

Medicinrådets anbefaling
vedr. hydrokortison med
modificeret udløsning
(Efmody) til behandling
af klassisk medfødt
binyrebarkhyperplasi

Anbef



Dokumentoplysninger

Godkendt 25. januar 2023

Dokumentnummer 160998

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Efmody

Indikation Behandling af klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi hos unge fra 12-årsalderen og voksne

Lægemiddelfirma Diurnal Europe B.V.

ATC-kode H02AB09

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 10. maj 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 26. april 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 9. december 2022

Rådets anbefaling 25. januar 2022

Sagsbehandlingstid 274 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende hypofyse- og binyresygdomme



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler ikke langtidsvirkende hydrokortison (Efmody) til behandling af klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi hos voksne og unge fra 12-årsalderen.

Der er ikke dokumenteret en forskel i effekt, bivirkninger eller livskvalitet hos patienter, der bliver behandlet med Efmody, sammenlignet med patienter i anden glukokortikoidbehandling, herunder korttidsvirkende hydrokortison, som er den nuværende standardbehandling i Danmark.

Behandling med Efmody er meget dyrere end den nuværende standardbehandling. Derfor vurderer Medicinerådet, at omkostningerne til behandlingen er for høje.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet Efmody til behandling af patienter med klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Diurnal.

Klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi

Medfødt binyrebarkhyperplasi skyldes forskellige enzymdefekter i binyrerne, som fører til varierende grader af hormonforstyrrelser. Binyrerne omdanner kolesterol til kortisol og aldosteron, og når hormonproduktionen er forstyrret, leder det til, at patienterne får for meget mandligt kønshormon og mangler kortisol.

Kortisol er vigtig i energi- og knoglemetabolismen, og aldosteron er vigtig ift. salt- og væskebalance. Patienter med binyrebarkhyperplasi har derfor risiko for livstruende binyrebarkkriser, virilisering (hos kvinder) med øget behåring og ændring af kvindelige genitalier, tidlig pubertet, infertilitet, lav sluthøjde, øget risiko for overvægt, knogleskørhed, kardio-metaboliske sygdomme, øget forekomst af forhøjet blodtryk, atrieflimren, blodpropper i benene, type-2 diabetes og obstruktiv søvnapnø. Ovenstående sygdomme fører til en signifikant overdødelighed af patienter med medfødt binyrebarkhyperplasi.

Medicinrådet vurderer, at prævalensen for klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi er ca. 250 i Danmark, mens incidensen er ca. 10 patienter/år.

Efmody

Efmody er et hybridlægemiddel, hvilket betyder, at det aktive stof (hydrokortison) er identisk med det aktive stof i de hydrokortisontabletter, der allerede findes på markedet. Det der adskiller Efmody fra de eksisterende behandlinger er, at det er formuleret som en kapsel indeholdende små perler med hydrokortison med modificeret udløsning.

Nuværende behandling i Danmark

Der er ingen kurativ behandling af klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi. Behandlingen udgøres primært af tilskud af hydrokortison. Hydrokortison er identisk med kroppens eget forekommende kortisol, og det europæiske selskab for endokrinologi anbefaler brug af hydrokortison til alle patienter uanset alder. Langtidsvirkende glukokortikoid anbefales ikke til børn og unge grundet risikoen for højdereduktion.

Behandlingen er en balancegang mellem under- og overbehandling. Underbehandling medfører høje niveauer af androgenhormoner, især testosteron, og overbehandling giver bivirkninger.

Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed af Efmody er undersøgt i to studier: DIUR-005 og DIUR-006. DIUR-005-studiet er et fase III, randomiseret, open-label forsøg, som inkluderede 122 voksne



patienter med klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi. Patienterne blev randomiseret 1:1 mellem at fortsætte aktuelle behandling eller overgå til Efmody i 24 uger. DIUR-006-studiet er et langtids follow-up studie, der havde til henblik at evaluere sikkerhed og effekt op til 3,7 år efter opstart af Efmody. I alt blev 91 patienter inkluderet.

En del usikkerheder påvirker datagrundlaget i ansøgningen. DIUR-005 er et open-label-studie, og afrapporteringen af en del af effektmålene kan derfor være påvirket af, at patienterne var bekendt med, hvilken behandling de fik. I denne sammenhæng kan effektmålene: binyrebarkkriser, stressdoser, sikkerhed og livskvalitet være påvirket.

