

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_072:

Hydrokortison (Efmody) -
Behandling av medfødt
binyrebarkhyperplasi hos
ungdom ≥ 12 år og voksne

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

28-01-2022

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. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

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 Efmody (hydrokortison, kapsler med modifisert frisetting). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med Efmody i henhold til bestilling (ID2021_072: Hydrokortison (Efmody) - Behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi hos ungdom ≥ 12 år og voksne), og godkjent preparatomtale.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (31.05.2021):

En forenklet metodevurdering med vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for hydrokortison (Efmody) til behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi hos ungdom ≥ 12 år og voksne. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Diurnal Europe B. V. (Diurnal). Studiene som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklete metodevurderingen, er de samme studiene som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) til Efmody.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Efmody til behandling av medfødt binyrebarksvikt (CAH). Den generelle kliniske effekten av Efmody ved behandling av CAH er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 200-300 pasienter er aktuelle for behandling med Efmody hvert år i Norge.

Om sykdom/tilstand

Medfødt binyrebarksvikt (CAH) er en arvelig tilstand (autosomt recessiv arvegang). CAH skyldes enzymsvikt, og symptomer og alvorlighetsgrad av CAH varierer med graden av enzymsvikt og hvilket enzym som er defekt. Den vanligste årsaken til CAH i Norge er en genfeil i CYP21A2-genet, som fører til en fullstendig eller delvis mangel på aktivitet av enzymet 21-hydroksylase i binyrebarken (21-hydroksylase-mangel; 21-OHD). Dette fører til redusert eller ingen produksjon av hormonene kortisol og aldosteron, og leder til kompensatorisk oppregulert ACTH-frigjøring og økt produksjon av mannlige kjønnshormoner (androgen). CAH deles inn i klassiske og ikke-klassiske former, avhengig av symptomer. Uten behandling kan barn med klassisk CAH gå i tidlig pubertet (rundt 2-4 år gamle) og kan være ferdig utvokst allerede i 7 års alder. Den ikke-klassiske formen er vanligst og gir oftest mildere symptomer, som hos noen først diagnostiseres i voksen alder på grunn av overskudd av mannlige kjønnshormoner, menstruasjonsforstyrrelser eller i forbindelse med fertilitetsutredning.

Behandling av medfødt binyrebarksvikt (CAH) i norsk klinisk praksis

Norsk endokrinologisk forening har utarbeidet en nasjonal veileder i endokrinologi innenfor terapiområdet CAH, og det foreligger også pediatriveiledere fra Norsk barnelegeforening som omhandler terapiområdet binyrebarksvikt. Hensikten med behandlingen vil primært være rettet mot å substituere kortisol- og aldosteronmangel, for derigjennom å forhindre salt-tapende kriser og død. Dette vil også påvirke ACTH-frigjøringen og en reduksjon av denne vil normalisere nivåene av binyreandrogen, som videre vil hindre androgenisering, for tidlig vekstspurt og at pasienten går i for tidlig pubertet. Målet med behandlingen er å etterlikne den normale døgnvariasjonen i kortisol. Det er også viktig å unngå overdosering av glukokortikoider, som har en rekke uheldige og uønskede bivirkninger. Behandlingen er

livslang. Ved klassisk CAH anbefales behandling med kortisonacetat, hydrokortison eller prednisolon. Hos barn er hydrokortison eller kortisonacetat vanligvis førstevalg på grunn av kort virkningstid og lav potens (liten veksthemmende virkning). Hydrokortison er det som er brukt og anbefalt internasjonalt. Bruk av syntetiske glukokortikoider (prednisolon/prednison, deksametason) anbefales ikke hos barn i vekst, grunnet lang halveringstid (og virkningstid), men kan brukes hos ungdommer som er ferdig utvokst.

Det finnes i dag to hydrokortison-preparater på det norske markedet, Alkindi og Plenadren. De to preparatene skiller seg fra hverandre i legemiddelformulering, styrke og indikasjon/pasientpopulasjon. Plenadren er tabletter med modifisert frisetting av hydrokortison, som kan gis én gang daglig. Legemidlet har ikke markedsføringstillatelse til bruk hos barn, men brukes i norsk klinisk praksis hos ungdommer som er utvokst. Alkindi er hydrokortison som foreligger som granulater i kapsler som kan åpnes, og er en formulering som er spesielt beregnet til behandling av (små) barn.

Effektdokumentasjon

Studien som primært danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklede metodevurderingen, er fase III-studien DIUR-005. I denne studien ble Efmody sammenliknet med annen standardbehandling som gis til den aktuelle pasientpopulasjonen (CAH) (ulike typer glukokortikoider, inkl. kombinasjonsbehandling). Behandlingen i studien ble gitt i 6 måneder. Det primære effektendepunktet var endring fra baseline til 24 uker i gjennomsnittet av profilen for 24-timers standardavviksscore (SDS) for 17-hydroksyprogesteron (17-OHP). Studien oppfylte ikke kriteriet for mereffekt (klinisk superioritet) for Efmody sammenliknet med standard glukokortikoid substitusjonsbehandling for det primære effektendepunktet. Studien viste imidlertid at Efmody reduserer de høye morgen-nivåene av 17-OHP, som man ser ved bruk av standard glukokortikoid substitusjonsbehandling, og prosentandelen av pasienter med kontrollert 17-OHP om morgenen var også høyere blant pasientene som ble behandlet med Efmody sammenliknet med pasientene som fikk standardbehandling. Det ble også observert mindre variable og mer kontrollerte 17-OHP-nivåer gjennom døgnet ved bruk av Efmody sammenliknet med standardbehandling. Et tilsvarende mønster som det som ble observert for 17-OHP ble også observert for androstendion. Begge er biomarkører for sykdomskontroll. Det ble for øvrig ikke observert noen vesentlige forskjeller mellom Efmody og standard glukokortikoid substitusjonsbehandling når det gjaldt påvirkning på kroppssammensetningen (fettmasse, kroppsmasse og beinmineraltetthet).

Alvorlighet og helsetap

Medfødt binyrebarkhyperplasi (CAH) er en alvorlig sykdom. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Legemiddelverkets vurdering

Efmody er en ny kapselformulering med modifisert frisetting av hydrokortison, som er formulert for i større grad å etterlikne den fysiologiske døgnvariasjonen i kortisol (24-timers profil). Til tross for at studien ikke klarte å vise mereffekt (klinisk superioritet) for Efmody sammenliknet med standard glukokortikoid substitusjonsbehandling for det primære effektendepunktet, viste Efmody gunstige effekter på sekundære, og klinisk relevante, effektendepunkter. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener dette er forhold som kan være av stor klinisk betydning, og som gir et visst fortrinn til Efmody i forhold til dagens standard glukokortikoid substitusjonsbehandling (herunder også andre hydrokortison-preparater). Dette er imidlertid beheftet med en viss usikkerhet og ytterligere kliniske studier må til for å vise dette bedre.

Efmody er har godkjent markedsføringstillatelse (MT) til bruk hos CAH-pasienter fra 12-års alder og eldre. Efmody vil være et alternativ til Alkindi og Plenadren, tilpasset pasientens alder. Det er forskjeller mellom de aktuelle hydrokortison-preparatene når det gjelder praktisk bruk, som er direkte knyttet til forskjeller i de ulike farmasøytiske formuleringene. Det kan ikke utelukkes at det enkelte administrasjonsregimet vil kunne få betydning for valg av behandling/preparat, men dette vil i tilfelle være basert på individuelle vurderinger for den enkelte pasient.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av Efmody til behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi (CAH) hos ungdom i alderen 12 år og eldre og voksne vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHOLDSFORTEGNELSE	6
LOGG	7
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING.....	9
1.2 MEDEFØDT BINYREBARKHYPERPLASI (CAH).....	9
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	10
1.4 BEHANDLING AV BINYREBARKHYPERPLASI (CAH).....	10
1.4.1 <i>Behandling med hydrokortison (Efmody)</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Komparator</i>	12
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	16
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	16
2.1.1 <i>Studier som pågår</i>	18
2.1.2 <i>Innsendt klinisk dokumentasjon</i>	19
3 OPPSUMMERING OG DISKUSJON	28
REFERANSER.....	30

LOGG

Bestilling:	ID2021_072: Hydrokortison (Efmody) - Behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi hos ungdom ≥ 12 år og voksne
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Diurnal Europe B. V.
Preparat:	Efmody
Virkestoff:	Hydrokortison
Indikasjon:	Behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi (CAH) hos ungdom i alderen 12 år og eldre og voksne
ATC-nr:	H02AB09
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemidlet	27-05-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	04-05-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	09-09-2021
Klinikere kontaktet for første gang	03-12-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	04-11-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	28-01-2022
Saksbehandlingstid:	141 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 141 dager.
Saksutredere:	Elin H. J. Bjørnhaug
Kliniske eksperter:	Kristian Løvås Torstein Baade Rø
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i rapporten (bl.a. sammenliknende behandling, pasientgrunnlag og diverse kliniske aspekter). 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.</p>	

ORDLISTE

17-OHP	17-hydroksyprogesteron
A4	Androstendion
ACTH	Adrenokortikotropt hormon
AE	Uønskede medisinske hendelser (adverse events)
CAH	Binyrebarkhyperplasi (congenital adrenal hyperplasia)
EMA	European Medicines Agency
KI	Konfidensintervall
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
PK	Farmakokinetikk
SAE	Alvorlige uønskede medisinske hendelser (serious adverse events)

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes hydrokortison (Efmody) til behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi (CAH). Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med vurdering av effekt og sikkerhet ved bruk av Efmody i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2021_072) (1).

Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Diurnal Europe B. V. (heretter omtalt som Diurnal) og godkjent preparatomtale (2).

