig forløp dersom de ikke behandles (2). For disse pasientene kan sykdomsforløpet ha dødelig utfall. Beslutningen om hvorvidt pasientene skal behandles eller ikke baserer seg på sykdomsbildet, laboratoriefunn og kromosomanalysene.

For pasienter som er FIP1L1-PDGFR mutasjon positive, er behandling med tyrosin-kinasehemmeren imatinib førstevalg. Ifølge norske klinikere er denne mutasjonen svært sjelden i Norge. Den ene klinikerer har behandlet pasienter med HES i om lag 20 år, og har enda ikke hatt pasienter som har vært FIP1L1-PDGFR mutasjon positive.

For pasienter som er FIP1L1-PDGFR mutasjon negative er kortikosteroider vanligvis anbefalt som førstevalg. Hydroksyurea, interferon-alfa og imatinib blir brukt til pasienter som ikke får tilstrekkelig effekt av kortikosteroider, og som kortikosteroidsparende behandling. Annen kjemoterapi og/eller immunsuppressiv behandling blir også prøvd, som for eksempel ciklosporin, mykofenolat og azatioprin (6).

1.4.3 Plassering av mepolizumab i behandlingstilbudet

I henhold til godkjent preparatomtale er mepolizumab aktuell som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert HES uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak.

Ifølge norske kliniske eksperter vil mepolizumab være aktuell tilleggsbehandling for pasienter som har utilstrekkelig effekt av kortikosteroider (og hydroksyurea), eller som får uakseptable bivirkninger av disse legemidlene. Dette kan være pasienter med en symptombyrde som påvirker arbeidsevne og fungering i hverdagen, og som har stadig behov for behandling med kortikosteroider.

Pasienter som var FIP1L1-PDGFR mutasjon positive var utelukket fra den kliniske studien av mepolizumab (se kapittel 2). For disse pasientene har imatinib svært god effekt, og vil fortsatt være førstevalg.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

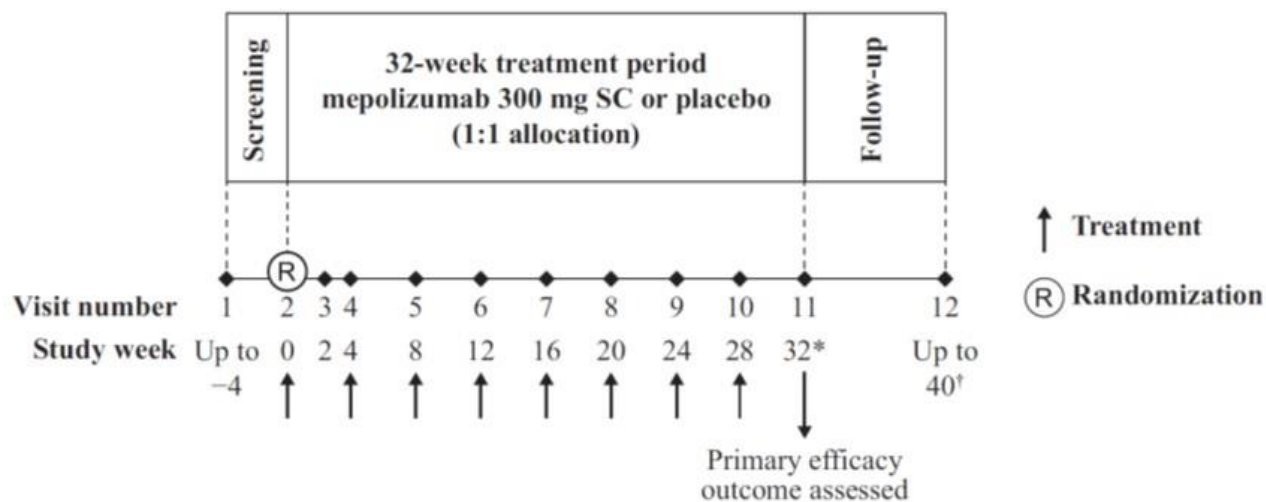
Det primære kliniske dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for MT for mepolizumab til behandling av HES var studie 200622 ([NCT02836496](#)), en fase III, randomisert, placebo-kontrollert, dobbelblindet studie (7).

