

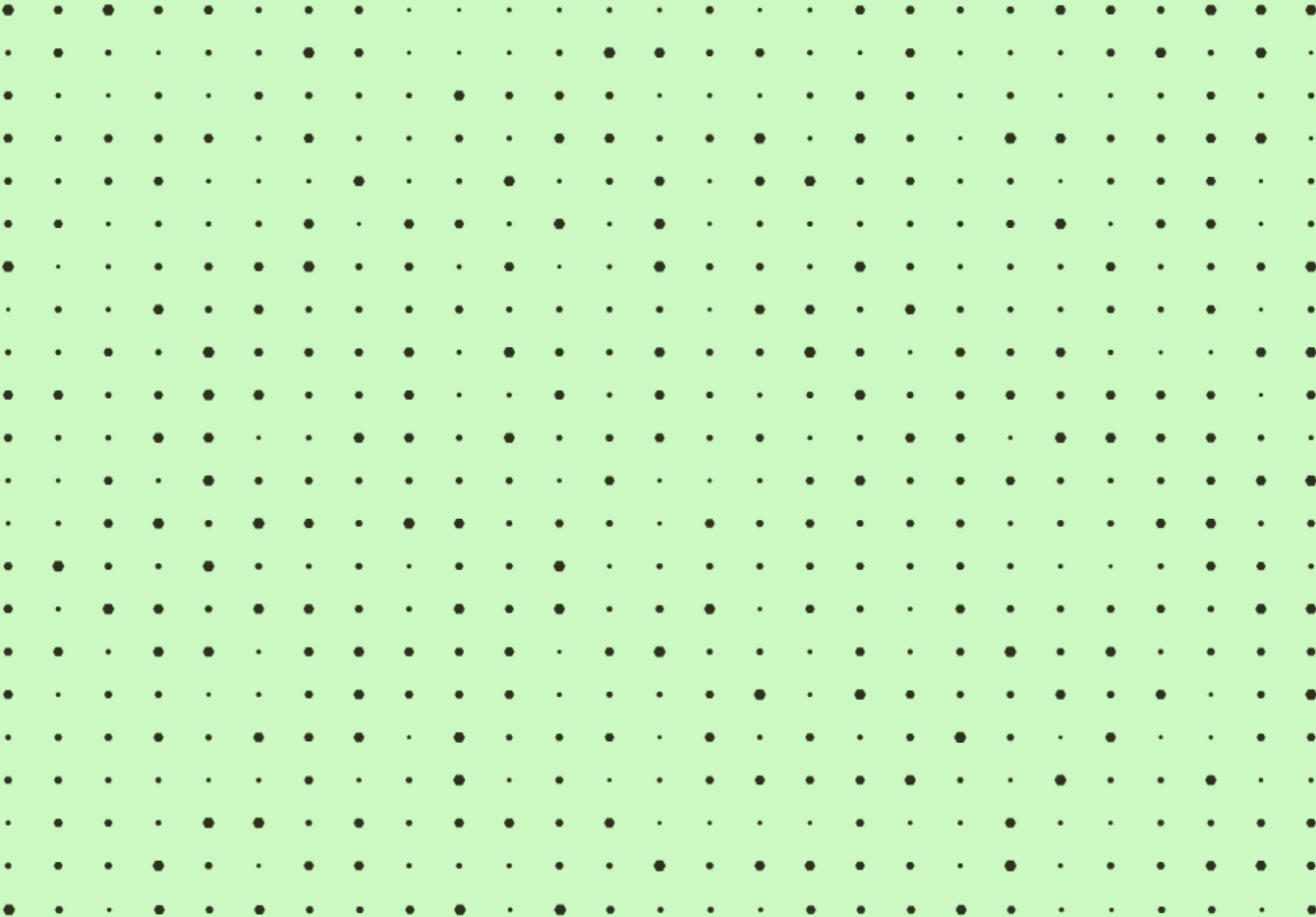
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Spesolimab (Spevigo)

som monoterapi til behandling av oppbluss hos voksne pasienter med generalisert pustuløs psoriasis (GPP).

ID2022_051

28.08.2024



Forord

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

DMP sin rolle er å vurdere enkeltstående legemidler gjennom metodevurderinger (*Single Technology Assessment*, STA). Dette 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 en STA 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.

DMP vurderer relativ effekt og merkostnad av det nye legemidlet sammenlignet med dagens behandlingalternativ i Norge. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. DMP 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. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og kan 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 DMP forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. DMP 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. DMP 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 DMP sine rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMP sine hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Spevigo (spesolimab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at spesolimab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Boehringer Ingelheim, samt konsultasjon med medisinsk fagekspert om dagens behandling for pasientgruppen, overførbarhet av studiedata til aktuell norsk populasjon, plassering av spesolimab i behandlingen og pasientantall.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_051: En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for spesolimab til behandling av voksne med oppbluss av generalisert pustuløs psoriasis. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Boehringer Ingelheim Norway KS
Preparat	Spevigo
Virkestoff	Spesolimab
ATC-kode	L04A C22
Aktuell indikasjon	Som monoterapi til behandling av oppbluss hos voksne med generalisert pustuløs psoriasis (GPP).
Virkningsmekanisme	Spesolimab er et humanisert monoklonalt antistoff rettet mot interleukin 36 (IL-36) reseptor. Ved å binde seg til IL-36 reseptor hindrer spesolimab videre signalbaner til immunsystemet, hvilket kan bidra til reduksjon av inflammasjon og sykdomssymptomer.
Dosering	Anbefalt dose er en enkeltdose på 900 mg (2 hetteglass av 450 mg hver) administrert som intravenøs infusjon. Hvis symptomer på oppbluss vedvarer, kan en ytterligere dose på 900 mg administreres 1 uke etter den første dosen.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Kun budsjettkonsekvenser Nei <input checked="" type="checkbox"/>

Sykdom

Generalisert pustuløs psoriasis (GPP)	
Om sykdommen	Generalisert pustuløs psoriasis (GPP) er en sjelden inflammatorisk hudsykdom. Sykdommen gir episoder med sterile pustler i huden, som kan være utbredt over store deler av kroppen, og gi kløe og smerter. Slike GPP-oppbluss kan også påvirke pasientens allmenntilstand, og gi feber og smerter. Sykehusinnleggelse kan bli nødvendig. GPP kan i sjeldne tilfeller føre til livstruende organkomplikasjoner.
Pasientgrunnlag i Norge	Det er ikke kjent hvor mange pasienter som har GPP i Norge, men det er trolig noe over 40 pasienter. Det antas at omtrent 10 pasienter kan være aktuelle for behandling med spesolimab hvert år.
Behandling i norsk klinisk praksis	Pasienter med moderat til alvorlig GPP behandles systemisk med immundempende legemidler. Acitretin har godkjent indikasjon for pustuløs psoriasis. I tillegg brukes «off-label» ¹ behandling med metotreksat, TNF-hemmere og interleukinhemmere. Ved moderate til alvorlige GPP-oppbluss er det nødvendig med behandling som virker raskt, og da gis TNF-hemmer eller interleukinhemmer.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av spesolimab til behandling av GPP-oppbluss er undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, fase 2-studie, Effisayil 1. I studien ble 53 pasienter med GPP-oppbluss randomisert (2:1) til å få én enkeltdose spesolimab eller placebo på dag 1. Primært endepunkt var andel pasienter med GPPGA² pustuløs subskår på 0 (ingen synlige pustler) 1 uke etter behandling. Etter 1 uke var det 19 av de 35 pasientene (54 %) behandlet med en enkeltdose spesolimab som ikke lenger hadde noen synlige pustler, sammenlignet med 1 av 18 pasienter (6 %) som hadde fått placebo (Forskjell 49 %-poeng, 95 % konfidensintervall (KI) 21 – 67; p-verdi 0,0004). Det var også en større andel pasienter som oppnådde GPPGA totalskår på 0 eller 1 (klar eller nesten klar hud) med spesolimab enn med placebo, henholdsvis 15 av 35 pasienter (43 %) og 2 av 18 pasienter (11 %) (Forskjell 32 %-poeng, 95 % KI 2 – 53, p-verdi 0,0118).