Diurnal har sendt inn en omfattende dokumentasjonspakke, hvor bl.a. helseøkonomiske analyser som sammenlikner Efmody med annen standardbehandling til pasienter med medfødt binyrebarkhyperplasi (CAH) var vedlagt. Dette ble gjort til tross for at Diurnal var innforstått med at en forenklet metodevurdering var bestilt. Legemiddelverket har ikke vurdert denne del av dokumentasjonen.

Efmody er en ny kapselformulering med modifisert frisetting av hydrokortison. Efmody fikk markedsføringstillatelse (MT) i Norge og EU 27.05.2021 til behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi (CAH) hos ungdom i alderen 12 år og eldre og voksne. Efmody skiller seg fra andre hydrokortisonpreparater markedsført i Norge i legemiddelformulering og indikasjon/pasientpopulasjon (til bruk både hos barn og voksne).

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av Efmody til behandling av CAH vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

1.2 MEDFØDT BINYREBARKHYPERPLASI (CAH)

CAH er en forkortelse for den engelske betegnelsen «*congenital adrenal hyperplasia*», som betyr medfødt forstørret binyrebark. På norsk kalles tilstanden medfødt binyrebarksvikt. CAH er en arvelig tilstand, og mekanismen for arvegangen er autosomt recessiv, noe som vil si at barn med tilstanden har arvet en genfeil fra hver av foreldrene (3).

CAH skyldes enzymsvikt, og symptomer og alvorlighetsgrad av CAH varierer med graden av enzymsvikt og hvilket enzym som er defekt. Den vanligste årsaken til CAH i Norge er en genfeil i CYP21A2-genet (over 95 % av tilfellene), som fører til en fullstendig eller delvis mangel på aktivitet av enzymet 21-hydroksylase i binyrebarken, såkalt 21-hydroksylasemangel (21-OHD). Dette fører til redusert eller ingen produksjon av hormonene kortisol og aldosteron, og leder til kompensatorisk oppregulert ACTH-frigjøring og økt produksjon av mannlige kjønnshormoner (androgener) (3-5).

CAH deles inn i klassiske og ikke-klassiske former, avhengig av symptomer. Klassiske former deles igjen inn i salt-tapende (70 % av tilfellene) og ikke salt-tapende (viriliserende) former (30 % av tilfellene). Ved den salt-tapende formen er enzymaktiviteten svært lav og fører til både aldosteron- og kortisolmangel. Dette kan resultere i alvorlig akutt sykdom med uttørring, dårlig allmenntilstand, lavt blodsukker og lavt blodtrykk, og gjør det nødvendig med sykehusinnleggelse for videre behandling. Hos jenter kan høy produksjon av testosteron i fosterlivet påvirke utviklingen av ytre kjønnsorganer. Det betyr at klitoris kan være forstørret, kjønnsleppene sammenvokst og noen ganger kan det være en felles åpning for urinrør og skjede. Livmor, eggstokker og øvre del av skjeden er normalt utviklet. For høy produksjon av testosteron hos jenter kan av og til gjøre det vanskelig å avgjøre barnets somatiske kjønn ved fødsel. Den ikke salt-tapende (viriliserende) formen har tilstrekkelig aldosteronproduksjon til å hindre salttap, og gir mer

gradvise symptomer med for tidlig pubertet, rask høydevekst og tidlig kjønnsbehåring i tidlig barnealder. Uten behandling kan barn med klassisk CAH gå i tidlig pubertet (rundt 2-4 år gamle) og kan være ferdig utvokst allerede i 7 års alder. Den ikke-klassiske formen er vanligst og gir oftest mildere symptomer, som hos noen først diagnostiseres i voksen alder på grunn av overskudd av mannlige kjønnshormoner, menstruasjonsforstyrrelser eller i forbindelse med fertilitetsutredning (3-5).

1.2.1 Pasientgrunnlag

CAH regnes som en sjelden sykdom. Siden 2012 har CAH vært en av diagnosene som hører inn under nyfødtscreeningen, der prøven vil vise om barnet har CAH. Målet er at nyfødtscreeningen skal oppdage alle nyfødte som har den alvorlige salt-tapende formen for CAH, slik at sykdom kan forebygges og behandling startes.

Den nøyaktige forekomsten (insidensen) i Norge er ikke kjent, men er oppgitt å være et sted mellom 1 av 15 000 til 1 av 20 000 nyfødte. Det vil si at det fødes ca. fire til seks barn årlig i Norge med CAH (3, 5, 6).

I forbindelse med den tidligere og beslektede metodevurderingen av Alkindi (7), ble det anslått at om lag 100 pasienter under 15 år ville være aktuelle for behandling med Alkindi hvert år i Norge (kun sporadisk bruk av Alkindi til pasienter i aldersgruppa 15-18 år).

I publikasjonen til Nerموen et al. fra 2010 ble det identifisert litt i overkant av 100 voksne pasienter med klassisk CAH i Norge (6).

Det estimeres av Diurnal at totalt 266 pasienter (≥ 12 år) vil kunne være aktuelle for behandling med Efmody (i det 5. budsjettåret). Klinikere som Legemiddelverket har kontaktet, mener at et sted mellom 200-300 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med Efmody hvert år i Norge.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av en ny legemiddelformulering av hydrokortison (Efmody), har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV BINYREBARKHYPERPLASI (CAH)

1.4.1 Behandling med hydrokortison (Efmody)

- *Indikasjon*
Behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi (CAH) hos ungdom i alderen 12 år og eldre og voksne.
- *Virkningsmekanisme*
Hydrokortison er et glukokortikoid, et adrenokortikalt steroid som absorberes lett fra mage-tarmkanalen. Glukokortikoider har flere virkninger i flere vev gjennom effekten til de intracellulære steroidreseptorene, og forårsaker en rekke viktige prosesser knyttet til blant annet metabolisme og stressregulering. Hydrokortison erstatter kroppseget kortisol i tilfeller der kroppen ikke er i stand til å produsere dette selv.

- *Dosering*

Anbefalte substitusjonsdoser med hydrokortison er 10-15 mg/m²/dag hos ungdom i alderen 12 år og eldre som ikke har sluttet å vokse, og 15-25 mg/dag hos ungdom som har sluttet å vokse samt hos voksne pasienter med CAH. Hos pasienter med noe gjenværende endogen kortisolproduksjon kan en lavere dose være tilstrekkelig.

Ved oppstart bør den totale daglige dosen bli fordelt på to doser, med to tredjedeler til tre fjerdedeler av dosen gitt på kvelden ved sengetid og resten gitt om morgenen. Pasienter bør deretter bli titrert i henhold til deres individuelle respons. Morgendosen bør bli tatt på tom mage minst én time før et måltid, og kveldsdosen ved sengetid minst to timer etter dagens siste måltid.

Ved kraftig fysisk og/eller mentalt stress kan det være nødvendig å øke dosen med hydrokortison, og/eller ta ekstra hydrokortisontabletter med umiddelbar frisetting, spesielt om ettermiddagen eller kvelden.

- *Bivirkninger*

I det kliniske studieprogrammet var den vanligste alvorlige bivirkningen totalt sett akutt binyrebarkinsuffisiens (4,2 % av pasientene behandlet med Efmody). Andre vanlige bivirkninger forbundet med Efmody var tretthet (11,7 %), hodepine (7,5 %), økt appetitt (5,8 %), svimmelhet (5,8 %) og vektøkning (5,8 %).

For utfyllende informasjon om hydrokortison henvises det til preparatomtalen til Efmody (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke noen nasjonale faglige retningslinjer for behandling av medfødt binyrebarksvikt (CAH) i regi av Helsedirektoratet. Norsk endokrinologisk forening har imidlertid utarbeidet en nasjonal veileder i endokrinologi innenfor terapiområdet CAH (publisert september 2021) (5). Det foreligger også pediatri-veiledere fra Norsk barnelegeforening som omhandler terapiområdet binyrebarksvikt (8).

Hensikten med behandlingen er mangefasettert, men vil primært være rettet mot å substituere kortisol- og aldosteronmangel, for derigjennom å forhindre salt-tapende kriser og død. Dette vil også påvirke ACTH-frigjøringen og en reduksjon av denne vil normalisere nivåene av binyreandrogener, som videre vil hindre androgenisering, for tidlig vekstspurt og at pasienten går i for tidlig pubertet (pubertas precox). Målet med behandlingen er å etterlikne den normale døgnavariasjonen i kortisol. Det er også viktig å unngå overdosering av glukokortikoider, som har en rekke uheldige og uønskede bivirkninger. Behandlingen er livslang.

Ved klassisk CAH anbefales følgende behandlinger (5):

- Kortisonacetat 25 (37,5) mg fordelt på 2-3 doser, ev.
- Prednisolon 3,75-5 (7,5) mg, fordelt på to doser (2/3 morgen + 1/3 kveld)
- Deksametason anbefales unntaksvis (0,25-0,5 mg), gir ofte glukokortikoide bivirkninger
- Florinef (fludrokortison) til salt-tapere, 50-200 µg daglig

Det er viktig å øke glukokortikoid-dosen ved interkurrent sykdom, operasjoner eller stress. Florinef (et mineralokortikoid) anbefales til alle med klassisk CAH, men hos mange voksne kan dosen nedjusteres. Man antar at alle former for 21-hydroksylasemangel har noen grad av aldosteron-mangel. Studier har vist bedre høydevekst hos barn som får Florinef. Det informeres også om at det gir mindre

bivirkninger å gi adekvat mineralkortikoid behandling til en salt-taper enn å øke glukokortikoid-dosen. CAH krever ofte relativt høye doser glukokortikoider og det å finne den riktige balansen mellom tilstrekkelig supprimering av androgenproduksjonen versus overdosering av glukokortikoider kan være utfordrende (5, 8).