Tabell 1. Oversikt over den innsendte studien (studie 200622 - NCT02836496).

Studie	Studie 200622 (NCT02836496)
Design	Fase III, dobbelblindet, randomisert 32-ukers studie
Populasjon	<p>Pasienter ≥ 12 år (n=108)</p> <ul style="list-style-type: none"> diagnostisert med hypereosinofilt syndrom (målt eosinofile celler i blod >1500 celler/μL ved minst to undersøkelser, og/eller vevs-eosinofili uten en synlig sekundær årsak) to eller flere HES oppbluss i løpet av de siste 12 månedene før randomisering antall eosinofile celler i blod ≥ 1000 celler/μL stabil dose HES-behandling i 4 uker før randomisering. FIP1L1-PDGFR mutasjon negativ
Intervensjon	Mepolizumab 300 mg subkutan hver fjerde uke, mens de fortsetter med HES-behandling
Komparator	Placebo subkutan hver fjerde uke, mens de fortsetter med HES-behandling
Primære utfallsmål	Prosentandel av pasientene som opplevde HES-oppblussing eller som trakk seg fra studien i løpet av den 32-ukers studiebehandlingsperioden
Sekundære utfallsmål	<p>Tid til først oppblussing</p> <p>Prosentandel av pasienter som opplevde en HES-oppblussing eller som trakk seg fra studien i løpet av uke 20 til uke 32</p> <p>Antall HES-oppblussinger per pasient per år</p> <p>Antall pasienter med endring fra baseline i Fatigue Severity basert på Brief Fatigue Inventory (BFI) i punkt 3</p>

Studie 200622

Studie 200622 er en fase III, randomisert, placebokontrollert dobbeltblindet studie som evaluerte effekt og sikkerhet av mepolizumab til behandling av pasienter fra 12 år og eldre med HES. Pasienter som var FIP1L1-PDGFR mutasjon positive ble ekskludert fra studien. Pasientene ble randomisert 1:1 til behandling med mepolizumab eller placebo, mens de fortsatte med påbegynt HES-behandling. Dosering som ble brukt i den påbegynte HES-behandlingen ved baseline ble opprettholdt gjennom hele behandlingsperioden med mindre pasienten opplevde symptomforverring som krevde en økning av dosen. Studien ble gjennomført slik det kommer frem av Figur 1.



Figur 1. Studie 200622 (NCT02836496) studiedesign (7)

Gjennomsnittsalder for pasientene ved baseline i studien var 45,4 år i placebo-armen og 46,6 år i mepolizumab-armen. Pasientene hadde $1350 \pm 0,707$ og $1460 \pm 0,946$ eosinofile celler/ μ l blod (geometrisk gjennomsnitt \pm SD log eosinofiltall i blod) ved baseline i henholdsvis placebo- og mepolizumab-armen. Påbegynte HES-behandlinger, som pasientene fortsatte med i studieperioden, bestod av bl.a. orale kortikosteroider, immunsuppressiva, og/eller kjemoterapi, samt annen symptombehandling knyttet til HES, som omeprazol. Det var en høyere andel pasienter i mepolizumab-gruppen som mottok immunsuppressiva og/eller kjemoterapi (14 av 54 pasienter, 26 %) sammenlignet med placebogruppen (9 av 54 pasienter, 17 %). Det var også en høyere andel pasienter som hadde behov for >20 mg/dag prednison (eller tilsvarende), hhv 9 % av pasientene i mepolizumab-gruppen og 2 % i placebo-gruppen. I begge gruppene hadde pasientene gjennomsnittlig 2,7 HES-oppblussinger i løpet av de siste 12 månedene før screening til studien. En oversikt over pasientkarakteristika fra studien er oppsummert i Tabell 2.