Spesolimab øker risikoen for infeksjoner. I løpet av den placebokontrollerte perioden på 1 uke i Effisayil 1 ble infeksjoner rapportert hos 6 av 35 pasienter (17 %) behandlet med spesolimab og hos 1 av 18 pasienter (6 %) behandlet med placebo.

¹ Off-label – bruk utenfor godkjent preparatomtale

² GPPGA – Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for behandling av et GPP-oppbluss med spesolimab er om lag 334 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva.

Preparatomtalen anbefaler inntil 2 doser spesolimab til behandling av oppbluss. I intervensjonsarmen i Effisayil 1-studien fikk pasientene én dose spesolimab på dag 1. Pasienter med vedvarende symptomer på oppbluss kunne få en ny dose på dag 8, og det var 12 av 34 pasienter (35 %) som fikk 2 doser spesolimab. I beregningen av en gjennomsnittlig legemiddelkostnad for behandling av et GPP-oppbluss, har DMP lagt til grunn at 65 % av pasientene får én dose spesolimab, og at 35 % får to doser.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Pasienter med GPP-oppbluss har redusert livskvalitet på grunn av kløe, smerter og nedsatt allmenntilstand. I sjeldne tilfeller kan GPP føre til livstruende komplikasjoner. Den medisinske fageksperten forteller at GPP er en av få hudsykdommer som kan være dødelig, og som krever rask innleggelse på sykehus.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk spesolimab ved behandling av GPP-oppbluss vil være om lag 3 millioner NOK årlig. Det er lagt til grunn at 10 pasienter vil behandles med spesolimab årlig, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for spesolimab. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Spesolimab har fått betinget markedsføringstillatelse av EMA, og Boehringer Ingelheim er forpliktet til å sende inn data fra en studie av spesolimab i behandlingen av gjentatte oppbluss hos pasienter med GPP for å bekrefte effekt og sikkerhet (studie 1368-0120). Disse resultatene skal leveres innen januar 2028.

Effekt og sikkerhet av spesolimab sammenlignet med dagens etablerte praksis er ikke kjent. Komparator i studien er placebo. TNF-hemmere og interleukinhemmere (IL-17-hemmere) er etablert behandling ved GPP-oppbluss i norsk klinisk praksis. Disse legemidlene brukes off-label. Den medisinske fageksperten har erfaring med at mange av pasientene får rask og god effekt av disse legemidlene.

I studien ble det sett infeksjoner, systemiske legemiddelreaksjoner og antistoffdannelse etter behandling med spesolimab. Det er behov for mer studiedata for å kunne vurdere om spesolimab gir høyere risiko for bivirkninger enn de andre legemidlene som brukes ved GPP i dag.

Studien inkluderte få pasienter (n=35), og har kort oppfølgingstid. Studievarigheten er 12 uker, men fra dag 8 kunne pasientene i placeboarmen også få spesolimab. Placebokontrollerte data finnes derfor kun for én uke.

Verktøyet som er brukt til å måle primært endepunkt og sekundært nøkkelendepunkt i studien (GPPGA), måler effekten kun på hudsymptomer (pustler, rødhet og skjelling) ved GPP. I norsk klinisk praksis vil spesolimab være aktuell til pasienter som har systemiske symptomer under GPP-oppbluset. Hvordan spesolimab virker på blant annet smerter og livskvalitet er derfor også svært relevant for å kunne vurdere

nytt av behandlingen. I Effisayil 1-studien ble det ikke vist effekt av spesolimab på smerter eller livskvalitet (DLQI³) sammenlignet med placebo én uke etter behandling.

Studien undersøkte effekten av spesolimab ved ett GPP-oppbluss. Det foreligger svært begrensede effekt- og sikkerhetsdata for gjenbehandling med spesolimab ved et påfølgende nytt oppbluss.

Ved en eventuell innføring av spesolimab er det ifølge den medisinske fageksperten aktuelt å fastsette startkriterier. Det bør være krav om at pasienten har alvorlig GPP med BSA⁴ >20 % og systemisk påvirkning (forhøyet C-reaktivt protein, endret NEWS⁵-skår). Skåringsverktøyet GPPASI⁶ brukes ikke i norsk klinisk praksis i dag, men kan ifølge fageksperten være aktuelt å ta i bruk hvis spesolimab blir innført. Et krav kan i så fall være at pasienten har GPPASI >21. Fageksperten påpeker at TNF-hemmere, som infliksamab, adalimumab og etanercept, har rask og god effekt hos mange av pasientene med denne tilstanden, og har betydelig lavere kostnad enn spesolimab. Det kan derfor være aktuelt at TNF-hemmer forsøkes før spesolimab.

³ DLQI – Dermatology Life Quality Index

⁴ BSA – Body Surface Area, angir hvor mange prosent av hudoverflaten som er dekket med psoriasis

⁵ NEWS – National Early Warning Score, skåringsystem for målinger av livsviktige funksjoner hos syke personer

⁶ GPPASI – Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index, skår fra 0 (minst alvorlig) til 72 (mest alvorlig)

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	3
Metode	3
Sykdom	4
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	4
INNHALDSFORTEGNELSE	7
LISTE OVER TABELLER	9
LISTE OVER FIGURER	10
LOGG	11
FORKORTELSER	13
1 BAKGRUNN	14
1.1 Oversikt over oppdraget	14
1.1.1 Intervensjon.....	14
1.1.2 Oppdragsramme.....	14
1.2 Generalisert pustuløs psoriasis	15
1.3 Behandling av generalisert pustuløs psoriasis i norsk klinisk praksis	16
1.4 Forventet plassering av spesolimab i behandlingsalgoritmen	16
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	18
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	18
2.2 Effisayil-1	19
2.2.1 Pasientpopulasjon	19
2.2.2 Intervensjon og komparator	22
2.2.3 Effekresultater.....	23
2.2.4 Uønskede medisinske hendelser	25
2.3 DMPs vurdering	26

3 BUDSJETTBEREGNINGER	27
REFERANSER	29
APPENDIKS 1: EFFISAYIL-1, SUPPLERENDE INFORMASJON.....	30
VEDLEGG X: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	31

Liste over tabeller

Tabell 1 Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	14
Tabell 2 Oppdragsramme for metodevurderingen.....	15
Tabell 3 Klassifisering av GPP ved ERASPEN (3)	15
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	18
Tabell 5. Demografiske data for pasientene ved baseline i Effisayil-1 (1)	20
Tabell 6. Sykdomsspesifikke pasientkarakteristika ved baseline i Effisayil-1(1)	21
Tabell 8. GPP sykdomshistorie for pasientene i Effisayil-1 (1)	22
Tabell 9 Resultater primært- og sekundært nøkkelendepunkt fra Effisayil 1 (1)	24
Tabell 10 Effekresultater ved uke 1 i Effisayil 1{ #2;, #3;, #7}.....	24
Tabell 11 Legemiddelutgifter per pasient for Spevigo. Maksimal AUP inkl. mva.	28

Liste over figurer

Figur 1 Pasientflyt i Effisayil 1	23
---	----

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	19-12-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	25-04-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	21-04-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	29-01-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	21-07-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	29-01-2024
Rapport ferdigstilt	28-08-2024
Total tid hos DMP ⁷	495 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP⁸	488 dager
Herunder ⁹ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	54 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	91 dager

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Hilde Olset	Haukeland universitetssjukehus
<p>Medisinsk fagekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinsk fagekspert har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten</p>	

⁷ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁸ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁹ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ida Kommandantvold	Saksutreder	Rådgiver
Krystyna Hviding	Saksutreder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Saksveileder	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
ADA	Antidrug antibodies
AUP	Apotekenes utsalgspris
BSA	Body Surface Area
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DRESS	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer
EMA	European Medicines Agency
ERASPEN	The European Rare and Severe Psoriasis Expert Network
GPP	Generalisert pustuløs psoriasis
GPPASI	Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index
GPPGA	Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment
IL	Interleukin
KI	Konfidensintervall
MVA	Merverdiavgift
NEWS	National Early Warning Score
PASI	Psoriasis Area and Severity Index