Derudover er der usikkerhed ift. overførbareheden til dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer samlet set, at de danske patienter oplever bedre sygdomskontrol end patienterne i studiet ved baseline, hvormed effekten af Efmody kan være mindre i dansk klinisk praksis end i studiedata.

Det er også usikkert om patienterne i DIUR-006 fik den rette dosis af Efmody, hvilket påvirker både effekten, men også omfanget af uønskede hændelser. Den gruppe patienter i studiet, der behandles med hydrokortison, hvilket bedst svarer til dansk klinisk praksis, får en lavere dosis end de patienter der blev behandlet med Efmody.

Medicinrådet vurderer, at der ikke er dokumenteret forskel på effekten af nuværende glukokortikoidbehandling og Efmody, hvad angår stabilisering af koncentrationen af 17-OHP over døgnet. Efmody sænker koncentrationen af 17-OHP om morgenen og om formiddagen bedre end standard glukokortikoidbehandling, men det er usikkert, om dette har en klinisk relevans, og derfor anser Medicinrådet Efmody og nuværende standard glukokortikoidbehandling som ligeværdige til at stabilisere 17-OHP.

På baggrund af de kliniske data fra studiet vurderer Medicinrådet ikke, at der er forskel på antallet af binyrebarkkriser eller antallet af stressdoseringer og på livskvaliteten eller sikkerhedsprofilerne på Efmody og standard glukokortikoidbehandling.

Omkostningseffektivitet

Virksomheden har indsendt en *de novo* cost-utility analyse, der sammenligner Efmody med forskellige glukokortikoider anvendt i dansk klinisk praksis. Idet Medicinrådet på baggrund af det indsendte datamateriale vurderer, at der ikke er effekt- og sikkerhedsmæssige forskelle på Efmody og standard glukokortikoidbehandling, har Medicinrådet udarbejdet en omkostningsminimeringsanalyse, hvor lægemiddelpriserne for Efmody og glukokortikoider er det primære sammenligningsgrundlag. Medicinrådet har ikke medtaget børn og unge mellem 12-17 år i analysen, idet Medicinrådet vurderer, at Efmody ikke skal tilbydes som standardbehandling til populationen.

Resultatet af Medicinrådets analyse viser, at meromkostningerne ved ibrugtagning af Efmody er ca. [REDACTED] pr. patient. Resultaterne er præsenteret i Tabel 1. Udføres analysen med AIP bliver resultatet ca. 1,04 mio. kr. pr. patient.



Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse, de gennemsnitlige omkostninger per patient i DKK (SAIP), diskonterede tal.

	Efmody	Glukokortikoider	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Totale omkostninger	■	■	■

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af Efmody vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 3,57 mio. DKK i år.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Medfødt binyrebarkhyperplasi	11
1.3	Hydrokortison (Efmody).....	13
1.4	Nuværende behandling	13
1.5	Litteratursøgning.....	15
1.6	Kliniske studier	16
1.6.1	DIUR-005	17
1.6.2	DIUR-006	18
1.7	Population, intervention, komparator og effektmål.....	19
1.7.1	Population.....	20
1.7.2	Intervention	22
1.7.3	Komparator	22
1.7.4	Effektmål	23
1.8	Sammenligning af effekt	23
1.8.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	23
1.8.2	Oversigt over effektestimater	24
1.8.3	17-OH-progesteron (17-OHP)	24
1.8.4	Androstendion	26
1.8.5	Dosis af glukokortikoid.....	26
1.8.6	Knogletæthed	28
1.8.7	Binyrebarkkriser	28
1.8.8	Stressdoseringer	29
1.8.9	Helbredsrelateret livskvalitet.....	30
1.9	Sammenligning af sikkerhed	32
1.10	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	35
2.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	36
2.1	Analyseperspektiv.....	36
2.2	Model.....	37
2.3	Omkostninger	38
2.3.1	Lægemedlommelomkostninger	38
2.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets analyse.....	40
2.5	Resultater.....	40
2.5.1	Resultat af Medicinrådets analyse.....	40
2.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	41
3.	Budgetkonsekvenser	42
3.1	Estimat af patientantal og markedsandel	42
3.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	43
4.	Diskussion.....	44



5.	Referencer	46
6.	Sammensætning af fagudvalg	47
7.	Versionslog	49

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 47.