Hos barn er hydrokortison eller kortisonacetat vanligvis førstevalg på grunn av kort virkningstid og lav potens (liten veksthemmende virkning). Hydrokortison er det som er brukt og anbefalt internasjonalt. Kortisonacetat er et såkalt prodrug, som må metaboliseres til aktivt kortison i kroppen, noe som fører til en viss usikkerhet når det gjelder dosering og tilgjengelig kortison i kroppen.

Vanlig startdose er hydrokortison 12 mg/m²/døgn eller kortisonacetat 15 mg/m²/døgn, fordelt på 3-4 doser, med høyest dose om morgenen. Vedlikeholdsdosen varierer mellom 8-15 mg/m²/døgn, avhengig av diagnosen (vanligvis høyest ved CAH). Dosering styres etter kliniske tegn på hypokortisolisme (trøtthet, hypoglykemi om morgenen, vekttap, magesmerter) eller hyperkortisolisme (typiske tegn på Cushings syndrom, som vektøkning, månefjes, blåmerker/hudblødninger, tretthet og høyt blodtrykk). Det er viktig å følge med på vekst, vekt og skjelettmodning, og å gi lavest mulig dose som gir trivsel og normal tilvekst (8).

Bruk av syntetiske glukokortikoider (prednisolon/prednison, deksametason) anbefales ikke hos barn i vekst, grunnet lang halveringstid (og virkningstid), men kan brukes hos ungdommer som er ferdig utviklet hvis man ikke kommer i mål med vanlig behandling (f.eks. prednisolon 3-5 mg/m² fordelt på 2 doser med 12 timers intervall), men viktig å være oppmerksom på at behandlingen har liten mineralkortikoid virkning og dermed krever økt dose av mineralkortikoider (8).

Plenadren er et legemiddel (tabletter) med modifisert frisetting av hydrokortison, som kan gis én gang daglig. Den godkjente indikasjonen er til behandling av binyrebarkinsuffisiens hos voksne. Legemidlet har ikke markedsføringstillatelse (MT) til bruk hos barn, men brukes i norsk klinisk praksis hos ungdommer som er utviklet. Startdosen er vanligvis 20-30 mg daglig, gitt i én dose (8).

Nylig har også et annet legemiddel som inneholder hydrokortison (Alkindi) fått MT og blitt markedsført i Norge (15.05.2019). Alkindi er hydrokortison som foreligger som granulat i kapsler som kan åpnes, og er en formulering som er spesielt beregnet til behandling av barn. Alkindi ble besluttet innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder (23.09.2019), til «*substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til <18 år)*», i henhold til markedsføringstillatelsen (9).

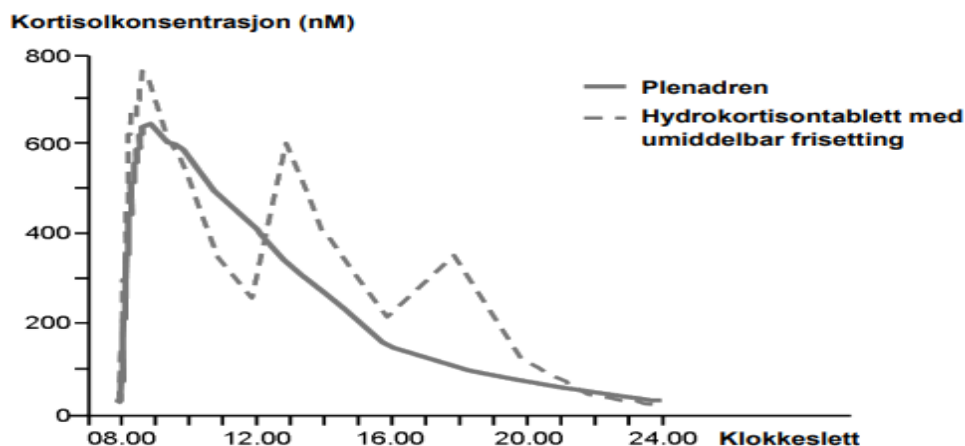
1.4.3 Komparator

Efmody er, som tidligere nevnt, en ny kapselformulering med modifisert frisetting av hydrokortison. Det finnes i dag to andre hydrokortison-preparater på det norske markedet, Alkindi og Plenadren. De to preparatene skiller seg fra hverandre i legemiddelformulering, styrke og indikasjon/pasientpopulasjon. Alkindi har en formulering som er spesielt egnet til bruk hos barn (granulat i kapsler som kan åpnes) og er indisert til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos barn i alle aldre (fra spebarn til ungdom under 18 år). Som nevnt har Alkindi vært metodevurdert og ble besluttet innført i Norge i 2019 (9).

Plenadren er indisert til behandling av binyrebarkinsuffisiens hos voksne og er formulert som tabletter, en formulering som må sies å være uegnet til bruk hos små barn (tabletter som skal svelges hele, og ikke må deles, tygges eller knuses). Preparatet ble markedsført i Norge i 2012, men har ikke vært metodevurdert.

Plenadren tabletter har også en modifisert frisetting av hydrokortison, men skiller seg fra Efmody ved at legemidlet har en helt annen farmakokinetisk profil, med anbefalt dosering én gang daglig (gitt om morgenen). Plenadren er sammenliknet mot tradisjonelle hydrokortison tabletter med umiddelbar

frisetting (gitt tre ganger daglig ved bruk av samme dose hydrokortison; 20-40 mg). Sammenliknet med tradisjonelle tabletter gitt tre ganger daglig førte tabletter med modifisert frisetting én gang daglig til økt kortisol-eksponering i de første fire timene etter inntak om morgenen, men redusert eksponering seint om ettermiddagen/kvelden og i løpet av 24-timers perioden, som illustrert av Figur 1 (10).



Figur 1: Observert gjennomsnittlig kortisolkonsentrasjon i serum ved ulike tidspunkter etter peroral administrasjon av Plenadren gitt én gang daglig og hydrokortison gitt tre ganger daglig hos pasienter med primær binyrebarkinsuffisiens (n=62) (10)

Etersom Efmody inneholder hydrokortison som den aktive komponenten, og hydrokortison er et legemiddel som har vært på markedet og brukt i norsk klinisk praksis i mange år til behandling av pasienter med CAH, mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er andre hydrokortison-preparater som er tilgjengelige på det norske markedet (Alkindi og Plenadren), tilpasset pasientens alder. Dette støttes også av kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Tabell 1 viser en oversikt over de tre hydrokortison-preparatene som har MT og/eller er markedsført i Norge.

Tabell 1: Oversikt over hydrokortison-preparater som har MT og/eller er markedsført i Norge

Legemiddel	Formulering	Styrker	Anbefalt dosering	Administrasjonsmåte	Indikasjon
Efmody	Kapsel med modifisert frisetting	5 mg 10 mg 20 mg	10-15 mg/m ² /dag hos ungdom i alderen 12 år og eldre som ikke har sluttet å vokse, 15-25 mg/dag hos ungdom som har sluttet å vokse, og hos voksne pasienter. Ved oppstart bør den totale daglige dosen bli fordelt på to doser, med 2/3 til 3/4 av dosen gitt på kvelden ved sengetid og resten gitt om morgenen. Når pasienter byttes fra konvensjonell peroral hydrokortison substitusjonsbehandling til Efmody, skal en identisk total daglig dose administreres, men dosen bør administreres i to doser med 2/3 til 3/4 av dosen gitt på kvelden ved sengetid og resten om morgenen.	Kapslene må gis peroralt. Kapslene skal ikke tygges, siden tygging av kapselen kan påvirke frisettingsprofilen. Morgendosen bør bli tatt på tom mage minst én time før et måltid, og kveldsdosen ved sengetid minst to timer etter dagens siste måltid.	Behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi (CAH) hos ungdom i alderen 12 år og eldre og voksne
Alkindi	Granulat i kapsler som åpnes	0,5 mg 1 mg 2 mg 5 mg	10-15 mg/m ² /døgn, som regel i tre eller fire oppdelte doser	Granulatet skal gis peroralt og ikke tygges. Kapselskallet skal ikke svelges, men åpnes forsiktig og granulatet helles enten direkte på barnets tunge eller på en skje som plasseres i barnets munn. Hos barn som kan spise bløt mat, kan granulatet drysses på en skje med kald eller romtemperert bløt mat (f.eks. yoghurt eller fruktpuré) og gis umiddelbart (innen 5 minutter). Umiddelbart etter administrasjon, skal en drikk som vann, melk, brystmelk eller melkeerstatning gis for å se til at alt granulatet svelges.	Substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til <18 år)

Forts. Tabell 1: Oversikt over hydrokortison-preparater som har MT og/eller er markedsført i Norge

Legemiddel	Formulering	Styrker	Anbefalt dosering	Administrasjonsmåte	Indikasjon
Plenadren	Tabletter med modifisert frisetting	5 mg 20 mg	Én gang daglig om morgenen	Tas minst 30 minutter før inntak av mat, helst i oppreist stilling og mellom 6.00 og 8.00 om morgenen. Tablettene skal svelges hele, og må ikke deles, tygges eller knuses.	Behandling av binyrebarkinsuffisiens hos voksne

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studiene som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklede metodevurderingen, er de samme studiene som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) til Efmody. EMA har vurdert at Efmody gir en nytte som overstiger risikoen ved den godkjente indikasjonen «*behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi (CAH) hos ungdom i alderen 12 år og eldre og voksne*». Efmody ble opprinnelig utviklet og søkt under handelsnavnet Chronocort (11).