Tabell 2. Pasientkarakteristika fra studie 200622 (NCT02836496) (7)

Characteristic	Placebo (N = 54)	Mepolizumab 300 mg SC (N = 54)
Age (y), mean (range)	45.4 (15-80)	46.6 (12-82)
Female sex, n (%)	27 (50)	30 (56)
BMI (kg/m ²), mean \pm SD	26.20 \pm 5.934	26.38 \pm 5.885
Duration of HES (y), mean \pm SD	5.66 \pm 8.035	5.45 \pm 5.079
Baseline HES therapy, n (%)		
Any	49 (91)	50 (93)
OCS	38 (70)	40 (74)
Prednisone \leq 20 mg/d or equivalent	37 (69)	35 (65)
Prednisone $>$ 20 mg/d or equivalent	1 (2)	5 (9)
Cytotoxic/immunosuppressive therapy [†]	9 (17)	14 (26)
Other [‡]	19 (35)	22 (41)
Not taking OCS or cytotoxic/immunosuppressive therapy	14 (26)	11 (20)
Prednisone equivalent daily dose (mg),§ median (range)		
Patients with a baseline prednisone equivalent daily dose $>$ 0 mg only	10.0 (3-25)	10.0 (3-50)
All patients	5.6 (0-25)	5.6 (0-50)
Number of flares in 12 mo before screening, mean \pm SD	2.7 \pm 1.02	2.7 \pm 1.28
Geometric mean \pm SD of log blood eosinophil count§ (cells/ μ L)	1350 \pm 0.708	1460 \pm 0.946
Most bothersome HES-related symptoms, n (%)		
Breathing symptoms	30 (56)	30 (56)
Skin symptoms	28 (52)	25 (46)
Muscle or joint pain	20 (37)	24 (44)
Nasal or sinus symptoms	19 (35)	22 (41)
Abdominal pain or bloating	24 (44)	16 (30)
Chills or sweats	5 (9)	10 (19)

BMI, Body mass index; SC, subcutaneous.

*Statistical significance testing between groups was not performed.

[†]Examples of cytotoxic/immunosuppressive therapy include but are not limited to hydroxyurea, cyclosporine, imatinib, methotrexate, tacrolimus, and azathioprine.

[‡]Examples of "other" HES therapy include but are not limited to beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, omeprazole, salbutamol, tiotropium bromide, triamcinolone acetonide, and cetirizine.

[§]Values of zero were replaced with 0.005 before log transformation.

^{||}As reported by patients; at baseline/randomization, patients reported up to 3 HES-related symptoms that they considered most bothersome.

Resultater fra studie 200622

Det primære endepunktet i studien var andelen pasienter som opplevde en HES-opplussing eller som trakk seg fra studien i løpet av den 32 uker lange behandlingsperioden.

En HES-opplussing var i denne studien definert som:

- forverring av kliniske tegn og symptomer på HES som førte til en økning i vedlikeholdsdosen av orale kortikosteroider (\geq 10 mg/dag i 5 dager) eller en økning/tillegg av kjemoterapi og/eller immunsuppressiv HES-terapi; eller
- blindet mottak av \geq 2 kurer med orale kortikosteroider i løpet av behandlingsperioden.

For det primære utfallsmålet var resultatet at 30 (56 %) pasienter i placebo-gruppen og 15 (28 %) pasienter i mepolizumab-gruppen opplevde \geq 1 HES-opplussinger eller trakk seg fra studien i løpet av studieperioden på 32 uker (odds ratio 0,28; 95 % KI 0,12 – 0,64) (Tabell 3). Det ble rapportert 17 opplussinger hos 14 (26 %) pasienter i mepolizumab-gruppen sammenlignet med 48 opplussinger hos

28 (52 %) pasienter i placebogruppen. Av de totalt 65 oppblussingene, var det 50 (77%) som oppfylte oppblussing-definisjon a) og 19 (29 %) som oppfylte definisjon b) (7).

Effekten på alvorlighetsgrad av fatigue ble målt ved bruk av Brief Fatigue Inventory (BFI) skår, og dette var det eneste sekundære utfallsmålet som ikke målte oppblussinger.