Begreber og forkortelser

17-OHP:	17-hydroxyprogesteron
A4:	Androstenedion
ACTH	Adrenokortikotropt hormon
AIP:	Apotekets indkøbspris (<i>Pharmacy purchase price</i>)
AUC:	Arealet under kurven (<i>Area under the curve</i>)
BMI:	Kropsmasseindex (<i>Body Mass Index</i>)
DEXA:	<i>Dual energy X-ray absorptiometry</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L:	<i>EuroQol 5-domain 5-level</i>
HbA1c:	Hæmoglobin A1c
hsCRP:	<i>High-sensitivity C-reactive protein</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
QALY:	Kvalitetsjusterede leveår (<i>Quality Adjusted Life Years</i>)
QoL:	Livskvalitet (<i>Quality of Life</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekets indkøbspris (<i>Hospital pharmacy purchase price</i>)
SDS:	Standardafvigelsescore (<i>Standard deviation score</i>)
SF-36:	<i>Short Form 36</i>



SMD: *Standardized Mean Difference*



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet Efmody til behandling af patienter med klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi.

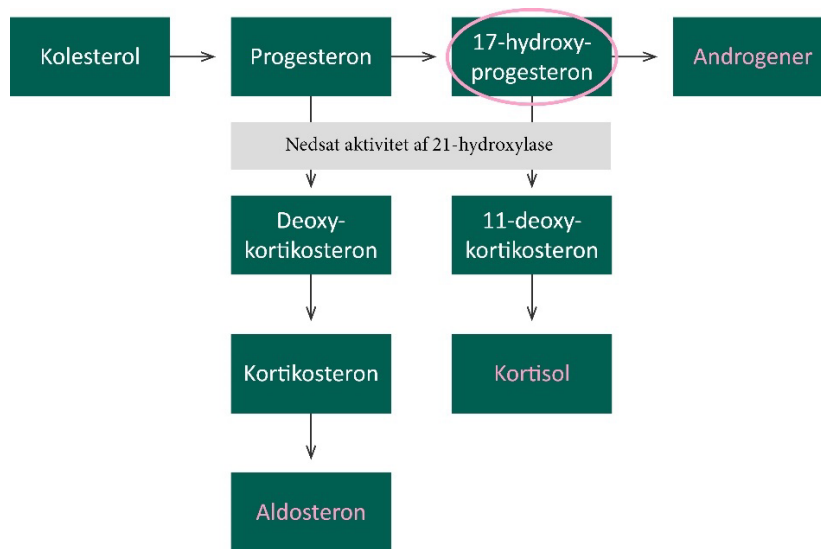
Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Diurnal Europe B.V.

Diurnal Europe B.V. fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 27. maj 2021.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende hypofyse- og binyresygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Medfødt binyrebarkhyperplasi

Medfødt binyrebarkhyperplasi skyldes forskellige enzymdefekter i binyrerne, som fører til varierende grader af hormonforstyrrelser. Den hyppigste enzymdefekt (> 90 %) skyldes en medfødt gendefekt i CYP21A2-genet, der koder for enzymet 21-hydroxylase. Nedsat aktivitet af 21-hydroxylase giver nedsat eller manglende produktion af kortisol og/eller aldosteron, og dermed øges den overordnede adrenokortikotrope hormon (ACTH)-stimulation af binyrerne, som fører til binyrebarkhyperplasi. Når 21-hydroxylase-aktiviteten er nedsat, medfører det en ophobning af 17-hydroxyprogesteron (17-OHP), som fører til øget niveau af androgener (se Figur 1-1). 17-OHP er en metabolit i omdannelsen af kolesterol til kortisol, og syntesedannelsen foregår udelukkende i binyrebarken, derfor bruges 17-OHP i dansk klinisk praksis til at screene for medfødt binyrebarkhyperplasi samt til at vurdere effekten af behandlingen med glukokortikoid og behovet for evt. dosisjustering. Hos børn, der ikke er i puberteten, skal niveauet af 17-OHP være under 3,03 nmol/L og hos voksne under 6,06 nmol/L.



Figur 1-1. Omdannelsen af kolesterol til binyrebarkhormoner

Klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi kan inddeles i to former: En salttabende form, hvor mangel på aldosteron og kortisol giver livstruende salttab fra nyrerne i ugerne efter fødslen, og en viriliserende form, hvor overskud af androgener (herunder testosteron) fører til øget produktion af mandlige kønshormoner med påvirkning af kønsorganer i mandlig retning. Ved begge former har patienterne for meget mandligt kønshormon og mangler kortisol. Variationer ses, og patientens fænotype afhænger af sværhedsgraden af enzymdefekten. For piger vil der dog ved begge former oftest ses virilisering med f.eks. stor klitoris og/eller sammenvoksede ydre kønslæber. De indre organer som livmoder og æggestokke er normale.