Efmody fikk MT basert på en såkalt hybridsøknad, det vil si at det ikke har vært nødvendig å gjøre en fullstendig kartlegging av effekt- og sikkerhetsdata til legemidlet (hydrokortison), og denne dokumentasjonen er i all hovedsak basert på dokumentasjonen til et referansepreparat (i dette tilfellet Hydrocortone [hydrokortison] 20 mg tabletter, markedsført i Storbritannia), mens øvrig dokumentasjon som er spesifikk for Efmody (f.eks. farmasøytisk-kjemisk kvalitet, farmakokinetikk) ble dokumentert særskilt. Det ble ikke dokumentert bioekvivalens mellom de to preparatene Efmody og Hydrocortone, ettersom preparatene er svært forskjellige, både i farmasøytisk formulering og styrke (Hydrocortone er en formulering med umiddelbar frisetting av hydrokortison).

Det foreligger ikke direkte sammenliknende kliniske studier mellom Efmody og andre hydrokortison-preparater. Derimot foreligger det en studie hvor komparator er angitt som «standard glukokortikoid substitusjonsbehandling», og hvor ulike typer glukokortikoider (inkl. kombinasjonsbehandlinger) ble benyttet (DIUR-005). Diurnal har ikke levert noen indirekte sammenlikninger mellom Efmody og andre hydrokortison-preparater.

De aktuelle studiene er kort oppsummert i Tabell 2, Tabell 3 og Tabell 4, samt i kapittel 2.1.2 under.

Legemiddelverket mener at DIUR-005-studien er mest relevant for denne metodevurderingen. I denne studien ble Efmody sammenliknet med annen standardbehandling som gis til den aktuelle pasientpopulasjonen (CAH). Studien blir også omtalt som den pivotale fase III-studien i EPAR.

Når det gjelder DIUR-006-studien ble ikke denne ansett som en pivotal studie knyttet til dokumentasjonsgrunnlaget for MT-søknaden, og studien ble benyttet for å gi støttende dokumentasjon («supportive study»).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert:

Tabell 2: Oversikt over DIUR-003-studien (11)

Studie	DIUR-003; NCT01735617
Design	Åpen, pilotstudie, fase II, farmakokinetikk (PK-)studie
Populasjon	Pasienter (n=16) med kjent CAH forårsaket av 21-hydroksylasemangel (21-OHD) (klassisk CAH), basert på hormon- eller genetisk testing, og som allerede ble behandlet med hydrokortison, prednison/prednisolon eller deksametason i stabile doser i minimum 3 måneder. Alder ≥18 år
Intervensjon	Efmody 5 mg, 10 mg og 20 mg kapsler, dosert 2x daglig Startdose 30 mg/dag, opptil 50 mg/dag (individuelt titrert) Behandlingstid: 6 måneder

Komparator	Ingen kontrollarm
Primært endepunkt	Farmakokinetikk (PK)
Sekundære endepunkter	Respons på ulike sykdomsbiomarkører (17-OHP, A4, ACTH)

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov ; 17-OHP: 17-hydroksyprogesteron; A4: androstendion; ACTH: adrenokortikotrop hormon

Tabell 3: Oversikt over DIUR-005-studien (11)

Studie	DIUR-005; NCT02716818
Design	Åpen, randomisert, fase III, superioritetsstudie
Populasjon	Pasienter (n=122) med kjent CAH forårsaket av 21-hydroksylasemangel (21-OHD) (klassisk CAH), diagnostisert som barn, og med dokumentert forhøyet 17-OHP og/eller A4, og som allerede ble behandlet med hydrokortison, prednison/ prednisolon eller deksametason (eller en kombinasjon av disse) i stabile doser i minimum 6 måneder. Alder ≥ 18 år
Intervensjon	Efmody 5 mg, 10 mg og 20 mg kapsler, dosert 2x daglig Startdose basert på pasientens opprinnelige glukokortikoid dose (maksimum startdose 30 mg/dag), individuelt titrert (blindet dosetitrering) Behandlingstid: 6 måneder
Komparator	Standard glukokortikoid substitusjonsbehandling, i henhold til vanlig/etablert klinisk praksis, og den samme som pasienten mottok forut for inklusjon i studien, individuelt titrert (blindet dosetitrering). Kontrollarmen inndeles i tre ulike strata: <ul style="list-style-type: none"> - Hydrokortison alene - Prednison/prednisolon alene eller i kombinasjon med hydrokortison - Deksametason alene eller i kombinasjon med annet glukokortikoid Startdose: samme som pasienten mottok forut for inklusjon i studien
Primært endepunkt	Endring fra baseline til 24 uker i gjennomsnittet av profilen for 24-timers standardavviksscore (SDS) for 17-OHP
Sekundære endepunkter	Endring fra baseline til 24 uker i gjennomsnittet av profilen for 24-timers standardavviksscore (SDS) for A4 Påvirkning på 17-OHP og A4 presentert på ulike måter/ved ulike tidspunkter Påvirkning på kroppssammensetningen (f.eks. endring i fettmasse)

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov ; 17-OHP: 17-hydroksyprogesteron; A4: androstendion; ACTH: adrenokortikotrop hormone

Tabell 4: Oversikt over DIUR-006-studien (11)

Studie	DIUR-006; NCT03062280
Design	Åpen, fase III, forlengelsesstudie
Populasjon	Pasienter (n=92) med kjent CAH forårsaket av 21-hydroksylasemangel (21-OHD) (klassisk CAH), som tidligere har deltatt i studiene DIUR-003 og DIUR-005, nevnt over Alder ≥ 18 år
Intervensjon	Efmody 5 mg, 10 mg og 20 mg kapsler, dosert 2x daglig Startdose avhengig av hvilken behandling pasienten fikk i den foregående hovedstudien; enten samme Efmody-dose som i hovedstudien, eller basert på pasientens opprinnelige glukokortikoid dose dersom pasienten fikk dette i hovedstudien, individuelt titrert hvis nødvendig Behandlingstid: 5,5 år
Komparator	Ingen kontrollarm
Primært endepunkt	Sikkerhet og tolerabilitet (bivirkninger)
Sekundære endepunkter	Langtidseffekt evaluert ved en rekke parametere (f.eks. total daglig dose hydrokortison benyttet og behov for doseendringer, påvirkning på 17-OHP, A4, testosteron, beinomsetningsmarkører, fastende insulin, blodglukose, HbA1c nivåer, påvirkning på kroppssammensetningen, livskvalitet)

*ClinicalTrials.gov Identifiser www.clinicaltrials.gov ; 17-OHP: 17-hydroksyprogesteron; A4: androstendion; ACTH: adrenokortikotrop hormone

2.1.1 Studier som pågår

Studien DIUR-006 er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata, men er lukket for nye deltakere. Estimert tidspunkt for studieavslutning er angitt til mars 2022 (ifølge nettstedet ClinicalTrials.gov).

Den pågående studien vil bidra med langtidsdata (sikkerhet og effekt) for behandling med Efmody, men antas likevel å ikke ha vesentlig betydning for denne oppsummeringen. Den vil heller ikke endre den aktuelle pasientpopulasjonen for behandling med Efmody.

For ytterligere opplysninger om den pågående studien, samt avsluttede studier med Efmody, henvises det til nettstedet ClinicalTrials.gov.

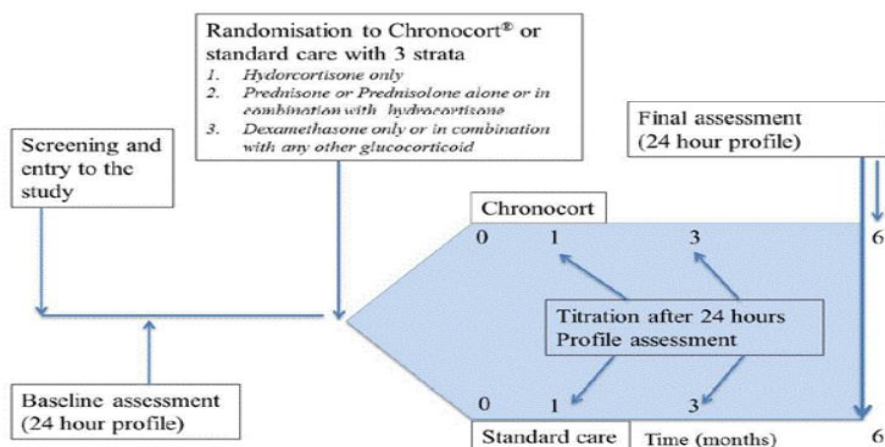
2.1.2 Innsendt klinisk dokumentasjon

2.1.2.1 Klinisk effekt

Studie DIUR-005

Effekt og sikkerhet av Efmody i behandling av pasienter med CAH forårsaket av 21-hydroksylasemangel (21-OHD) (klassisk CAH) ble evaluert i en internasjonal, multisenter, åpen, randomisert, aktiv kontrollert (standardbehandling), superioritetsstudie med 122 voksne pasienter (kvinner og menn ≥ 18 år). Pasientene som ble inkludert i studien fikk allerede behandling med hydrokortison, prednison, prednisolon eller deksametason, eller en kombinasjon av disse, i stabile doser i minimum 6 måneder forut for inklusjon i studien. Pasientene ble randomisert (1:1) til enten Efmody (n=61) eller til fortsatt behandling med sin opprinnelig igangsatte behandling (kontrollarm) (n=61). Randomiseringen ble stratifisert ut fra tidligere behandling som pasienten fikk (hydrokortison alene; prednison/prednisolon alene eller i kombinasjon med hydrokortison; deksametason alene eller i kombinasjon med andre glukokortikoider). Behandlingen i studien ble gitt i 6 måneder. Doseringen kunne justeres underveis i studien i begge behandlingsarmer ved definerte tidspunkter (uke 4 og uke 12) og var basert på 24-timers måling (ved en rekke måletidspunkter gjennom døgnet) av hormonene 17-hydroksyprogesteron (17-OHP) og androstendion (A4), samt ut fra individuelle behov (basert på kliniske symptomer, kartlagt ved en adrenal insuffisiens sjekkliste), og dette ble vurdert av leger som var blindet overfor hvilken behandlingsgruppe den enkelte pasient tilhørte. Det bemerkes at et slikt dosejusteringsregime, basert på 24-timers målinger, ikke er vanlig i norsk klinisk praksis, med unntak av hos barn og ungdom (viktig å ikke overdosere pga. påvirkning på vekst og utvikling). I klinisk praksis er det vanligere å basere seg på begrensede måletidspunkter (f.eks. om morgen for å veilede kveldsdosen, og om ettermiddagen for å veilede morgendosen), samt at det kliniske bildet hos pasienten i vesentlig grad blir vektlagt. Dosejusteringsregimet i studien anses derfor som et noe aggressivt titreringsregime, som i stor grad har hatt som mål å få pasientene raskt innenfor referansenivåene for 17-OHP og A4 i forbindelse med studien.