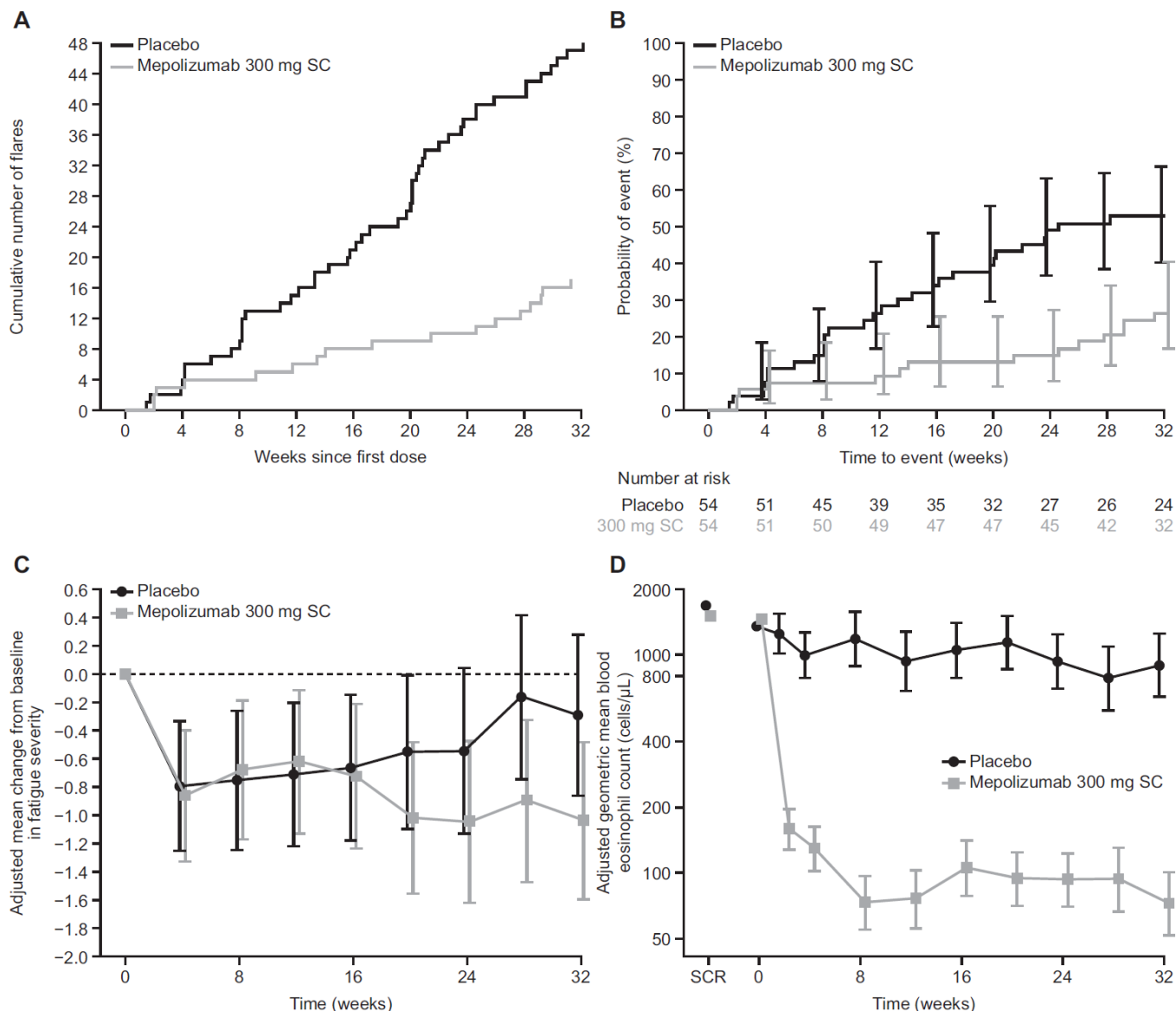
Tabell 3. Sammendrag for alle utfallsmålene fra studie 200622 (NCT02836496) (7).