Kortisol er vigtig i energi- og knoglemetabolismen, og kortisolproduktionen har normalt en døgnrytme med maksimal koncentration tidligt om morgenen omkring opvågning og jævnt faldende niveauer i løbet af dagen. Produktionen stiger under stress samt akut sygdom. Nedsat aldosteron-produktion (mineralokortikoid) fører til en forstyrret salt- og væskebalance og kan i værste fald føre til en binyrebarkkrise, som kan være livstruende. Ved en binyrebarkkrise kan lavt blodtryk og væskemangel føre til shock, som medfører, at kroppens organer ikke får næring og ilt nok.

Hos kvinder fører den øgede testosteronproduktion til virilisering med øget behåring og ændring af kvindelige genitalier, og begge køn vil opleve tidlig pubertet.

Udover risikoen for binyrebarkkrise og virilisering er langtidskonsekvenserne af medfødt binyrebarkhyperplasi infertilitet og lav sluthøjde. Behandling med hydrokortison øger risikoen for overvægt og knogleskørhed. Derudover er der forøget risiko for kardio-metaboliske sygdomme, foruden en øget forekomst af forhøjet blodtryk, atrieflimren, blodpropper i benene, type-2 diabetes og obstruktiv søvnapnø. Ovenstående sygdomme fører til en signifikant overdødelighed af patienter med medfødt binyrebarkhyperplasi. Et svensk registerstudie viser, at gennemsnitsalderen for død i Sverige er 6,2 år lavere for patienter med klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi (HR: mænd 2,3 [1,2-4,3], HR: kvinder 3,5 [2,0-6,0]) [1].



Der er divergerende resultater for patienternes livskvalitet, men de to største observationelle studier (fra hhv. Norge og England) viser, at patienterne har signifikant lavere livskvalitet sammenlignet med baggrundsbefolkningen målt med SF-36 [2,3].

Forekomsten af klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi er anslået til at være 1:14.000, mens prævalensen af alle former af binyrebarkhyperplasi er 1:10.000. I 2009 blev screening af nyfødte for klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi indført i Danmark. Medicinrådet vurderer, at prævalensen for klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi er ca. 250 i Danmark, mens incidensen er ca. 10 patienter/år.

1.3 Hydrokortison (Efmody)

Efmody er en formulering af hydrokortison med modificeret udløsning og er godkendt til behandling af klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi hos patienter over 12 år. Efmody er et hybridlægemiddel, hvilket betyder, at det aktive stof (hydrokortison) er identisk med det aktive stof i de hydrokortisontabletter, der allerede findes på markedet. Det der adskiller Efmody fra de eksisterende behandlinger er, at det er formuleret som en kapsel indeholdende små perler med hydrokortison med modificeret udløsning.

Hydrokortison er et glukokortikoid med moderat mineralokortikoid effekt, hvilket vil sige, at det også delvist regulerer vand- og saltbalancen. Kapslerne indeholder 5 eller 10 mg, og dosis til voksne er 15-20 mg dagligt, mens dosis til børn er 0-15 mg/m² legemsoverflade dagligt.