Etter avsluttet behandling i studien kunne pasientene enten gå tilbake til den opprinnelige behandlingen de hadde fått forut for deltakelse i studien, eller fortsette i en åpen forlengelsesstudie (DIUR-006) hvor alle pasientene ble behandlet med Efmody. Studiedesign er skematisk framstilt i Figur 2.



Figur 2: Studiedesign i DIUR-005-studien. OBS: Efmody ble opprinnelig utviklet og søkt under handelsnavnet Chronocort (11)

Det primære effektendepunktet var endring fra baseline til 24 uker i gjennomsnittet av profilen for 24-timers standardavviksscore (SDS) for 17-hydroksyprogesteron (17-OHP). Studien inkluderte en rekke sekundære effektendepunkter, herunder endring fra baseline til 24 uker i gjennomsnittet av profilen for 24-timers standardavviksscore (SDS) for androstendion (A4), påvirkning på 17-OHP og A4 presentert på ulike måter/ved ulike tidspunkter, samt påvirkning på kroppssammensetningen (f.eks. endring i fettmasse). Både 17-OHP og A4 er biomarkører som gir informasjon om behandlingsrespons i aktuell pasientpopulasjon (CAH).

Studien oppfylte ikke kriteriet for mereffekt (klinisk superioritet) for Efmody sammenliknet med standard glukokortikoid substitusjonsbehandling for det primære effektendepunktet, som vist i Tabell 5.

Tabell 5: Endring fra baseline til 24 uker i primært effektendepunkt for 17-OHP ved bruk av ANCOVA-modell i DIUR-005-studien – prespesifisert analyse. OBS: Efmody ble opprinnelig utviklet og søkt under handelsnavnet Chronocort (11)

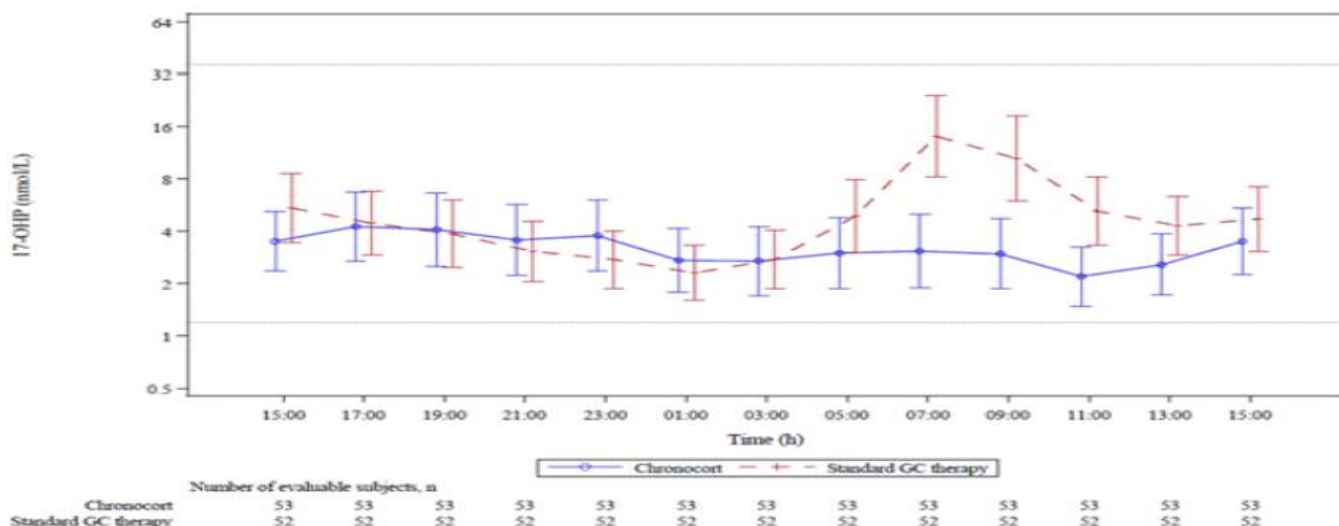
Group	N	Unadjusted mean (SD) change from baseline ¹	LS mean change from baseline ¹	Comparison between groups		
				Difference in LS means ²	95% CI	2-sided p-value
Chronocort	53	-0.403 (0.8499)	-0.446	-0.069	(-0.299, 0.161)	0.5521
Standard GC therapy	52	-0.172 (0.7776)	-0.376			

The primary efficacy variable was the natural logarithm of the mean of the 24-hour SDS for the natural logarithm of 17-OHP. Lower values indicated better hormonal control. The mean of the 24-hour SDS profile for each visit was the arithmetic mean of all the SDSs with the first and last (13th) weighted one half relative to the intermediate SDSs. For each of the 13 log-transformed 17-OHP values at each visit, an SDS was calculated by counting the number of SDs that were above or below the mean of the log-transformed range.

¹ A negative value indicates better hormonal control versus baseline.

² A difference in LS means <0 favours Chronocort.

17-OHP SDS var lavere i Efmody-kohorten enn i kohorten med standardbehandling etter 4 og 12 uker. Etter 24 uker (6 måneder) var 17-OHP SDS lavere i morgenperioden (kl. 07.00-15.00), men ikke om kvelden eller natten. Figur 3 er en grafisk framstilling av 24-timers profilen for geometrisk gjennomsnitt for 17-OHP-nivåer etter 24 ukers behandling.

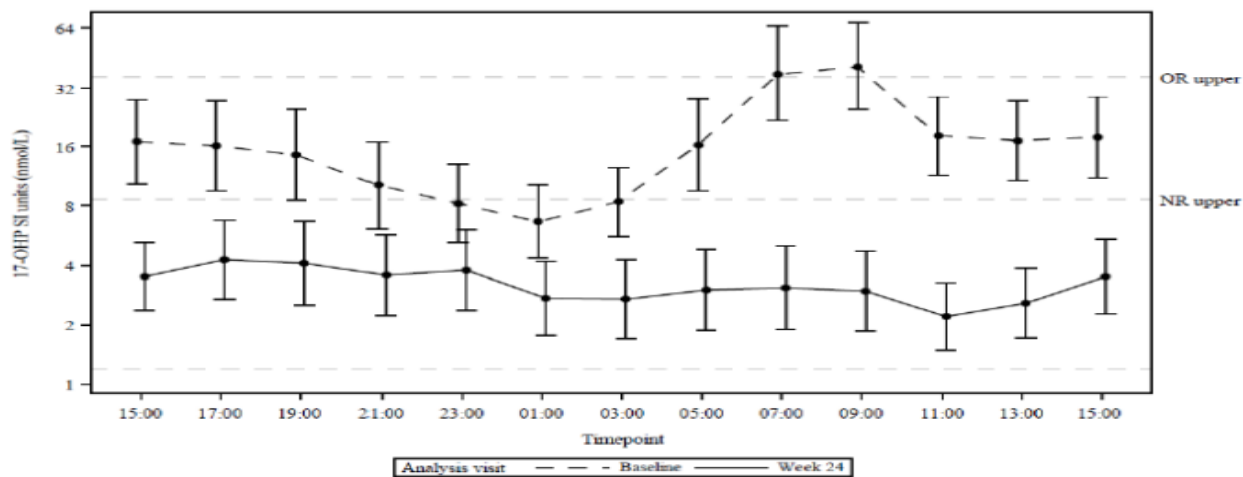


Y axis is presented on a logarithmic scale. The grey horizontal lines show the optimal range.

Figur 3: 24-timers profilen for geometrisk gjennomsnitt \pm 95 % KI for 17-OHP (nmol/l) etter 24 ukers behandling for de to behandlingsgruppene i DIUR-005-studien. OBS: Efmody ble opprinnelig utviklet og søkt under handelsnavnet Chronocort (11)

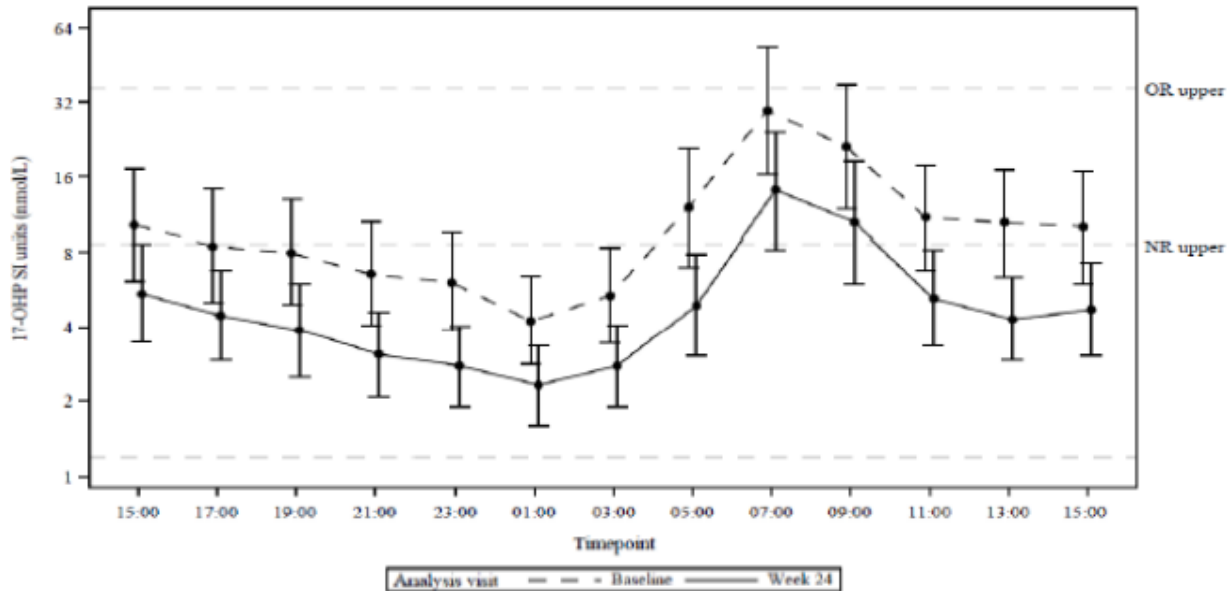
Prosentandelen av pasienter med kontrollert 17-OHP (<36 nmol/l) kl. 09.00 om morgenen var 50 % ved baseline, og etter 24 ukers behandling 91 % i Efmody-kohorten og 71 % i kohorten med standardbehandling.