Primary end point	Placebo (N = 54)	Mepolizumab 300 mg SC (N = 54)	Odds ratio (95% CI)	P value (CMH/logistic regression)
Proportion of patients who experienced ≥1 HES flare during the 32-wk study period				
Patients who experienced ≥1 HES flare during the 32-wk study period or who withdrew from the study, n (%)	30 (56)	15 (28)	0.28 (0.12-0.64)	.002/.003
Patients who experienced ≥1 HES flare during the 32-wk study period, n (%)	28 (52)	14 (26)	—	—
Patients who withdrew from the study, n (%)	2 (4)	1 (2)	—	—
Secondary end point	Placebo (N = 54)	Mepolizumab 300 mg SC (N = 54)	Hazard ratio (95% CI)	P value
Time to first flare				
Probability of flare by week 32, % (95% CI)	52.7 (40.1-66.5)	26.3 (16.5-40.3)	0.34 (0.18-0.67)	.002
Secondary end point	Placebo (N = 54)	Mepolizumab 300 mg SC (N = 54)	Odds ratio (95% CI)	P value (CMH/logistic regression)
Proportion of patients who experienced ≥1 HES flare during weeks 20-32				
Patients who experienced ≥1 HES flare during weeks 20-32 or who withdrew from the study, n (%)	19 (35)	9 (17)	0.33 (0.13-0.85)	.02/.02
Patients who experienced ≥1 HES flare during weeks 20-32, n (%)	17 (31)	7 (13)	—	—
Patients who withdrew from the study, n (%)	2 (4)	2 (4)	—	—
Secondary end point	Placebo (N = 54)	Mepolizumab 300 mg SC (N = 54)	Rate ratio (95% CI)	P value
Annualized rate of HES flares				
Adjusted mean rate of HES flares per year	1.46	0.50	0.34 (0.19-0.63)	<.001
Secondary end point	Placebo (N = 54)	Mepolizumab 300 mg SC (N = 54)		P value
Change from baseline at week 32 in fatigue severity*				
Median change from baseline	0.32	-0.66	—	.04

CMH, Cochran-Mantel-Haenszel test; SC, subcutaneous.

*Based on BFI item 3 recorded daily; for each patient, the mean score over the 7 d before baseline and week 32 was analyzed (range 0-10; higher score indicates worse fatigue severity; minimal clinically important difference for patients in HES not determined); patients (7 placebo, 4 mepolizumab) with missing data were included in this analysis with the largest (ie, worst) value observed for any patient.

Figur 2 viser studieresultatene på antall oppblussinger, sannsynlighet for oppblussing, endring i fatigue-alvorlighet og antall eosinofile i blodet.



Figur 2. Resultater fra studie 200622. Oppblussing, alvorlighetsgrad av fatigue og antall eosinofiler i blodet i populasjonen som skal behandles. A, det kumulative antall bluss i løpet av studieperioden. B, en Kaplan-Meier kumulativ insidenskurve for sannsynlighet av første bluss over tid. C, justert gjennomsnittlig endring fra baseline i fatigue alvorlighet. * D, det justerte geometriske gjennomsnittlig antall eosinofiler i blodet over tid. Vertikale søyler i figur 2, B, C og D representerer 95 % CI.

Det var få vurderinger av organfunksjon i studien. Det ble gjort målinger av lungefunksjon og ekkokardiografi, og disse testene viste ikke forskjell mellom behandlingsgruppene.

Studie 200622 inkluderte pasienter ≥ 12 år, men MT er avgrenset til voksne pasienter. Fire ungdommer (12 til 17 år gamle) deltok i studien. Én ungdom fikk 300 mg mepolizumab og 3 ungdommer fikk placebo i 32 uker. Den ene ungdommen som ble behandlet med mepolizumab i 32-ukersstudien 200622 fikk ingen HES-oppblussinger. Alle 4 ungdommene som fullførte studie 200622, fortsatte i en 20-ukers åpen forlengelsesstudie 205203, hvor én av dem opplevde en HES-oppblussing.

Sikkerhet

Andelen pasienter som opplevde bivirkninger i løpet av studieperioden var tilsvarende mellom armene, henholdsvis 48 av 54 (89 %) i mepolizumab-armen, og 47 av 54 (87 %) i placebo-armen (Tabell 4). De vanligst rapporterte bivirkningene var bronkitt, diaré, hodepine, nasofaryngitt, smerte i ekstremiteter, kløe, rhinitt og infeksjon i øvre luftveier. Bivirkninger som ble ansett av utprøveren til å være legemiddelrelaterte ble rapportert hos 12 av 54 (22 %) pasienter i mepolizumab-armen og hos 7 av 54 (13 %) pasienter i placebo-armen. Det var en høyere andel pasienter som opplevde infeksjon i øvre luftveier i mepolizumab-gruppen (15 %) sammenlignet med placebo-gruppen (4 %).