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at spesolimab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Boehringer Ingelheim.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1 Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Spesolimab (Spevigo)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Behandlingen av oppbluss hos voksne pasienter med generalisert pustuløs psoriasis (GPP) som monoterapi.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder	Ingen andre indikasjoner
Virkningsmekanisme	Spesolimab er et humanisert monoklonalt antistoff rettet mot interleukin 36 (IL-36) reseptor. Ved å binde seg til IL-36 reseptor hindrer spesolimab videre signalbaner til immunsystemet, hvilket kan bidra til reduksjon av inflammasjon og sykdomssymptomer.
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt dose er en enkeltdose på 900 mg (2 hetteglass av 450 mg hver) administrert som intravenøs infusjon. Hvis symptomer på oppbluss vedvarer, kan en ytterligere dose på 900 mg administreres 1 uke etter den første dosen.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk betinget markedsføringstillatelse 09-12-2022. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2 Oppdragsramme for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
Bestilling	ID2022_051: En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for spesolimab (Spevigo) som monoterapi til behandling av voksne med oppbluss av generalisert pustuløs psoriasis (GPP).
Analysetype(r)	Budsjettkonsekvensanalyse

Innsendt dokumentasjon fra Boehringer Ingelheim baserer seg på den randomiserte, placebo-kontrollerte, fase 2-studien Effisayil-1. Boehringer Ingelheim har også levert en budsjettkonsekvensanalyse som belyser betydningen det har for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett å innføre spesolimab.

1.2 Generalisert pustuløs psoriasis

Generalisert pustuløs psoriasis (GPP) er en sjelden inflammatorisk hudsykdom (1, 2). Sykdommen gir episoder med sterile pustler i huden, som kan være utbredt over store deler av kroppen, og gi kløe og smerter. Slike GPP-oppbluss kan også gi systemiske symptomer. Pasientens allmenntilstand kan bli påvirket, med generelt ubehag, feber og muskel- og leddsmerter. Sykehusinnleggelse kan bli nødvendig. GPP kan i sjeldne tilfeller føre til livstruende komplikasjoner som hjertesvikt, nyresvikt og sepsis. GPP-oppbluss kan gå tilbake spontant, helt eller delvis. For noen pasienter er imidlertid hudlesjonene kroniske.

Sykdomsbildet og hyppigheten av oppbluss varierer. Noen pasienter kan ha behov for sykehusinnleggelse flere ganger i året, mens andre aldri får behov for innleggelse. GPP opptrer hyppig samtidig med andre typer psoriasis, og en del pasienter har også andre sykdommer.

Tabell 3 viser hvordan The European Rare and Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN) klassifiserer GPP (3).

Tabell 3 Klassifisering av GPP ved ERASPEN (3)

Primære, sterile, synlige pustler på truncus og på proksimale deler av ekstremitetene. Tilfeller der pustlene kun finnes på, eller i kanten av, psoriasisplakk, er ikke GPP	
Underklassifisering	Med eller uten systemisk inflammasjon
Underklassifisering	Med eller uten plakkpsoriasis
Underklassifisering	Enten relapserende (>1 episode) eller persistent (>3 måneder)

Den medisinske fageksperten forteller at GPP er en alvorlig hudsykdom, og en av de få hudsykdommene som kan være dødelig, og som krever rask innleggelse på sykehus. Pasienter med aktiv GPP vil ofte kjenne seg veldig syke, og har dermed redusert livskvalitet. For enkelte pasienter kan det ta lang tid å komme i remisjon med dagens tilgjengelige behandlinger, noe som kan medføre langvarige sykehusopphold.

1.3 Behandling av generalisert pustuløs psoriasis i norsk klinisk praksis

Det finnes ingen norske eller europeiske behandlingsretningslinjer for GPP. Beskrivelsen av dagens behandling i norsk klinisk praksis er basert på innspill fra den medisinske fageksperten som har bidratt i denne metodevurderingen.

Pasienter med moderat til alvorlig GPP behandles systemisk med immundempende legemidler. Acitretin har godkjent indikasjon for pustuløs psoriasis. I tillegg brukes «off-label»¹⁰ behandling med metotreksat, TNF-hemmere og interleukinhemmere.

Den medisinske fageksperten forteller at ved mindre alvorlige tilfeller av GPP brukes acitretin og metotreksat. Ved god toleranse og effekt, kan disse legemidlene brukes over tid, og holde sykdommen i sjakk. Pasientene har sjelden oppbluss under vedlikeholdsbehandling, og eventuelle oppbluss vil gjerne være mindre alvorlige. Effekten av acitretin og metotreksat kommer imidlertid langsomt, og de er derfor mindre egnet for pasienter med alvorlig GPP der det er behov for behandling som virker raskt. I slike tilfeller kan det være aktuelt å gå over til acitretin eller metotreksat etter innledende behandling med et legemiddel som virker raskere.

Pasienter med moderat til alvorlig GPP, som blir innlagt på sykehus, er aktuelle for behandling med TNF-hemmer eller IL-hemmer ifølge fageksperten. Det samme gjelder polikliniske pasienter som ikke har hatt tilstrekkelig effekt av acitretin eller metotreksat. Erfaringen fra norsk klinisk praksis er at TNF-hemmere og IL-17-hemmere har god og rask effekt hos mange pasienter med tilstanden. TNF-hemmere, som infliksimab, adalimumab og etanercept, har betydelig lavere kostnad enn IL-hemmere. TNF-hemmere er derfor naturlig førstelinjebehandling ved alvorlige tilfeller av GPP.

1.4 Forventet plassering av spesolimab i behandlingsalgoritmen

Spesolimab er en IL-36-hemmer, og er et nytt legemiddel til behandling av oppbluss hos voksne med GPP. Spesolimab skal ikke brukes i kombinasjon med andre GPP-behandlinger, f.eks. systemiske immunsuppressiva, for å behandle oppbluss. Det er ingen erfaring ved bruk av spesolimab hos pasienter med akutt, livstruende oppbluss av GPP eller oppbluss som krever intensivbehandling (4).

Den medisinske fageksperten ser for seg at spesolimab kan være aktuell som innledende behandling hos pasienter med alvorlig GPP-oppbluss og systemisk påvirkning, som ikke er livstruende. Deretter må vedlikeholdsbehandling med acitretin, metotreksat eller TNF-hemmer startes raskt hos disse pasientene.

Fageksperten mener videre at det kan være aktuelt å gjenta behandling med spesolimab ved nye, store oppbluss hvis pasienten har hatt god effekt tidligere. Dersom pasienten har blitt helt bra av GPP, og senere får et oppbluss, vil dette regnes som et nytt oppbluss uavhengig av hvor lang tid det er mellom oppblussene. Ved delvis bedring og et nytt oppbluss innen 3 måneder, vil dette forløpet anses som én episode med GPP.

¹⁰ Off-label – bruk utenfor godkjent preparatomtale

Ved en eventuell innføring av spesolimab er det ifølge den medisinske fageksperten aktuelt å fastsette startkriterier. Det bør være krav om at pasienten har alvorlig GPP med BSA¹¹ >20 % og systemisk påvirkning (forhøyet C-reaktivt protein, endret NEWS¹²-skår). Skåringsverktøyet GPPASI¹³ brukes ikke i norsk klinisk praksis i dag, men kan ifølge fageksperten være aktuelt å ta i bruk hvis spesolimab blir innført. Et krav kan i så fall være at pasienten har GPPASI >21.

Oppsummert betyr dette at spesolimab ikke vil erstatte etablert behandling med acitretin og metotreksat ved mildere tilfeller av GPP. Spesolimab vil være aktuell å bruke til de pasientene som i dag får off-label behandling med TNF-hemmer eller IL-hemmer. Fageksperten påpeker at TNF-hemmere, som infliximab, adalimumab og etanercept, har rask og god effekt hos mange med denne tilstanden, og har betydelig lavere kostnad enn spesolimab. Det kan derfor være aktuelt at TNF-hemmer forsøkes før spesolimab.