Det ble også gjort en post-hoc-analyse som belyser hvordan amplituden i svingninger for 17-OHP nivåer over 24 timer endret seg fra baseline til etter 24 ukers behandling for henholdsvis Efmody-kohorten og kohorten med standardbehandling. Analysen viser større reduksjon i svingninger for Efmody-kohorten sammenliknet med kohorten med standardbehandling, som vist i Figur 4 og Figur 5 under. Dette innebærer mindre variable og mer kontrollerte 17-OHP-nivåer hos pasientene i Efmody-kohorten.



The dashed horizontal lines represent the optimal and reference (normal) ranges. For the reference range, the widest range is displayed for males and females.

Figur 4: 24-timers profilen for geometrisk gjennomsnitt \pm 95 % KI for 17-OHP (nmol/l) ved baseline (stiplet linje) og uke 24 (heltrukket linje) for Efmody-kohorten i DIUR-005-studien (11)



The dashed horizontal lines represent the optimal and reference (normal) ranges.

Figur 5: 24-timers profilen for geometrisk gjennomsnitt \pm 95 % KI for 17-OHP (nmol/l) ved baseline (stiplet linje) og uke 24 (heltrukket linje) for kohorten med standardbehandling i DIUR-005-studien (11)

Et av de sekundære effektendepunktene var, som tidligere nevnt, endring fra baseline til 24 uker i gjennomsnittet av profilen for 24-timers standardavviksscore (SDS) for androstendion (A4). Det ble ikke observert noen vesentlig forskjell etter 24-ukers behandling mellom de to behandlingsarmene i studien, som vist i Tabell 6.

Tabell 6: Endring fra baseline til 24 uker i sekundært effektendepunkt for A4 ved bruk av ANCOVA-modell i DIUR-005-studien – prespesifisert analyse. OBS: Efmody ble opprinnelig utviklet og søkt under handelsnavnet Chronocort (11)

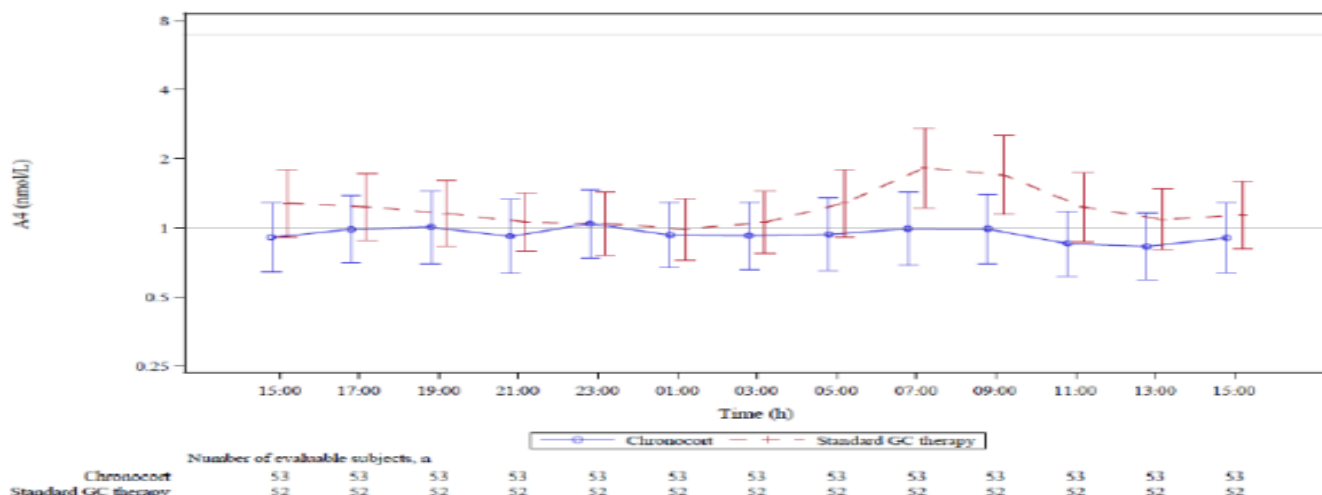
Group	N	Comparison between groups				2-sided p-value
		Unadjusted mean (SD) change from baseline ¹	LS mean change from baseline ¹	Difference in LS means ²	95% CI	
Chronocort	53	0.113 (0.9221)	0.122	0.047	(-0.234, 0.329)	0.7405
Standard GC therapy	52	-0.041 (0.7731)	0.075			

The primary efficacy variable was the natural logarithm of the mean of the 24-hour SDS for the natural logarithm of A4. Lower values indicated better hormonal control. The mean of the 24-hour SDS profile for each visit was the arithmetic mean of all the SDSs with the first and last (13th) weighted one half relative to the intermediate SDSs. For each of the 13 log-transformed A4 values at each visit, an SDS was calculated by counting the number of SDs that were above or below the mean of the log-transformed range.

¹ A negative value indicates better hormonal control versus baseline.

² A difference in LS means <0 favours Chronocort.

Figur 6 er en grafisk framstilling av 24-timers profilen for geometrisk gjennomsnitt for A4-nivåer etter 24 ukers behandling. Et tilsvarende mønster som det som ble observert for 17-OHP ble også observert for A4. Dette indikerer at Efmody gir en flatere profil med mer stabile og konsistente A4-nivåer gjennom 24-timers perioden, mens kohorten som ble behandlet med standardbehandling fikk økning i A4-nivåene over natten og i timene før deres første/neste morgendose. Det er imidlertid verdt å merke seg at for Efmody-kohorten var geometrisk gjennomsnitt for A4-nivåer lavere enn anbefalt (dvs. lå under den nedre referansegrensen) ved de fleste måletidspunktene.



Y axis is presented on a logarithmic scale.

The horizontal grey lines show the maximum reference range (across males and females).

A4=androstenedione; CI=confidence interval; EES=efficacy evaluable analysis set; GC=glucocorticoid

Figur 6: 24-timers profilen for geometrisk gjennomsnitt ± 95 % KI for A4 (nmol/l) etter 24 ukers behandling for de to behandlingsgruppene i DIUR-005-studien. OBS: Efmody ble opprinnelig utviklet og søkt under handelsnavnet Chronocort (11)

Et annet av de sekundære effektendepunktene var påvirkning på kroppssammensetningen (fettmasse, kroppsmasse og beinmineraltetthet) (målt ved DEXA-scan). Det ble ikke observert noen vesentlige forskjeller etter 24-ukers behandling mellom de to behandlingsarmene i studien, som vist i Tabell 7.

Tabell 7: Gjennomsnittlige endringer i kroppssammensetning (DEXA-scan) fra baseline til 24 uker i DIUR-005-studien. OBS: Efmody ble opprinnelig utviklet og søkt under handelsnavnet Chronocort (11)

Group	N	Comparison between groups			
		Unadjusted mean (SD) change from baseline	LS mean change from baseline	Difference in LS means	2-sided p-value
Total Fat Mass (kg)					
Chronocort	43	-0.575 (3.2744)	-0.413	-0.960	0.1560
Standard GC therapy	39	0.445 (2.4660)	0.547		
Total Lean Mass (kg)					
Chronocort	43	0.640 (2.3304)	0.660	0.425	0.3392
Standard GC therapy	39	0.234 (1.3689)	0.235		
Bone Mineral Density (g/cm²)					
Chronocort	35	-0.001 (0.0250)	-0.010	0.009	0.2614
Standard GC therapy	36	-0.008 (0.0399)	-0.019		

An ANCOVA model was based on the change from baseline of the parameter (total fat mass, total lean mass or bone mineral density) of DEXA as the dependent variable, treatment group and pre-baseline therapy as fixed effects and the baseline of the parameter (total fat mass, total lean mass or bone mineral density) of DEXA as the covariate. A difference in LS means <0 favours Chronocort. CI=confidence interval; DEXA=dual energy X-ray absorptiometry; EES=efficacy evaluable analysis set; GC=glucocorticoid; LS=least squares; SD=standard deviation.