Tabell 4. Oppsummering av bivirkninger i studie 200622 (7)

AEs	Placebo (N = 54)	Mepolizumab 300 mg SC (N = 54)
Event		
All AEs	47 (87)	48 (89)
Any on-treatment event	47 (87)	48 (89)
Drug-related event*	7 (13)	12 (22)
Leading to treatment discontinuation	2 (4)	0
Leading to study withdrawal	2 (4)	1 (2)
All SAEs	9 (17)	10 (19)
Any on-treatment event	8 (15)	10 (19)
Drug-related event*	0	0
Fatal	0	1 (2)†
Anaphylaxis	1 (2)‡	0
On-treatment systemic or local injection-site reactions		
Systemic reactions§	0	1 (2)
Local injection-site reactions	2 (4)	4 (7)
Malignancies¶	1 (2)	0
Most common on-treatment AEs#		
Bronchitis	10 (19)	8 (15)
Diarrhea	7 (13)	5 (9)
Headache	7 (13)	7 (13)
Nasopharyngitis	7 (13)	7 (13)
Pain in extremity	2 (4)	6 (11)
Pruritis	7 (13)	4 (7)
Rhinitis	6 (11)	5 (9)
Upper respiratory tract infection	2 (4)	8 (15)
On-treatment cardiovascular AEs**		
Arrhythmia	0	1 (2)
Atrial fibrillation	1 (2)	0
Bundle branch block left	0	1 (2)
Palpitations	0	2 (4)
Restrictive cardiomyopathy	1 (2)	0
Tachycardia	1 (2)	0

eCRF, Electronic case report form; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE, serious adverse event; SC, subcutaneous.

Values are n (%).

Statistical significance testing between groups was not performed.

*Status assigned by the investigators while masked to the treatment group.

†One fatality was reported (owing to HES, pneumonia, respiratory failure, and septic shock), but this was not considered related to treatment.

‡The investigator did not consider this event to represent a systemic reaction meeting Sampson's criteria for anaphylaxis.

§Identified by the investigator in the eCRF designed to collect data on systemic reactions.

||Identified by the investigator in the eCRF designed to collect data on local injection-site reactions.

¶Identified from prespecified standardized MedDRA queries.

#Reported in ≥10% of the patients in any treatment group.

**AEs in the Cardiac Disorders system organ class.

Studie 205203 (NCT03306043) – åpen forlengelse (OLE)

Pasienter som fullførte 32-ukers studieperioden i studie 200622 kunne fortsette videre i en 20-ukers åpen forlengelsesstudie (open-label extension, OLE), studie 205203 (8). Pasientgruppene som fikk henholdsvis mepolizumab og placebo i studie 200622, omtales videre som tidligere-mepolizumab (n=50) og tidligere-placebo (n=52) i oppsummeringen av studie 205203. I løpet av den åpne forlengelsesstudien fikk alle pasientene (n=102) 300 mg mepolizumab subkutan hver 4. uke. HES-behandlingen som pasientene stod på i studie 200622 kunne videreføres også inn i studie 205203, samt justeres i løpet av den åpne forlengelsesstudien avhengig av pasientenes tilstand.

Resultater fra studie 205203

Den årlige raten for oppblussing i tidligere-placebo og tidligere-mepolizumab-gruppene var henholdsvis 0,37 (95 % KI 0,16 – 0,86) og 0,14 (95 % KI 0,04 – 0,49) hendelser/år. Ved uke 20 var antallet eosinofiler i blodet redusert med 89 % hos pasienter som tidligere hadde mottatt placebo og forble redusert hos pasientene som tidligere hadde mottatt mepolizumab i studie 200622. Blant de 72 pasientene som trengte orale kortikosteroider i løpet av uke 0 til 4 i den åpne forlengelsesstudien, oppnådde 28 % av pasientene en gjennomsnittlig reduksjon i den daglige dosen med orale kortikosteroider på ≥ 50 % i løpet av uke 16 til 20.

Totalt ble det rapportert bivirkninger hos 66 av pasientene (65 %) i studie 205203. Av disse var 15 % behandlingsrelaterte bivirkninger (15 pasienter), og det ble rapportert alvorlige bivirkninger hos 9 pasienter (9 %). Ingen hendelser var dødelige.

3 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

I henhold til bestilling ID2021_017 har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med mepolizumab som tilleggshandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert HES uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak.

Utilstrekkelig kontrollert HES har høy morbiditet og kan også være livstruende.