¹¹ BSA – Body Surface Area, angir hvor mange prosent av hudoverflaten som er dekket med psoriasis

¹² NEWS – National Early Warning Score, skåringsystem for målinger av livsviktige funksjoner hos syke personer

¹³ GPPASI – Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index, skår fra 0 (minst alvorlig) til 72 (mest alvorlig)

2 Innsendt klinisk dokumentasjon

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Effekt og sikkerhet av spesolimab hos pasienter med et GPP-oppluss er undersøkt i den placebokontrollerte, randomiserte fase 2-studien Effisayil-1. Effisayil-1 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av spesolimab, og er vurdert av EMA (1).

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.

Effisayil-1 (1, 5)	
Studie ID	NCT03782792
Design	Dobbelblindet, randomisert (2:1), placebokontrollert, fase 2
Studielokasjon	Global
Populasjon	<p>Voksne 18-75 år med GPP diagnostisert i henhold til ERASPEN-kriterier (3)</p> <p>Pasientene ble randomisert hvis de hadde et oppluss av GPP med moderat til alvorlig intensitet, definert som:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GPPGA-totalskår ≥ 3 - nye pustler (nytt utseende eller forverring av pustler) - GPPGA-subskår for dannelse av pustler ≥ 2 - ≥ 5 % av kroppsoverflaten dekket av erytem og pustler <p>Systemisk og lokal behandling av GPP måtte seponeres før randomisering.</p> <p>Pasienter med et umiddelbart livstruende oppluss av GPP eller som trengte intensivbehandling ble ekskludert.</p> <p>Pasienter som møtte inklusjons/eksklusjonskriteriene (Appendiks 1) kunne inkluderes i studien uavhengig om de hadde et pågående oppluss på tidspunktet for screening.</p>
Intervensjon	Spesolimab 900 mg intravenøst, enkeltdose. n=35
Komparator	Placebo intravenøst, enkeltdose. n=18
Primært endepunkt	GPPGA pustuløs subskår på 0 (ingen synlige pustler) ved dag 8.
Viktige sekundære endepunkter	<p>GPPGA totalskår på 0 eller 1 (klar eller nesten klar) ved dag 8.</p> <p>Endring fra baseline i:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index (GPPASI) - Pain Visual Analogue Scale (VAS) - Psoriasis Symptom Scale (PSS)

	- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) - Dermatology Life Quality Index (DLQI)
Observasjonstid	12 uker Pasientene kunne fortsette i den åpne forlengelsesstudien Effisayil-ON (NCT03886246)
Datakutt	Januar 2021. Studien er avsluttet.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotalstudie

GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment, varierer fra 0 (klar) til 4 (alvorlig)

Pasienter fra Effisayil-1 kunne fortsette i den åpne forlengelsesstudien Effisayil-ON (NCT03886246). Primært endepunkt i Effisayil-ON er forekomst av behandlingsrelaterte bivirkninger ved langvarig (5 år) vedlikeholdsbehandling med spesolimab. Studien er planlagt avsluttet i 2027. Resultater er foreløpig ikke tilgjengelig.

Spesolimab har fått betinget markedsføringstillatelse av EMA, og Boehringer Ingelheim er forpliktet til å sende inn data fra en studie av spesolimab i behandlingen av gjentatte oppbluss hos pasienter med GPP for å bekrefte effekt og sikkerhet (studie 1368-0120) (4). Disse resultatene skal leveres innen januar 2028.

Spesolimab som forebyggende behandling mot GPP-oppbluss er undersøkt i den randomiserte, placebokontrollerte fase 2b-studien Effisayil-2 (NCT04399837)(6). Forebyggende, kontinuerlig behandling med spesolimab har ikke markedsføringstillatelse, og er ikke en del av denne metodevurderingen.

Det pågår også andre kliniske studier som undersøker behandling med spesolimab ved blant annet ulcerøs kolitt og ved svettekjertelbetennelse (clinicaltrials.gov).

2.2 Effisayil-1

2.2.1 Pasientpopulasjon

Totalt ble 53 pasienter randomisert (2:1) til å motta enten en enkeltdose spesolimab eller placebo. Studiepopulasjonen besto av 32 % menn og 68 % kvinner. Gjennomsnittsalderen var 43 år (spredning: 21 til 69 år). 55 % av pasientene var europeere og 45 % var asiatiske (1). Demografiske pasientkarakteristika ved baseline i Effisayil-1 er vist i Tabell 5.

Tabell 5. Demografiske data for pasientene ved baseline i Effisayil-1 (1)

		Placebo	Spesolimab	Overall total
Number of patients (N, %)		18 (100.0)	35 (100.0)	53 (100.0)
Sex (N, %)	Male	3 (16.7)	14 (40.0)	17 (32.1)
	Female	15 (83.3)	21 (60.0)	36 (67.9)
Race (N, %)	Asian	13 (72.2)	16 (45.7)	29 (54.7)
	White	5 (27.8)	19 (54.3)	24 (45.3)
Ethnicity (N, %)	Not Hispanic or Latino	18 (100.0)	35 (100.0)	53 (100.0)
Age [years]	Mean (SD)	42.6 (8.4)	43.2 (12.1)	43.0 (10.9)
	Median (min, max)	41.5 (30, 57)	41.0 (21, 69)	41.0 (21, 69)
Age categories (N, %)	<50 years	14 (77.8)	24 (68.6)	38 (71.7)
	50 to <65 years	4 (22.2)	9 (25.7)	13 (24.5)
	≥65 years	0	2 (5.7)	2 (3.8)

For å bli randomisert måtte pasientene ha en GPPGA totalskår ≥ 3 . Ved baseline hadde flertallet av pasientene (81 %) en skår på 3 (moderat), mens 19 % av pasientene hadde en skår på 4 (alvorlig). Pasientene måtte også ha en GPPGA pustuløs subskår ≥ 2 ved baseline. Flertallet av pasientene hadde en GPPGA pustuløs subskår på 3 (43 %) eller 4 (36 %), det vil si hovedsakelig moderat til alvorlig. Det var en noe lavere andel pasienter i spesolimab-armen som hadde en GPPGA pustuløs subskår på 2 (17 %), enn i placeboarmen (28 %) (1). Sykdomsspesifikke pasientkarakteristika ved baseline er vist i Tabell 6.

Tabell 6. Sykdomsspesifikke pasientkarakteristika ved baseline i Effisayil-1(1)

		Placebo	Spesolimab	Overall total
Number of patients (N, %)		18 (100.0)	35 (100.0)	53 (100.0)
GPPGA total score (N, %)	3	15 (83.3)	28 (80.0)	43 (81.1)
	4	3 (16.7)	7 (20.0)	10 (18.9)
GPPGA pustulation subscore (N, %)	2	5 (27.8)	6 (17.1)	11 (20.8)
	3	7 (38.9)	16 (45.7)	23 (43.4)
	4	6 (33.3)	13 (37.1)	19 (35.8)
GPPASI total score				
Mean (SD)		24.056 (15.209)	27.789 (13.436)	26.521 (14.030)
Median (min, max)		20.90 (5.2, 68.8)	27.40 (7.5, 54.2)	27.20 (5.2, 68.8)
GPPASI pustules severity				
Mean (SD)		1.972 (0.826)	2.350 (0.841)	2.222 (0.847)
Median (min, max)		2.125 (0.75, 3.75)	2.250 (1.00, 4.00)	2.250 (0.75, 4.00)
Pain VAS score				
Mean (SD)		64.6 (27.6)	76.4 (16.8)	72.4 (21.6)
Median (min, max)		70.0 (0, 100)	79.8 (20, 100)	77.9 (0, 100)
PSS total score				
Mean (SD)		10.3 (3.1)	10.4 (3.6)	10.4 (3.4)
Median (min, max)		10.5 (2, 16)	11.0 (3, 16)	11.0 (2, 16)
FACIT-Fatigue score				
Mean (SD)		19.0 (14.9)	18.1 (14.2)	18.4 (14.3)
Median (min, max)		18.0 (0, 49)	14.0 (1, 49)	15.0 (0, 49)
DLQI score				
Mean (SD)		19.1 (7.1)	19.6 (7.1)	19.4 (7.0)
Median (min, max)		19.5 (5, 30)	19.5 (2, 30)	19.5 (2, 30)
JDA GPP severity index	Mild (N, %)	5 (27.8)	9 (25.7)	14 (26.4)
	Moderate (N, %)	8 (44.4)	19 (54.3)	27 (50.9)
	Severe (N, %)	4 (22.2)	4 (11.4)	8 (15.1)
	Missing (N, %)	1 (5.6)	3 (8.6)	4 (7.5)
Mean (SD)		8.4 (2.8)	7.9 (3.0)	8.0 (2.9)
Median (min, max)		8.0 (4, 14)	8.0 (2, 14)	8.0 (2, 14)