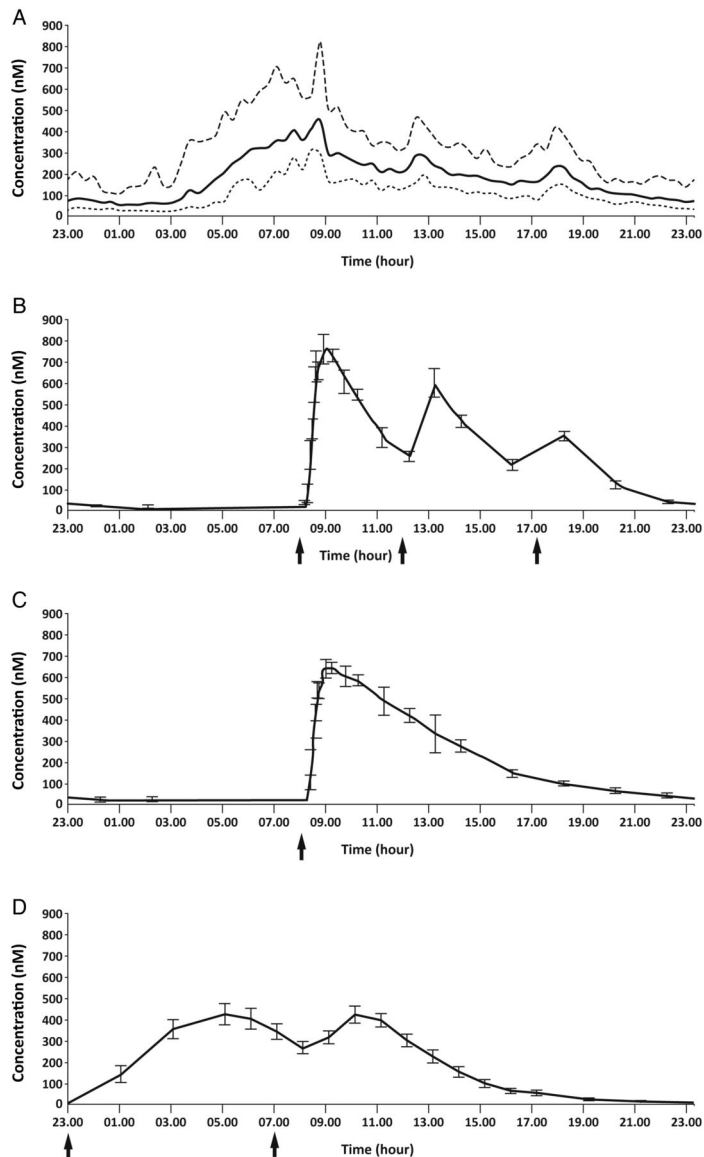
Der er ikke tale om en indikationsudvidelse, Efmody har ikke været igennem *accelerated assessment* og er ikke længere et *orphan drug* (pr. april 2021, hvor status blev ændret).

1.4 Nuværende behandling

Der er ingen kurativ behandling af klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi. Behandlingen af den salttabende- og viriliserende form er den samme og udgøres primært af tilskud af hydrokortison. Behandlingen er en balancegang mellem under- og overbehandling. Underbehandling medfører høje niveauer af androgenhormoner, især testosteron, og overbehandling giver bivirkninger. Bivirkningerne til den nuværende behandling omfatter blandt andet vægtøgning, diabetes og på lang sigt knogleskørhed. Ved underbehandling er bivirkningerne blandt andet træthed, kvalme, diarré, dehydrering og saltmangel.

Hydrokortison er identisk med kroppens eget forekommende kortisol, og det europæiske selskab for endokrinologi anbefaler brug af hydrokortison til alle patienter uanset alder, og anbefaler ikke et langtidsvirkende glukokortikoid til børn og unge grundet risikoen for højdereduktion.

Formålet med at vælge et hydrokortisonpræparat med modificeret udløsning er at efterligne det naturlige kortisolrespons, og sådanne langtidsformuleringer kan overvejes til voksne og unge, der har afsluttet højdevæksten (Se Figur 1-2).



Figur 1-2. Daglig kortisolkoncentration

Daglig kortisolkoncentration hos a) raske frivillige (gennemsnit, 10. og 90. centil) målt ved LC-MS/MS b) tre gange dagligt hydrokortison med øjeblikkelig frigivelse (gennemsnit og 95 % CI) målt ved immunoassay c) én gang dagligt Plenadren (gennemsnit og 95 % CI) målt ved immunoassay og d) to gange dagligt Efmody (middelværdi og SEM) målt ved LC-MS/MS.

Pile på x-aksen repræsenterer doseringstidspunktet.

LC-MS/MS = væskechromatografi-massespektroskopi/massespektroskopi; AI = binyrebarkinsufficiens; CI = konfidensinterval; CAH = medfødt adrenal hyperplasi; SEM = standardfejl for middelværdien.

Hvis der er behov for at erstatte aldosteron (mineralokortikoid) anbefales tillæg af fludrokortison.

De hyppigste anvendte glukokortikoider i Danmark er vist i Tabel 1-1.

Glukokortikoidbehandling i dansk klinisk praksis. Hydrokortison gives til langt de fleste patienter og nogle, især kvinder, får samtidig dexamethason. Alkindi er hydrokortison



formuleret som granulat. Da små børn ikke kan sluge tabletter og skal have hydrokortison i lav dosis, kan Alkindi med fordel anvendes til disse patienter. Prednisolon er også et glukokortikoid, men er 4 gange mere potent end hydrokortison, hvorfor der skal gives lavere dosis for at opnå den samme effekt. Desuden har prednisolon ca. dobbelt så lang halveringstid.