Mepolizumab har i studie 200622 vist effekt i å redusere antall HES-oppblussinger sammenlignet med placebo. I løpet av 32 uker behandling, var det 15 av 54 (28 %) pasienter i mepolizumab-armen som hadde HES-oppblussing, sammenlignet med 30 av 54 (56 %) pasienter i placebo-armen. Studien inkluderte pasienter med alvorlig HES. Pasientene måtte ha ≥ 1000 eosinofiler/ μl blod under pågående HES-behandling, og to eller flere HES oppblussinger i løpet av de siste 12 månedene for å bli inkludert i studien. De fleste pasientene (102 av 108) fortsatte i den åpne 20-ukers forlengelsesstudien (studie 205203) hvor alle fikk behandling med mepolizumab. Resultatene fra forlengelsesstudien viste at reduksjonen i HES-oppblussinger ble opprettholdt. Langvarig behandling med kortikosteroider er forbundet med en rekke bivirkninger, og et viktig mål med HES-behandling er derfor å redusere behovet for kortikosteroider. Den åpne forlengelsesstudien var ikke formelt designet til å måle en eventuell steroidsparende effekt av mepolizumab, men det ble observert at 28 % av pasientene reduserte den daglige dosen med orale kortikosteroider med mer enn 50 % i løpet av den 20 uker lange studieperioden. Det finnes ikke studiedata til å kunne vurdere effekt av mepolizumab på sykdomsprogresjon, mortalitet og organskade ved HES. Av bivirkninger var det en høyere andel pasienter som opplevde infeksjon i øvre luftveier i mepolizumab-gruppen (15 %) sammenlignet med placebo-gruppen (4 %) i studie 200622.

Mepolizumab er beregnet til langtidsbehandling ved HES. Ifølge preparatomtalen bør behovet for fortsatt behandling vurderes av behandlende lege én gang i året, basert på sykdommens alvorlighetsgrad og nivå av sykdomskontroll. Hos pasienter som utvikler livstruende manifestasjoner av HES skal også behovet for fortsatt behandling vurderes, da det ikke har vært gjort studier på mepolizumab i denne populasjonen. Norske klinikere Legemiddelverket har konferert med forteller at det vil være aktuelt å avslutte behandlingen hos pasienter med manglende effekt på antall eosinofile, symptomforverrelser eller ytterligere organmanifestasjon.

Norske klinikere anslår at mellom 6 og 20 pasienter med HES vil kunne være aktuelle for behandling med mepolizumab årlig.

Mepolizumab er tidligere metodevurdert og innført til behandling av alvorlig eosinofil astma (ID2016_089). Dette er en betydelig større pasientgruppe enn HES. Ifølge Reseptregisteret var det 704 brukere av mepolizumab i 2020, og omsetningen var vel 50 millioner NOK. Sykehusinnkjøp HF gjennomfører anbud for biologiske legemidler til bruk ved alvorlig ukontrollert T2-høy astma, og mepolizumab er rangert som førstevalg i avtalen som gjelder for perioden 01.04.2022 – 31.03.2024. Doseringen, og dermed legemiddelkostnaden, for mepolizumab er høyere ved HES (300 mg hver 4. uke) enn ved alvorlig eosinofil astma (100 mg hver 4. uke). Det er 100 mg mepolizumab per ferdigfylt sprøyte/penn eller hetteglass. Det betyr at pasienter med HES må ta 3 subkutane injeksjoner ved hvert doseringstidspunkt.

En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av mepolizumab for aktuell indikasjon vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

Statens legemiddelverk, 23-05-2022

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Maria H. Lexberg
Saksutreder