Tabell 7 viser GPP sykdomshistorien til pasientene i Effisayil-1. Omtrent 30 % av pasientene hadde hatt GPP i mindre enn ett år, 26 % mellom 1-9 år og 43 % i mer enn 10 år. Andelen pasienter som hadde hatt sykdommen i mer enn 10 år var noe høyere i spesolimab-armen. Studiepasientene har i gjennomsnitt hatt 3,4 oppbluss i året. Median er 2 årlige oppbluss, med en spredning fra 0 til 14 årlige GPP-oppbluss (1).

Tabell 7. GPP sykdomshistorie for pasientene i Effisayil-1 (1)

	Placebo	Spesolimab	Overall total
Number of patients, N (%)	18 (100.0)	35 (100.0)	53 (100.0)
Time since first diagnosis			
≤1 year, N (%)	6 (33.3)	10 (28.6)	16 (30.2)
>1 to ≤5 years, N (%)	3 (16.7)	4 (11.4)	7 (13.2)
>5 to ≤10 years, N (%)	3 (16.7)	4 (11.4)	7 (13.2)
>10 years, N (%)	6 (33.3)	17 (48.6)	23 (43.4)
Diagnosis method to confirm GPP			
Histopathological confirmation, N (%)	2 (11.1)	5 (14.3)	7 (13.2)
Skin biopsy, N (%)	8 (44.4)	12 (34.3)	20 (37.7)
Other, N (%)	8 (44.4)	18 (51.4)	26 (49.1)
Average number of flares per year			
Mean (SD)	3.8 (3.4)	3.3 (3.6)	3.4 (3.5)
Median (min, max)	3.0 (1, 12)	2.0 (0, 14)	2.0 (0, 14)
Time with involved skin/with involved skin with pustules over the last year, N (%)			
<1 week	2 (11.1)	2 (5.7)	4 (7.5)
1-2 weeks	4 (22.2)	7 (20.0)	11 (20.8)
3-4 weeks	4 (22.2)	4 (11.4)	8 (15.1)
5-8 weeks	1 (5.6)	4 (11.4)	5 (9.4)
9-12 weeks	0	2 (5.7)	2 (3.8)
>12 weeks	5 (27.8)	8 (22.9)	13 (24.5)
Missing	2 (11.1)	8 (22.9)	10 (18.9)
Time with completely clear skin over the last year, N (%)			
<1 week	5 (27.8)	8 (22.9)	13 (24.5)
1-2 weeks	1 (5.6)	0	1 (1.9)
3-4 weeks	1 (5.6)	4 (11.4)	5 (9.4)
5-8 weeks	0	2 (5.7)	2 (3.8)
9-12 weeks	2 (11.1)	0	2 (3.8)
>12 weeks	6 (33.3)	10 (28.6)	16 (30.2)
Missing	3 (16.7)	11 (31.4)	14 (26.4)

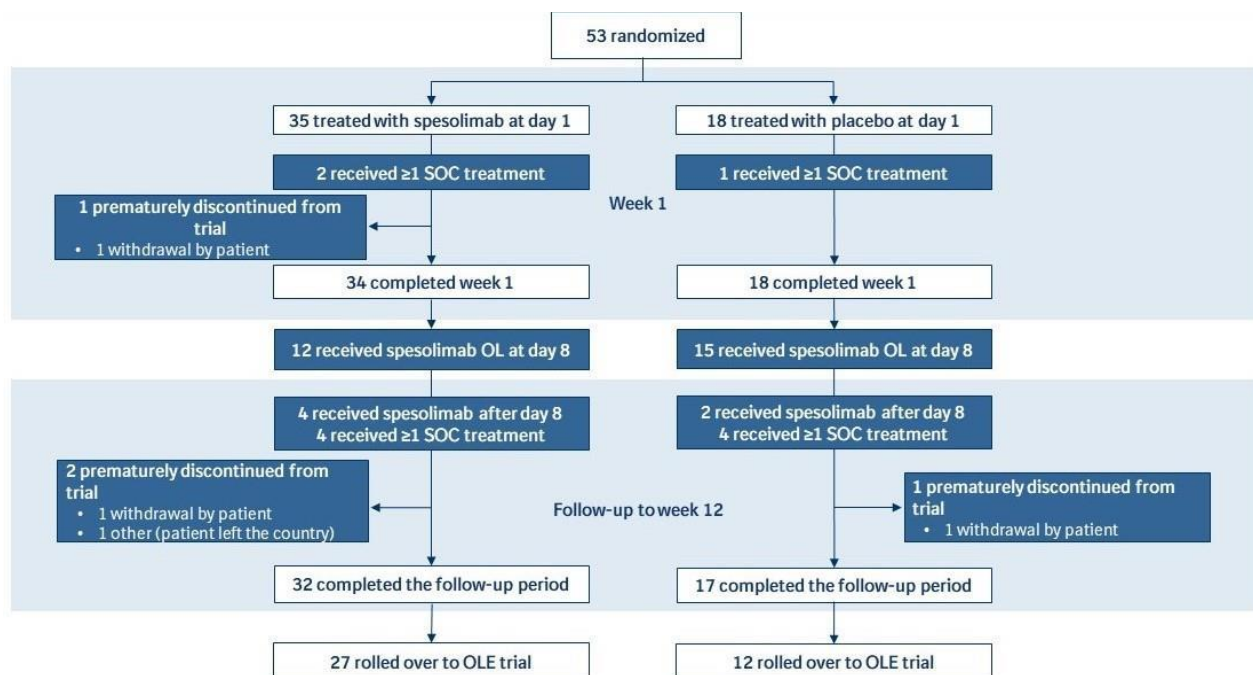
Pasienter måtte seponere annen legemiddelbehandling for GPP ved screening for å bli inkludert i Effisayil-1. De fleste pasientene (87 %) hadde brukt legemidler til behandling av GPP tidligere. De mest brukte legemidlene ifølge innsendt dokumentasjon, var acitretin (45 %), metotreksat (43 %) og ciklosporin (30 %). Biologiske legemidler til å behandle GPP hadde vært brukt av 24,5 % av pasientene (1).

2.2.2 Intervensjon og komparator

Pasientene ble randomisert (2:1) til enten en enkeltdose spesolimab 900 mg i.v. (n=35) eller placebo (n=18) på dag 1 i Effisayil-1. Dersom oppblusset forverret seg i løpet av den første uken, kunne pasientene motta annen aktiv behandling (redningsmedisin – SoC).

Pasienter i begge armer, som ikke mottok annen aktiv behandling (SoC), men fremdeles hadde symptomer, kunne motta en ublindet dose spesolimab 900 mg i.v. på dag 8. Det var 12 pasienter i spesolimab-armen og 15 pasienter i placebo-armen som fikk spesolimab på dag 8 (1).

Etter dag 8 og frem til studieslutt (uke 12) kunne pasientene igjen motta en ny ublindet dose spesolimab 900 mg i.v. Pasientene kunne dermed få maksimalt 3 doser spesolimab, etter visse kriterier, i løpet av studieperioden. Det var 2 pasienter som fikk totalt 3 doser spesolimab i Effisayil-1 (1). Se oversikt i Figur 1 Pasientflyt i Effisayil 1Figur 1.