Tabel 1-1. Glukokortikoidbehandling i dansk klinisk praksis

Glukokortikoidbehandling	Voksne		Børn og unge	
	Dosis (mg)	Brug	Dosis (mg)	Brug
Hydrokortison	20	> 95 %	15	100 %
Dexamethason i tillæg til hydrokortison	0,05 - 0,1	50 %	0,05 – 0,1	10 %
Prednisolon	5	5 %	2,8	0 %
Alkindi	0	0 %	3-20 ^a	< 5 %

a = Dosis er aldersafhængig - små børn får ca. 1 mg x 3 ved start, dosis hos 17-18 årige vil ligne den, voksne får.

1.5 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning for at identificere studier, der sammenligner effekt og sikkerhed for Efmody med hyppigt anvendte glukokortikoider. Der er fundet et klinisk randomiseret studie (Efmody phase III DIUR-005 trial), som ansøger har udført, og som ligger til grund for markedsføringsgodkendelsen. Herudover findes yderligere et fase II-studie (DIUR-003), som også er udført af ansøger, men som ikke er inkluderet i ansøgningen samt et langtidsopfølgingsstudie (DIUR-006) med patienter fra DIUR-003 og DIUR-005. Både DIUR-005 samt DIUR-006 indgår i analysen som præsenteret i Tabel 1-2.



1.6 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 1-2. Studieoversigt

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
DIUR-005 [NCT02716818] [4]	Voksne patienter (≥ 18 år, begge køn) med klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi	Efmody (udviklingsnavn; Chronocort)	Standard GC-terapi (hydrocortison, predisone, prednisolone, dexamethasone)	Primært effekt mål: Ændring i baseline efter 24 uger for 24-timer SDS-profil for 17-OHP. Sekundært effekt mål: Ændring i baseline efter 24 uger for 24-timer A4, total daglig dosis af Efmody, kropssammensætning (DEXA), relevante laboratoriemarkører, QoL og sikkerhed.	Nej. Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse, hvor Efmody antages at have samme kliniske værdi som de glukokortikoider, der er standardbehandling.
DIUR-006 [NCT03062280] [4]	Patienter, som har fuldført studierne DIUR-005 eller DIUR-003	Efmody (udviklingsnavn; Chronocort)	Ingen komparator	Primært effekt mål: Sikkerhed og tolerance for Efmody. Sekundært effekt mål: Sygdomskontrol (bestemt ved hjælp af 17-OHP og A4), total daglig dosis af Efmody, kropssammensætning, relevante laboratoriemarkører og QoL.	Nej (se ovenfor).

C-CAH = *classical congenital binyrebark hyperplasia*, GC = glucocorticoid, 17-OHP = 17-hydroxyprogesterone, A4 = androstenedione, DEXA = dual energy X-ray absorptiometry, SDS = *standard deviation score*, QoL = quality of life.

Patienter, der har været inkluderet i dette eller i DIUR-005, har haft mulighed for at indgå i et enkeltarmet follow-up-studie af effekt og sikkerhed (DIUR-006). Data fra DIUR-005 samt tidlige data fra DIUR-006 er publiceret [4]. I ansøgningen er desuden opgjort data fra DIUR-006 indtil den 30. april 2020, som er præsenteret på en international conference [5]. DIUR-006-studiet løber frem til april 2022.



1.6.1 DIUR-005

DIUR-005-studiet er et fase III, randomiseret, open-label-forsøg, som inkluderede 122 voksne patienter med klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi. Patienterne skulle være i stabil behandling med glukokortikoid (stabil dosis i mere end 6 måneder) og være tilstrækkeligt behandlet med mineralokortikoid (renin under 2 x normal øvre grænse). Patienter, der havde fået fjernet begge binyrer, fik øvrig medicin – der kunne påvirke glukokortikoid-metabolismen – samt havde nattearbejde, blev ekskluderet.