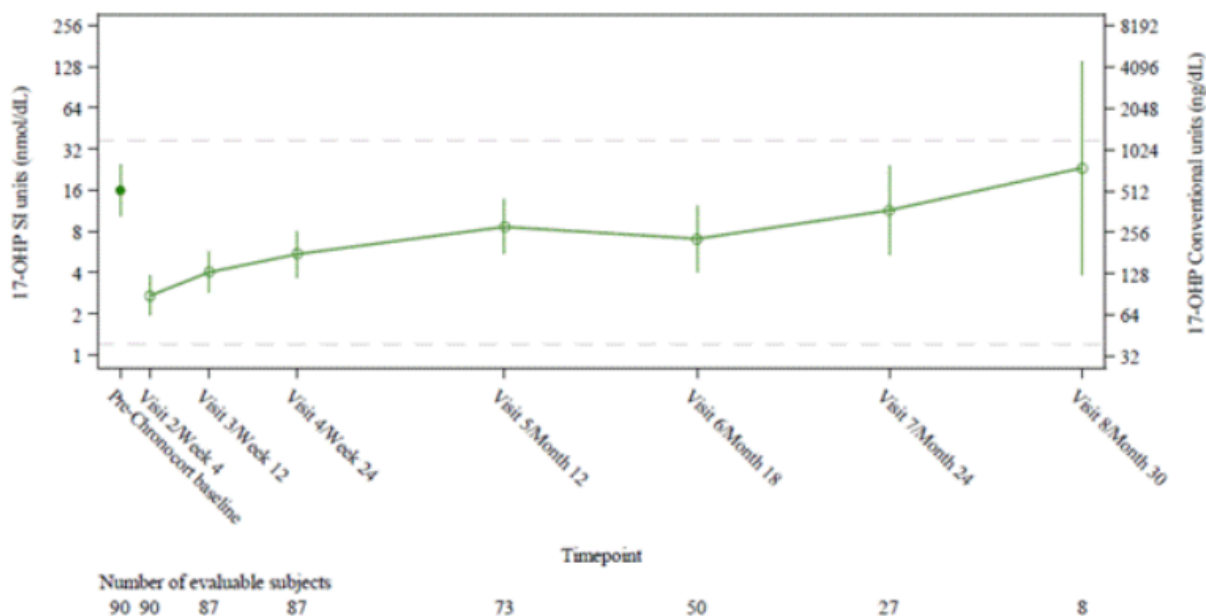
Det foreligger ingen kliniske data (effekt og sikkerhet) av Efmody hos barn som er yngre enn 12 år eller hos ungdom i alderen 12-18 år. Det ble utviklet en populasjonsbasert farmakokinetisk modell (PBPK) for Efmody, basert på data fra voksne forsøkspersoner, og ut fra denne ble PK-data for pasienter i aldersgruppa 12-18 år beregnet. Simuleringer indikerte at dosering av Efmody basert på enten kroppsvekt (mg/kg) eller kroppsoverflate (mg/m²) ville resultere i en tilsvarende farmakokinetisk kortison-profil som hos voksne individer. Dette, i tillegg til at doseringen titreres individuelt ut fra respons (androgen kontroll), gjorde at en ekstrapolering av de kliniske data fra voksne til ungdom fra 12 år og eldre ble akseptert i forbindelse med utstedelse av MT (11).

Studie DIUR-006

Dette er en åpen, forlengelsesstudie der pasienter med CAH, som tidligere hadde deltatt i og fullført studiene DIUR-003 og DIUR-005, ble inkludert (n=92). I studien får alle pasientene behandling med Efmody (ingen kontrollarm). Primært utfallsmål er sikkerhet og tolerabilitet (bivirkninger). Sekundært blir også langtidseffekt evaluert. Studien pågår fortsatt, men ble benyttet til å gi støttende dokumentasjon i forbindelse med søknad om MT.

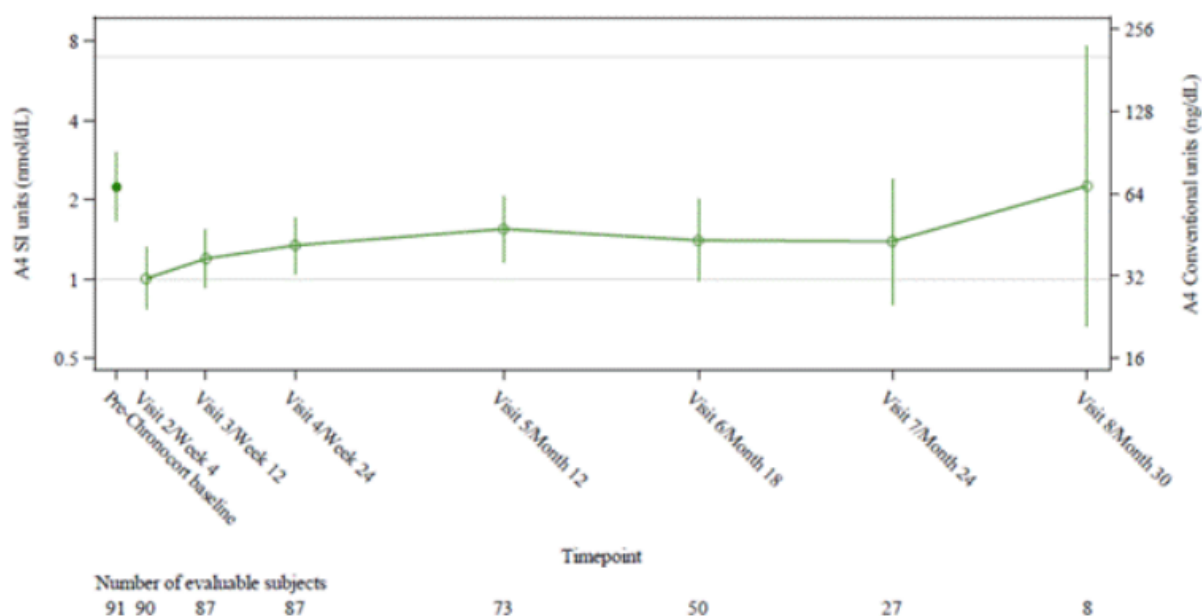
I interimanalysen (18 måneders data) ble det ble observert en reduksjon i median total daglig dose Efmody, fra 30 mg i perioden fra baseline til uke 4 i studien (dvs. før første dosetitreringsperiode) til 20 mg i perioden fra 12 til 18 måneder i studien, under samtidig androgen kontroll. En reduksjon i median total daglig dose Efmody på 10 mg over de første 18 behandlingsmånedene i studien ble vurdert som en klinisk betydningsfull steroid-sparende effekt hos pasientene (11).

Figur 7 viser hvordan behandlingen med Efmody påvirker 17-OHP-nivåene (målt kl. 09.00 om morgenen) ved ulike tidspunkter gjennom studieperioden, mens Figur 8 viser tilsvarende for A4-nivåene. Begge er biomarkører for sykdomskontroll.



Y-axis is presented on a logarithmic scale. Dotted horizontal lines denote the optimal range. Note reduced participant numbers at Months 24 and 30.

Figur 7: Geometrisk gjennomsnitt \pm 95 % KI over tid for 17-OHP målt kl. 09:00 i DIUR-006 (interimanalyse) (11)



Y-axis is presented on a logarithmic scale. The horizontal grey lines show the maximum reference range (across males and females). Note reduced participant numbers at Months 24 and 30.

Figur 8: Geometrisk gjennomsnitt \pm 95 % KI over tid for A4 målt kl. 09:00 i DIUR-006 (interimsanalyse) (11)

2.1.2.2 Bivirkninger

Sikkerheten til Efmody er i all hovedsak basert på sammenslåtte data fra studiene DIUR-003, DIUR-005 og DIUR-006 («sammenslått pasientpopulasjon», n=120), som alle inkluderte pasienter med CAH. Den totale sikkerhetspopulasjonen består av 138 personer (inkl. friske frivillige forsøkspersoner fra enkeltdosestudier). Studien DIUR-006 bidrar med sikkerhetsdata utover 6 måneders behandlingstid (interimsdata) (n=91), og hvor gjennomsnittlig total behandlingsvarighet var 580,8 dager (ca. 19 måneder), med en spredning på 62-985 dager ved (interims)analysetidspunktet. Blant pasientene som kom fra DIUR-005-studien og allerede mottok Efmody i den studien, var den gjennomsnittlige behandlingstiden 685,1 dager (ca. 1 år og 11 måneder), med en spredning på 85-1147 dager. Oppfølgingen av pasienter behandlet med Efmody anses som svært begrenset, og antallet pasienter med data utover 18 måneder er beskjedent. Videre var alle studiene åpne studier, noe som er en ulempe ettersom det ikke kan utelukkes at dette kan bidra til bias i rapporteringen av uønskede medisinske hendelser (AE) (11).

Totalt 211 behandlingsrelaterte AE (bivirkninger) ble rapportert hos 68 pasienter (56,7 %) som mottok Efmody. Generelt var det liten forskjell mellom forekomsten av bivirkninger rapportert for Efmody versus annen standard glukokortikoid-behandling, men med noen unntak (f.eks. hodepine, økt appetitt, vektøkning (inkludert unormal vektøkning), redusert appetitt og kvalme). Tabell 8 viser en oversikt over behandlingsrelaterte AE som forekom hos minst 2,5 % av pasientene i den sammenslåtte pasientpopulasjonen.

Tabell 8: Oversikt over de mest vanlig forekommende bivirkningene i den sammenslått pasientpopulasjon fra studiene DIUR-003, DIUR-005 og DIUR-006 (11)

	Efmody N=120	Standard GC Therapy N=61
Preferred Term	Number of events/number of patients (% of patients)	
Total with related TEAEs	211/68 (56.7)	39/11 (18.0)
Therapeutic response unexpected	44/26 (21.7)	1/1 (1.6)
Fatigue	18/14 (11.7)	5/5 (8.2)
Headache	10/9 (7.5)	1/1 (1.6)
Increased appetite	8/7 (5.8)	2/2 (3.3)
Dizziness	8/7 (5.8)	1/1 (1.6)
Weight increased	7/7 (5.8)	1/1 (1.6)
Insomnia	4/4 (3.3)	4/4 (6.6)
Decreased appetite	6/6 (5.0)	0
Nausea	7/5 (4.2)	1/1 (1.6)
Asthenia	7/5 (4.2)	1/1 (1.6)
Renin increased	3/3 (2.5)	2/2 (3.3)
Abnormal weight gain	4/4 (3.3)	0
Carpal tunnel syndrome	5/4 (3.3)	0
Paraesthesia	4/4 (3.3)	0
Impaired fasting glucose	3/3 (2.5)	1/1 (1.6)
Sleep disorder	2/2 (1.7)	2/2 (3.3)
Abdominal pain upper	5/3 (2.5)	0
Abnormal dreams	4/3 (2.5)	0
Acne	3/3 (2.5)	0
Agitation	0	3/2 (3.3)

CAH=congenital adrenal hyperplasia; GC=glucocorticoid; All patients are only counted once with the worst relationship. 2 AEs in DIUR 003 Part B had no causality assigned.