Figur 1 Pasientflyt i Effisayil 1

2.2.3 Effektresultater

Alle randomiserte pasienter (ITT-populasjonen) inngår i analyser av effektresultater i Effisayil 1. Pasienter som måtte bruke rednings-medisin eller få en ny dose spesolimab på enten dag 8, eller mellom dag 8 og uke 12, ble definert som ikke-respondere i primæranalysen. De primære og sekundære effektendepunktene ble hierarkisk testet.

Oppfølgingstiden i studien var 12 uker, men fra dag 8 kunne pasientene randomisert til placeboarmen få en ublindert dose spesolimab. Disse pasientene fikk dermed samme behandling som intervensjonsgruppen, men med 1 ukes forsinkelse. Det er derfor kun resultater ved dag 8 som kan brukes for å sammenligne spesolimab og placebo. Ved dette tidspunktet er randomiseringen fortsatt bevart.

Det primære endepunktet i studien var andelen pasienter med en GPPGA-subskår for dannelse av pustler på 0 (ingen synlige pustler) ved uke 1 etter behandling. Verktøyet GPPGA brukes til å gjøre en klinisk vurdering av pasientens hud ved GPP. Erytem, pustler og skjelling av GPP hudlesjoner skåres fra 0 til 4, der høyere skår indikerer mer alvorlige symptomer (0 = klar, 1 = nesten klar, 2 = mild, 3 = moderat, 4 = alvorlig). GPPGA er utviklet og validert av Boehringer Ingelheim, og er modifisert fra PGA (Physician's Global Assessment) som brukes ved plakkpsoriasis (1).

Ved uke 1 var det en statistisk signifikant større andel pasienter som oppnådde en GPPGA-subskår for dannelse av pustler på 0 (ingen synlige pustler) og en GPPGA-totalskår på 0 eller 1 (klar eller nesten klar hud) i spesolimab-armen sammenlignet med placebo, se Tabell 8.

Tabell 8 Resultater primært- og sekundært nøkkelendepunkt fra Effisayil 1 (1)

Endepunkt	Spesolimab (n=35)	Placebo (n=18)
Primært endepunkt: GPPGA pustuløs subskår på 0 ved dag 8		
Respons – antall pasienter (%)	19 (54 %)	1 (6 %)
Forskjell vs. placebo	49 %-poeng (95 % KI 21 – 67)	
p-verdi, ensidig	0,0004	
Sekundært nøkkelendepunkt: GPPGA totalskår på 0 eller 1 ved dag 8		
Respons – antall pasienter (%)	15 (43 %)	2 (11 %)
Forskjell vs. placebo	32 %-poeng (95 % KI 2 – 53)	
p-verdi, ensidig	0,0118	

GPPGA er ikke i bruk i klinisk praksis. I stedet brukes de samme verktøyene som ved plakkpsoriasis; BSA, PASI og DLQI. I Effisayil 1 brukes verktøyet GPPASI (Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis), som er utviklet og validert av Boehringer Ingelheim, og er modifisert fra PASI som brukes ved plakkpsoriasis (1). GPPASI brukes til klinisk vurdering av utbredelse og alvorlighetsgrad av GPP hudsymptomer ut fra erytem, pustler og skjelling. Samlet GPPASI-skår er fra 0 – 72, der høyere skår indikerer mer alvorlige symptomer og utbredelse. GPPASI 50 tilsvarer en 50 % forbedring i GPPASI-skår, mens GPPASI 75 tilsvarer en 75 % forbedring.

Studieresultater ved uke 1 for endepunktene GPPASI, DLQI og smerte (VAS 0-100) er vist i Tabell 9.

Tabell 9 Effekresultater ved uke 1 i Effisayil 1(1, 2, 7)

	Spesolimab (n=35)	Placebo (n=18)
GPPASI totalskår		
Baseline, median (min, maks)	27,40 (7,5 – 54,2)	20,90 (5,2 – 68,8)
Endring ved uke 1, median (IQR)	- 42,8 % (-69,8 % – 9,5 %)	1,0 % (-60,5 % – 36,7 %)
GPPASI 50 ved uke 1, andel pasienter (95 % KI)	43 % (28 % - 59 %)	28 % (13 % - 51 %)
GPPASI 75 ved uke 1, andel pasienter (95 % KI)	11 % (5 % - 26 %)	0 (0 – 20 %)

	Spesolimab (n=35)	Placebo (n=18)
DLQI		
Baseline, median (min, maks)	19,5 (2 – 30)	19,5 (5 – 30)
Endring ved uke 1, median (IQR)	-2,5 (-8 – 1)	-1 (-8 – 3)
Smerte (VAS 0-100)		
Baseline, median (min, maks)	79,8 (20 – 100)	71,9 (50,0 – 89,4)
Endring ved uke 1, median (IQR)	-21 (-55 – -3)	-19 (-39 – 18)

DLQI: Dermatology Life Quality Index. GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis. IQR: interkvartil spredning. KI: konfidensintervall. VAS: visuell analog skala

2.2.4 Uønskede medisinske hendelser

Spesolimab øker risikoen for infeksjoner. I løpet av den placebokontrollerte perioden på 1 uke i Effisayil 1 ble infeksjoner rapportert hos 6 av 35 pasienter (17 %) behandlet med spesolimab og hos 1 av 18 pasienter (6 %) behandlet med placebo. Alvorlig infeksjon (urinveisinfeksjon) ble rapportert hos 1 pasient (2,9 %) i gruppen med spesolimab og ingen pasienter i placebogruppen (4).

ADA-er (antidrug antibodies) ble funnet hos 23 av 50 pasienter (46 %) som hadde mottatt minst 1 dose spesolimab. ADA-er ble detektert median 2,3 uker etter administrering av spesolimab. Det er foreløpig ikke kjent om det er noen korrelasjon mellom tilstedeværelsen av ADA til spesolimab og bevaring av effekt eller overfølsomhetsreaksjoner ved gjentatt behandling. På grunn av usikkerheten ved gjentatt behandling med spesolimab, både når det gjelder effekt og sikkerhet, er Boehringer Ingelheim pålagt å utføre studie 1368-0120 (4), se kapittel 2.1.

Den medisinske fageksperten viser til de bivirkningene som er sett for spesolimab (infeksjoner, ADA-er, DRESS¹⁴), og påpeker at det er behov for flere studier for å kunne vurdere om spesolimab gir høyere risiko for bivirkninger enn de andre legemidlene som brukes ved GPP i dag. Hvis spesolimab gir større risiko for infeksjoner eller DRESS enn de legemidlene som brukes i dag, mener fageksperten at spesolimab bør brukes med forsiktighet.

¹⁴ DRESS - legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer

2.3 DMPs vurdering

Resultatene fra Effisayil 1 viser at spesolimab hadde signifikant bedre effekt enn placebo i å forbedre hudsymptomer ved GPP-oppbluss. Primært endepunkt var andel pasienter med GPPGA pustuløs subskår på 0 (ingen synlige pustler) 1 uke etter behandling. Etter 1 uke var det 19 av de 35 pasientene (54 %) behandlet med en enkeltdose spesolimab som ikke lenger hadde noen synlige pustler, sammenlignet med 1 av 18 pasienter (6 %) som hadde fått placebo. Det var også en større andel pasienter som oppnådde GPPGA totalskår på 0 eller 1 (klar eller nesten klar hud) med spesolimab enn med placebo, henholdsvis 15 av 35 pasienter (43 %) og 2 av 18 pasienter (11 %) (sekundært nøkkelendepunkt).