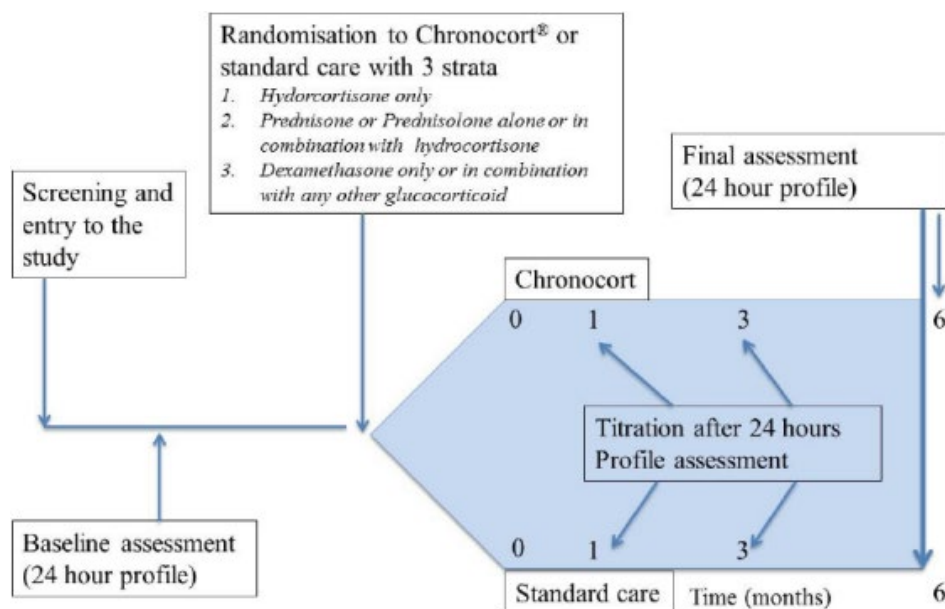
Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten at fortsætte aktuelle behandling eller at overgå til Efmody i 24 uger.

I både intervention og komparator blev patienterne dosisjusteret i uge 4 og 12 ud fra følgende blodprøver og grænseværdier:

- 17-hydroxyprogesterone mellem 1,2 – 36,4 nmol/L
- Androstendion (mænd) mellem 1,4 – 5,2 nmol/L
- Androstendion (kvinder) mellem 1,0 – 7,0 nmol/L

I DIUR-005 blev 24-timers blodprøveprofiler anvendt, så blodprøver taget imellem 1.00 - 9.00 (5 blodprøver) blev brugt til at justere aftendosis, mens prøver taget mellem 11.00-19.00 (5 blodprøver) blev brugt til at justere morgendosis.

Blodprøverne blev gentaget efter 6 mdr. som afslutning på studiet. Blodprøverne blev foretaget hver 2. time over 24 timer. Studiedesignet er vist i nedenstående Figur 1-3



Figur 1-3. DIUR-005 Studiedesign

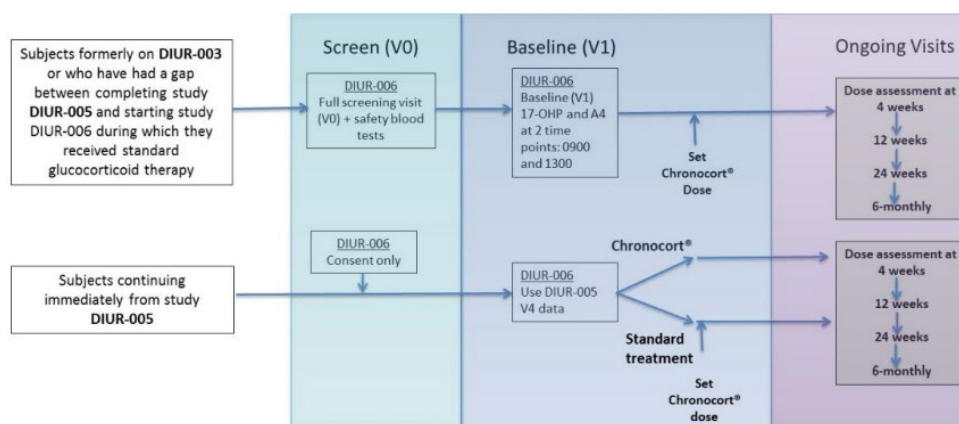
Bemærk, at Efmody i udviklingsfasen hed Chronocort.



Studiets primære effektmål var ændring fra inklusion til 24 uger af 17-OH-progesteron samt androstendion (som er forstadier til hhv. progesteron og testosteron). Sekundære effektmål inkluderede: total daglig dosis af Efmody, kropssammensætning (målt ved en DEXA-scanning), blodprøver mhp. at bedømme knoglestatus, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed.

1.6.2 DIUR-006

DIUR-006-studiet er et langtids follow-up studie af patienter, der indgik i fase II (DIUR-003) eller fase III (DIUR-005)-studierne, med henblik på at evaluere sikkerhed og effekt op til 3,7 år efter opstart af Efmody. I alt blev 91 patienter inkluderet. Studiedesignet er vist i Figur 1-4.



Figur 1-4. DIUR-006 studiedesign

Bemærk, at Efmody i udviklingsfasen hed Chronocort.