Til tross for at de kliniske studiene gir noe begrenset informasjon om bivirkningene knyttet til behandling med Efmody, er det viktig å huske at virkestoffet i Efmody (hydrokortison) er et legemiddel som har vært på markedet og brukt i norsk klinisk praksis i årevis. Det må derfor antas at sikkerhetsprofilen til hydrokortison både er etablert og velkjent. Det ble heller ikke oppdaget noen nye eller tidligere ukjente sikkerhetsmessige bekymringer knyttet til behandling med Efmody i de gjennomførte kliniske studiene.

Informasjon i gjeldende preparatomtale forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til Efmody (2). En kort sammenfatning kan også finnes under kapittel 1.4.1.

3 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Hydrokortison er et legemiddel som har vært på markedet og brukt i norsk klinisk praksis i mange år til behandling av pasienter med CAH. Det må derfor antas at effekt- og sikkerhetsprofilen til hydrokortison er etablert og velkjent. Det finnes i dag to hydrokortison-preparater på det norske markedet, Alkindi og Plenadren, og de to skiller seg fra hverandre i legemiddelformulering, styrke og indikasjon/pasientpopulasjon. Alkindi har en formulering som er spesielt egnet til bruk hos små barn (granulat i kapsler som kan åpnes), og har en formulering med umiddelbar frisetting av hydrokortison. Den doseres flere ganger daglig (tre eller fire oppdelte doser) for å opprettholde ønsket og stabile kortisol- og binyreandrogen-nivåer. Plenadren derimot er formulert som tablett med modifisert frisetting av hydrokortison, som kan gis én gang daglig. Den gir økt kortisol-eksponering i de første timene etter inntak om morgenen, men redusert eksponering seint om ettermiddagen/kvelden (se Figur 1). Tablettformuleringen er uegnet til bruk hos små barn (tabletter som skal svelges hele, og ikke må deles, tygges eller knuses). Plenadren har ikke MT til bruk hos barn, men brukes i norsk klinisk praksis hos ungdommer som er utvokst (8). Kliniske eksperter som Legemiddelverket var i kontakt med i forbindelse med den tidligere metodevurderingen av Alkindi (7), mente at Alkindi var mest aktuell for de yngste pasientene og bare unntaksvis ville bli benyttet hos pasienter over 15 år. Fra 12-års alder anslo kliniske eksperter at kun 10 % av pasientene aktuelle for behandling ville benytte Alkindi.

Efmody på sin side er en ny kapselformulering med modifisert frisetting av hydrokortison, som er formulert for i større grad å etterlikne den fysiologiske døgnvariasjonen i kortisol (24-timers profil). Efmody er godkjent til bruk hos CAH-pasienter fra 12-års alder og eldre. Efmody vil være et alternativ til Alkindi og Plenadren, tilpasset pasientens alder.

Det foreligger ikke direkte sammenliknende kliniske studier mellom Efmody og andre hydrokortison-preparater, men det foreligger en studie som sammenlikner Efmody med standard glukokortikoid substitusjonsbehandling, og hvor ulike typer glukokortikoider (inkl. kombinasjonsbehandlinger) ble benyttet. Studien klarte ikke å vise mereffekt (klinisk superioritet) for Efmody sammenliknet med standard glukokortikoid substitusjonsbehandling. Studien viste imidlertid at Efmody reduserer de høye morgen-nivåene av 17-hydroksyprogesteron (17-OHP), som man ser ved bruk av standard glukokortikoid substitusjonsbehandling, og prosentandelen av pasienter med kontrollert 17-OHP om morgenen var også høyere blant pasientene som ble behandlet med Efmody sammenliknet med pasientene som fikk standardbehandling. Det ble også observert mindre variable og mer kontrollerte 17-OHP-nivåer gjennom døgnet ved bruk av Efmody sammenliknet med standardbehandling. Et tilsvarende mønster som det som ble observert for 17-OHP ble også observert for androstendion (A4). Begge er biomarkører for sykdomskontroll. Videre ble det ikke observert noen vesentlige forskjeller mellom Efmody og standard glukokortikoid substitusjonsbehandling når det gjaldt påvirkning på kroppssammensetningen (fettmasse, kroppsmasse og beinmineralitet). Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener dette er forhold som kan være av stor klinisk betydning, og som gir et visst fortrinn til Efmody i forhold til dagens standard glukokortikoid substitusjonsbehandlinger (herunder også andre hydrokortison-preparater). Dette er imidlertid beheftet med en viss usikkerhet og ytterligere kliniske studier må til for å vise dette bedre.

Videre kan foreløpige langtidsdata tyde på at androgen hormonkontroll kan opprettholdes samtidig som videre dosereduksjon (total daglig dose) er mulig. Langtidsbehandling med glukokortikoider innebærer betydelig risiko for uønskede bivirkninger og en eventuell glukokortikoidsparende effekt ved bruk av Efmody vil i tilfelle være gunstig klinisk.

Det er forskjeller mellom de aktuelle hydrokortison-preparatene når det gjelder praktisk bruk, som er direkte knyttet til forskjeller i de ulike farmasøytiske formuleringene:

- Efmody administreres to ganger daglig (morgen og kveld), med den høyeste dosen (2/3 til 3/4 av dosen) gitt på kvelden ved sengetid og resten om morgenen. Til tross for dosering kun to ganger daglig, vurderes den praktiske gjennomføringen som noe utfordrende, da det anbefales at morgendosen bør bli tatt på tom mage minst én time før et måltid, og kveldsdosen ved sengetid minst to timer etter dagens siste måltid. Dette kan være begrensende for enkelte pasienter i en slik grad at de vil foretrekke et annet preparat med en annen formulering, og vil dermed være en ulempe for Efmody.
- Plenadren har et noe enklere doseringsregime og tas én gang daglig om morgenen (normal vedlikeholdsdose). Pasienter skal anvises til å ta Plenadren peroralt med et glass vann når de våkner, minst 30 minutter før inntak av mat, helst i oppreist stilling og mellom 6.00 og 8.00 om morgenen. Hvis mer enn én daglig administrasjon er nødvendig, skal morgendosen tas som anvist. Ytterligere doser tatt senere på dagen kan tas med eller uten mat.
- Alkindi doseres flere ganger daglig, som regel deles døgndosen i tre eller fire oppdelte doser. Kapselskallet skal ikke svelges, men åpnes forsiktig og granulatet helles enten direkte på barnets tunge eller på en skje som plasseres i barnets munn. Hos barn som kan spise bløt mat, kan granulatet drysses på en skje med kald eller romtemperert bløt mat (f.eks. yoghurt eller fruktpuré) og gis umiddelbart. Deretter skal det inntas drikke (f.eks. vann, melk e.l.) for å se til at alt granulatet svelges.

Det kan ikke utelukkes at det enkelte administrasjonsregimet vil kunne få betydning for valg av behandling/preparat, men dette vil i tilfelle være basert på individuelle vurderinger for den enkelte pasient. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at dette vil kunne være av betydning for hvilke valg som gjøres i norsk klinisk praksis.

Statens legemiddelverk, 28-01-2022

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug
Saksutreder

REFERANSER

1. Bestillerforum RHF. Møteprotokoll - Bestillerforum for nye metoder 31. mai 2021 (Sak 115-21) 2021 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Protokoll_Bestillerforum%20for%20nye%20metoder%2031.%20mai%202021.pdf].
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Efmody (hydrokortison) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/efmody-epar-product-information_no.pdf].
3. Senter for sjeldne diagnoser (Oslo universitetssykehus). Medfødt binyrebarksvikt (CAH) [updated September 2021. Available from: [https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Medf%C3%B8dt%20binyrebarksvikt%20\(CAH\)/8674](https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Medf%C3%B8dt%20binyrebarksvikt%20(CAH)/8674)].
4. Norsk legemiddelhandbok. T3.5.2.3: Medfødt binyrebarkhyperplasi [updated 12.10.2021. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T3.5.2.3/Medf%C3%B8dt_binyrebarkhyperplasi].
5. Norsk endokrinologisk forening (Den norske legeförening). Nasjonal veileder i endokrinologi: Kongenital adrenal hyperplasi (CAH) [updated 28.09.2021. Available from: <https://www.endokrinologi.no/index.php?action=showtopic&topic=3ixQphZW>].
6. Nermoen I, Husebye ES, Svartberg J, Lovas K. Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway. Eur J Endocrinol. 2010;163(3):453-9.
7. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta: ID2019_017 Alkindi til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til < 18 år) - Vurdering av innsendt dokumentasjon. 2019 22.05.2019.
8. Norsk barnelegeforening. Pediatriveiledere: 2.12 Binyrebarksvikt 2017 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5964&key=144417>].
9. Nye metoder. Hydrokortison (Alkindi): Substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom 2019 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/hydrokortison-alkindi>].
10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Plenadren (hydrokortison) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plenadren-epar-product-information_no.pdf].
11. European Medicines Agency. Assessment report: Efmody (hydrocortisone). 2021 25.03.2021. Contract No.: Procedure No. EMEA/H/C/005105/0000.