DMP vurderer at dokumentasjonen har noen viktige svakheter:

- GPPGA, som er brukt til å måle primært endepunkt og sekundært nøkkelendepunkt, måler effekten kun på hudsymptomer (pustler, rødhet og skjelling) ved GPP. I norsk klinisk praksis vil spesolimab være aktuell til pasienter som har systemiske symptomer under GPP-oppblusset. Hvordan spesolimab virker på blant annet smerter og livskvalitet er derfor også svært relevant for å kunne vurdere nytten av behandlingen. I Effisayil 1 ble det ikke vist effekt av spesolimab sammenlignet med placebo på smerter (VAS 0 – 100) eller livskvalitet (DLQI), målt 1 uke etter administrasjon (se Tabell 9). Når det gjelder DLQI-resultatet, kan dette være påvirket av at flere av spørsmålene i dette skjemaet handler om hvordan hudlidelsen påvirker aktiviteter i dagliglivet, og at det derfor kan være mindre egnet til å måle livskvaliteten hos pasienter som er innlagt på sykehus.
- Komparator i Effisayil 1 er placebo. TNF-hemmere og interleukinhemmere (IL-17-hemmere) er etablert behandling ved GPP-oppbluss i norsk klinisk praksis. Disse legemidlene brukes off-label. Den medisinske fageksperten har erfaring med at mange av pasientene får rask og god effekt av disse legemidlene. Effekt og sikkerhet av spesolimab sammenlignet med disse behandlingene er ikke kjent.
- Studien inkluderte få pasienter (n=35), og har kort oppfølgingstid. Studievarigheten er 12 uker, men fra dag 8 kunne pasientene i placeboarmen også få spesolimab. Placebokontrollerte data finnes derfor kun for én uke.
- Studien undersøkte effekten av spesolimab ved ett GPP-oppbluss. Det foreligger svært begrensede effekt- og sikkerhetsdata for gjenbehandling med spesolimab ved et påfølgende nytt oppbluss (4).
- Den medisinske fageksperten forteller at flertallet av norske pasienter med kjent GPP får forebyggende behandling med acitretin, metotreksat, TNF-hemmer eller IL-hemmer, noe som gir sjeldnere oppbluss og mindre alvorlige oppbluss. Pasientene i Effisayil 1 måtte seponere annen GPP-behandling før de ble inkludert i studien, og 38 % av oppblussene i studien skyldtes behandlingsavbrudd (1). Denne forskjellen mellom studiepopulasjonen og norsk populasjon kan påvirke overførbareheten av studiedata til norsk klinisk praksis. I preparatomtalen står det at spesolimab ikke skal brukes i kombinasjon med andre GPP-behandlinger (4).
- I studien er det sett infeksjoner, systemiske legemiddelreaksjoner og antistoffdannelse etter behandling med spesolimab. Det er behov for mer studiedata for å kunne vurdere om spesolimab gir høyere risiko for bivirkninger enn de andre legemidlene som brukes ved GPP i dag.

Spesolimab har fått betinget markedsføringstillatelse av EMA, og Boehringer Ingelheim er forpliktet til å sende inn data fra en studie av spesolimab i behandlingen av gjentatte oppbluss hos pasienter med GPP for å bekrefte effekt og sikkerhet (studie 1368-0120). Disse resultatene skal leveres innen januar 2028 (4).

3 Budsjettberegninger

Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med spesolimab ved GPP-oppbluss i Norge

Det finnes ikke noen oversikt over norske pasienter med GPP. Internasjonale insidens- og prevalensdata påvirkes av valg av skåringsverktøy og definisjonskriterier for GPP, og det er stor variasjon i rapporterte resultater fra publiserte epidemiologiske studier fra andre land.

Boehringer Ingelheim har estimert at det totalt er 40 – 45 pasienter med GPP i Norge. Dette antallet er basert på registrerte sykehusinnleggelser med ICD-10 kode L40.1 samt publiserte internasjonale prevalensdata. Videre antar Boehringer Ingelheim at 10 pasienter (25 %) vil være aktuelle for behandling med spesolimab hvert år.

Den medisinske fageksperten opplyser at 19 pasienter har fått diagnosen GPP ved Haukeland universitetssjukehus fra og med 2018, og at 3 av disse pasientene nå er døde. Rikshospitalet behandler mellom 4-8 pasienter årlig (8). Disse tallene kan tilsa at prevalensen i Norge er høyere enn 40 pasienter. På den annen side får flertallet av pasientene vedlikeholdsbehandling med acitretin, metotreksat, TNF-hemmer eller IL-hemmer, og har god sykdomskontroll. Fageksperten tror derfor at andelen pasienter med behov for behandling med spesolimab er lavere enn det Boehringer Ingelheim har anslått, altså mindre enn 25 %.

DMP har lagt til grunn at 10 pasienter/10 GPP-oppbluss årlig vil bli behandlet med spesolimab dersom spesolimab innføres. Dette er samme anslag som Boehringer Ingelheim.

Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Anbefalt dosering av spesolimab er én enkeltdose på 900 mg (2 hetteglass av 450 mg hver). Hvis symptomer på oppbluss vedvarer, kan ytterligere én dose på 900 mg administreres 1 uke etter den første dosen. I den kliniske studien Effisayil-1 var det 12 av 34 pasienter (35 %) i spesolimab-armen som fikk to doser spesolimab, se Figur 1. DMP legger denne andelen til grunn i beregningen av legemiddelkostnad per pasient.

Kostnadene er basert på maksimal AUP inkludert merverdiavgift (mva.). De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Tabell 10 Legemiddelutgifter per pasient for Spevigo. Maksimal AUP inkl. mva.

	Per pakning (2 stk. hettegl. 450 mg)	Per dose (900 mg)	Per pasient (1,35 dose i gjennomsnitt)
Spevigo	247 317,50 NOK	247 317,50 NOK	333 879 NOK

Legemiddelutgiften per pasient vil være enten 247 317,50 NOK eller 494 635 NOK avhengig av om pasienten får én eller to doser spesolimab. Hvis 35 % av pasientene trenger to doser, vil gjennomsnittlig legemiddelutgift per pasient være 333 879 NOK for å behandle et GPP-oppbluss med spesolimab.

Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 3 millioner NOK årlig, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil blant annet være avhengig av hvilke legemidler som eventuelt blir erstattet ved en innføring av spesolimab, antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen og om pasientene får én eller to doser.

DMP har kun beregnet legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning. Det er foreløpig ikke dokumentert at pasienter behandlet med spesolimab har mindre behov for helsetjenester i behandlingsperioden, eller at innleggelsestid blir kortere.

Referanser

1. Spevigo: EPAR - Public assessment report: European Medicines Agency; [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spevigo-epar-public-assessment-report_en.pdf].
2. Medicinrådets anbefaling vedr. spesolimab til behandling af exacerbation ved generaliseret pustuløs psoriasis: Medicinrådet; [Available from: <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/ow2154k1/medicnr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-spesolimab-til-exacerbation-ved-generaliseret-pustul%C3%B8s-psoriasis-version-1-0x.pdf>].
3. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(11):1792-9.
4. Preparatomtale Spevigo: European Medicines Agency; [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/spevigo-epar-product-information_no.pdf].
5. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, et al. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385(26):2431-40.
6. Morita A, Strober B, Burden AD, Choon SE, Anadkat MJ, Marrakchi S, et al. Efficacy and safety of subcutaneous spesolimab for the prevention of generalised pustular psoriasis flares (Effisayil 2): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2023;402(10412):1541-51.
7. Effisayil™ 1: A Study to Test Spesolimab (BI 655130) in Patients With a Flare-up of a Skin Disease Called Generalized Pustular Psoriasis: ClinicalTrials.gov; [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03782792?term=NCT03782792&rank=1&tab=results>].
8. Innspill til Nye metoder til ID2022_051. Sakspapirer til møter i Bestillerforum for nye metoder 25-04-2022 [Available from: https://www.nyemetoder.no/499306/siteassets/documents/bestillerforum-rhf----innkallinger-og-referater/sakspapirer-bestillerforum-25.04.2022-offentlig-versjon_.pdf].