REFERANSER

1. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Hypereosinofile syndromer [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/ulike-sykdommer/hypereosinofile-syndromer>]. Sist revidert: 9. jun. 2020.
2. Norsk Helseinformatikk. Hypereosinofile syndromer [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/blod/ulike-blodsykdommer/hypereosinofile-syndromer/>]. Sist revidert: 09.06.2020.
3. Store medisinske leksikon. Hypereosinofilt syndrom [Available from: https://sml.snl.no/hypereosinofilt_syndrom]. SIST OPPDATERT: 16. mars 2021.
4. Norsk Gastroenterologisk Forening. Hypereosinofile syndromer [Available from: https://issuu.com/brataas/docs/ngf-nytt_3_2020?fr=sODI0MDIxMjgwNzA]. årgang 27, nr. 3, oktober 2020:16-9.
5. EMA. Preparatomtale - Nucala [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_no.pdf]
6. Nordic study group for myeloproliferative neoplasms (NMPN). Care program for the diagnosis and treatment of eosinophilia [tilgjengelig her: <http://nmpn.org/index.php/guidelines/18-care-program-for-the-diagnosis-and-treatment-of-eosinophilia-3rd-version-may-2018/file>]. 2018.
7. Roufosse F KJ, Rothenberg ME, Wardlaw AJ, Klion AD, Kirby SY, Gilson MJ, Bentley JH, Bradford ES, Yancey SW, Steinfeld J, Gleich GJ; HES Mepolizumab study group. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. . Allergy Clin Immunol. 2020:1397-405.
8. Gleich GJ RF, Chupp G, Faguer S, Walz B, Reiter A, Yancey SW, Bentley JH, Steinfeld J; HES Mepolizumab Study Group. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: An Open-Label Extension Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Liten pasientgruppe med behov for nye behandlingsalternativer

GSK ønsker å understreke at pasienter med HES som er FIP1L1-PDGFR mutasjon-negative har et stort behov for nye behandlingsalternativer med nye virkningsmekanismer. Pasienter med avansert sykdom har risiko for alvorlige forverrelser og sykdommen kan potensielt være livstruende.

Dagens behandling

For å unngå misforståelser om sammenligningsalternativ, ber vi om at Legemiddelverket ytterligere tydeliggjør at Nucala ikke vil fortrenge/erstatte dagens behandling, men vil være et *tillegg* til de pasientene som ikke når behandlingsmålet med dagens behandling. Disse pasientene har ikke andre alternativer i dag enn å fortsette behandlingen som ikke gir tilstrekkelig effekt. I dag behandles disse pasientene med orale kortikosteroider (OCS), hydroxyurea og interferon-alfa. Nucala vil være aktuelt for pasientene som ikke oppnår tilstrekkelig effekt på tilgjengelig behandling eller som opplever uakseptable bivirkninger. Selv om pasientpopulasjonen er liten (anslått av kliniske eksperter til 6-20 pasienter årlig), er det et stort behov for nye behandlinger i HES for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt på tilgjengelig behandling.

På denne bakgrunn vil det derfor være lite meningsfylt å direkte sammenligne behandlingskostnadene ved mepolizumab med dagens standardbehandling, da de siste for de aktuelle pasientene ikke lenger har tilstrekkelig effekt og mepolizumab gir mereffekt for disse pasientene.

Nucala (mepolizumab)

Mepolizumab representerer en ny virkningsmekanisme i behandlingen av HES til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med dagens behandling. Data fra en randomisert klinisk studie viser signifikant effekt på oppbluss, fatigue, eosinofiltall og reduksjon i bruk av orale kortikosteroider. Dette har særlig betydning for pasienter på langtidsbehandling, og understøtter behovet for Nucala i denne pasientgruppen som i dag har et stort udekket medisinsk behov. Mepolizumab viste dessuten en 92 % reduksjon i eosinofiltall i blod sammenlignet med placebo. Siden økt eosinofiltall i blod er en surrogatmarkør for eosinofili i vev og organskader hos pasienter med HES, kan den signifikante reduksjonen i eosinofiltallet dermed ha betydning for risiko for alvorlige forverrelser og organskader. Det er derfor liten tvil om at mepolizumab tilfører verdi for denne pasientgruppen.

Løp D

Det ble besluttet at HES-indikasjonen skulle vurderes gjennom løp D. Dokumentasjonsgrunnlaget er basert på en randomisert studie som viser signifikant mereffekt mot relevant komparator, dvs. mepolizumab + dagens standardbehandling vs placebo + dagens standardbehandling. Legemiddelverket har i sin kvalitetsoppfølging fått innspill fra fagmiljøet på behov, sykdommens alvorlighet og mepolizumabs dokumentasjonsgrunnlag. Innspillene understøtter at det for HES-pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med dagens behandling er et stort udekket behov, og at alvorlighetsgraden av sykdommen er høy. Nucala er godkjent i beslutningsforum for alvorlig eosinofil astma, og er anbudsvinner i alvorlig astma-anbudet til allerede sterkt rabatterte priser.