Appendiks 1: Effisayil-1, supplerende informasjon

Inclusion and exclusion criteria for study participants in Effisayil-1

Inclusion

Patients aged 18–75 years with GPP, as defined by ERASPEN:

- Primary, sterile, macroscopically visible pustules on non-acral skin (excluding cases where pustulation is restricted to psoriatic plaques)
- With or without systemic inflammation, with or without plaque psoriasis and can either be a relapsing (>1 episode) or persistent (>3 months) condition

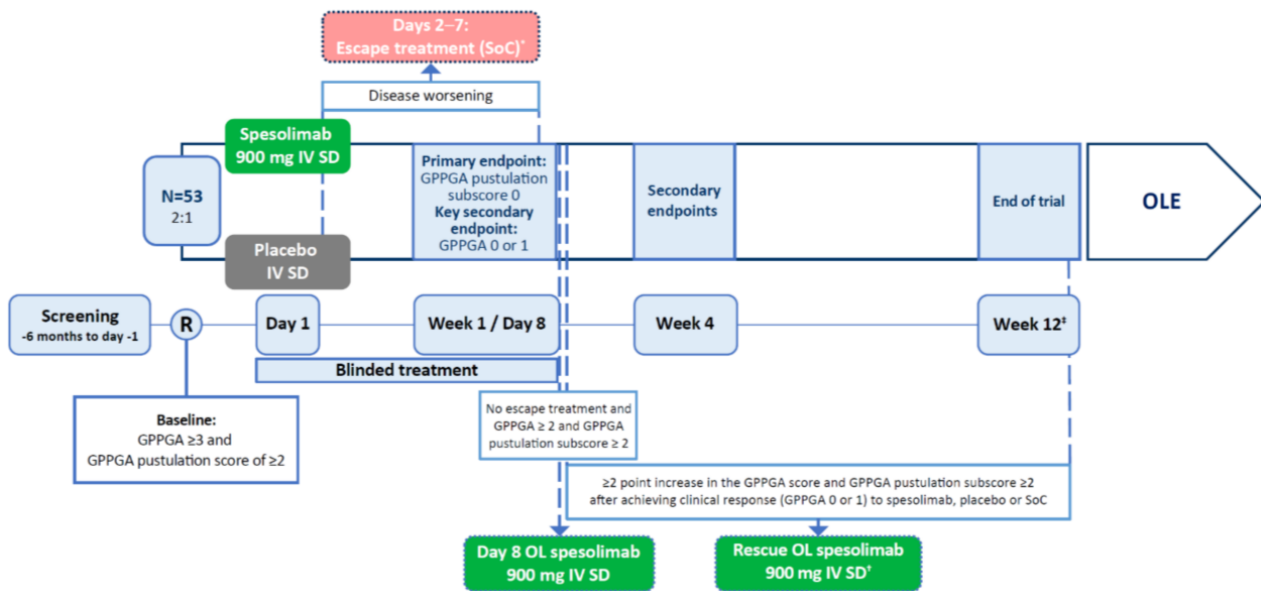
Evidence of (or previous evidence of) fever, and/or asthenia, and/or myalgia, and/or elevated CRP level and/or leukocytosis with peripheral blood neutrophilia (above ULN).

Patients receiving methotrexate, retinoids or cyclosporine and develop a flare during screening will need to discontinue the treatment before receiving first dose of spesolimab or placebo.

Exclusion

Patients will be excluded if they are presenting with:

- Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome.
- Erythrodermic plaque psoriasis without pustules or with pustules restricted to psoriatic plaques.
- Drug-triggered acute generalised exanthematous pustulosis.
- Immediate life-threatening flare of GPP or requiring intensive care treatment.
- Dose escalation of their maintenance treatment with ciclosporin, retinoids or methotrexate within 2 weeks prior to randomisation.
- Treatment with any drug, including biologics and systemic drugs considered likely to interfere with the safe conduct of the study or any prior exposure to an IL-36R inhibitor.



Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Vi setter pris på muligheten til å komme med innspill til DMP sin rapport, og ønsker å takke DMP for sitt arbeid i denne metodevurderingen av spesolimab til behandling av oppbluss hos voksne med generalisert pustuløs psoriasis (GPP). Siden vår innsendelse til DMP i april 2023 er det to nye, avgjørende elementer i denne saken som vi ber Beslutningsforum inkludere i sin vurdering. Dette gjelder (1) antall pasienter aktuelle for behandling og (2) erfaring med behandling med spesolimab hos en norsk GPP pasient.

Antall pasienter aktuelle for behandling og behandlingstrapp

Det er tre elementer som tilsier at det reelle antallet pasienter aktuelle for behandling med spesolimab er lavere enn opprinnelig lagt til grunn.

- (1) I vår innsendelse la Boehringer Ingelheim til grunn at det totalt er ca. 40 pasienter med GPP i Norge – hvorav 10 pasienter vil være aktuelle for behandling med spesolimab hvert år. Dette ble gjort basert på kliniker innspill fra 2022. Grunnlaget for antakelsen var at en del pasienter ble behandlet med anti-TNF, men at behandling med anti-IL17 var svært begrenset (som beskrevet på side 16 i vår innsendelse).

Fageksperten som DMP har konsultert beskriver at «TNF-hemmere og interleukinhemmere (IL-17-hemmere) er etablert behandling ved GPP-oppbluss i norsk klinisk praksis» (side 5, metodevurderingsrapport) (se også side 17, 20). Boehringer Ingelheim leser derfor fra DMP rapporten at i norsk klinisk praksis i 2024 brukes anti-TNF og anti-IL17 aktivt i behandling av GPP oppbluss, som er en utvikling siden vår innhenting av kliniker innspill i 2022. Det blir påpekt av fagekspert i DMP rapporten at klinikere «...har erfaring med at mange av pasientene får rask og god effekt av disse legemidlene.» (se side 5, 20 i metodevurderingsrapport).

Tatt denne vurderingen i betraktning, vil det antall pasienter aktuelle for behandling med spesolimab være betydelig lavere enn Boehringer Ingelheim la til grunn i sin innsendelse.

- (2) Fagekspert påpeker at GPP pasienter med systemiske symptomer sansynligvis vil bli behandlet med anti-TNF og anti-IL17 hemmer først (side 5, 17, 20 metodevurderingsrapport), og spesolimab vil bli vurdert hos pasienter som ikke responderer på behandling med anti-TNF og anti-IL17 hemmer. Boehringer Ingelheim stiller seg positive til en slik behandlingsalgoritme, der spesolimab blir innført sist i behandlingstrappen. Det er derfor igjen viktig å påpeke at det reelle antallet pasienter aktuelle for behandling med spesolimab blir betydelig lavere enn 10. Antakelsen av 10 pasienter ble gjort uten at det lå en slik behandlingstrapp til grunn.
- (3) Videre i DMP rapporten foreslår klinikerekspert bruk av startkriteier. Slik de er foreslått vil det være aktuelt å bruke spesolimab hos GPP pasienter med moderat til alvorlig sykdom (GPPASI >21). Igjen stiller Boehringer Ingelheim seg positive til slike startkriterier, da vi mener de reflekterer de pasientene som er aktuelle for behandling i en slik behandlingstrapp beskrevet av DMP i sin rapport. Dette igjen forsterker antakelsen om at det reelle antallet pasienter aktuelle for behandling er betydelig lavere enn 10.

Basert på vurderingene beskrevet over, gjort av både DMP og Boehringer Ingelheim, forventer vi at det reelle antallet pasienter aktuelle for behandling med spesolimab er 1-2 pasienter årlig. Det er viktig at dette anslaget tas med som en del av beslutningsgrunnlaget.

Erfaring med spesolimab i norsk klinisk praksis

Siden vår innsendelse til DMP og i etterkant av EMA godkjenning har en norsk pasient innlagt med GPP fått behandling med spesolimab. Boehringer Ingelheim ble kontaktet direkte av behandlende dermatolog for å tilgjengeliggjøre spesolimab. Intensjonen var å behandle en norsk pasient innlagt med alvorlig GPP, og som ikke hadde hatt tilstrekkelig effekt av annen biologisk behandling. Boehringer Ingelheim har ikke mottatt annen informasjon om pasienten eller behandlingsforløpet, annet enn at pasienten hadde god effekt av behandling med spesolimab. Dette tilfellet bekrefter at spesolimab kan ha en plass i norsk klinisk praksis og behandling av GPP, som et siste ledd i behandlingstrappen der andre legemidler ikke har hatt tilstrekkelig effekt og pasientens alvorlighetsgrad tilsier at ytterlige tiltak er nødvendig.