Studiet blev afsluttet i april 2022, men ansøger har kun medtaget data frem til udgangen af april 2020 i ansøgningen. I originalartiklen er data frem til udgangen af april 2019 præsenteret [6].

Det primære endepunkt var sikkerhed; symptomer på binyrebarkinsufficiens og overbehandling med glukokortikoid, brug af ekstra glukokortikoid ved sygdom og binyrebarkkriser.

Det sekundære endepunkt var effektivitet, målt som kontrol af 17-OH-progesteron og androstendion, ændring af Efmody-dosis fra baseline, kropsmassesammensætning og helbredsrelateret livskvalitet.

I DIUR-006-studiet fortsatte alle patienter fra DIUR-003- og DIUR-005-studiet deres Efmody-dosis, mens patienter i kontrolarmen af DIUR-005 blev skiftet til Efmody fra deres vante glukokortikoid.

I DIUR-006-studiet blev en mere enkel algoritme for dosisjustering af Efmody brugt, sammenlignet med DIUR-005-studiet, grænserne for 17-hydroxyprogesterone og



androstendion var identiske, men der blev taget to blodprøver kl. 9.00 og 13.00, som bedre afspejler klinisk praksis.

DUIR-006 bruges kun supplerende til at belyse effekt og sikkerhed af Efmody, fordi studiet ikke har nogen komparator.

1.7 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 1-3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter (≥ 18 år, begge køn) med klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi	Der er kun medtaget voksne patienter i studiet, men indikationen dækker også børn (≥ 12 år)	Voksne patienter (≥ 18 år, begge køn) med klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi
Intervention	Efmody 20-30 mg	Medicinrådet vurderer, at dosis af Efmody i dansk klinisk praksis gennemsnitligt ville være 20-25 mg (se afsnit 1.8.5)	Behandlingsstart: Efmody 30 mg/dag Vedligeholdelse: Efmody [REDACTED]
Komparator	Hydrokortison 25 mg (63,9 %), prednisolon 32,8 mg (36,1 %), dexamethason 40 mg (8,2 %), prednison 32,8 mg (3,3 %)	I dansk klinisk praksis får > 95 % hydrokortison (20 mg) og nogle, især kvinder, får dexamethason i tillæg (0,05-0,1 mg)	Hydrokortison 20 mg 95 % anvendelse Plenadren 30 mg 0 % anvendelse Prednisolon 5 mg 5 % anvendelse
Effektmål	Primært effektmål: Ændring i baseline efter 24 uger for 24-timers SDS-profil for 17-OHP Sekundært effektmål: Ændring i baseline efter 24 uger for 24-timer A4, total daglig dosis af Efmody, kropssammensætning (DEXA), relevante laboratoriemarkører, QoL og sikkerhed.	Der er primært tale om surrogatmål, og det eneste kliniske endepunkt er "kropssammensætning". Det gør vurderingen af effekt usikker.	Ikke relevant. Medicinrådets analyse udgøres af en omkostningsminimerings-analyse.



1.7.1 Population

Populationen i DIUR-005 og DIUR-006 består af voksne med klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi. Baselinekarakteristika for de inkluderede patienter er beskrevet i tabellen nedenfor:

Tabel 1-4. Baselinekarakteristika

	DIUR-005 (n=122)		DIUR-006 (n=91)
	Efmody (n=61)	Standard-behandling (n=61)	
Alder (år)			
middelværdi (SD)	35,2 (10,3)	37,5 (12,8)	37,1 (11,8)
Median (interval)	35,0 (19; 61)	40,0 (19; 68)	35,0 (20; 67)
Aldersgruppe (år), n (%)			
18-30	20 (32,8)	21 (34,4)	30 (33,0)
30-50	36 (59,0)	28 (45,9)	44 (48,4)
50-70	5 (8,2)	12 (19,7)	17 (18,7)
≥ 70	0	0	0
Antal mænd, n (%)	19 (31,1)	25 (41,0)	29 (31,9)
Antal kvinder, n (%)	42 (68,9)	36 (59,0)	62 (68,1)
Etnicitet, n (%)			
Kaukasisk	60 (98,4)	60 (98,4)	89 (97,8)
Alle andre etniciteter	1 (1,6)	1 (1,6)	-
BMI (kg/m ²), middelværdi (SD)	28,5 (6,4)	27,7 (4,3)	28,8 (5,7)
Median (interval)	27,8 (18,0; 43,7)	27,0 (19,7; 36,8)	28,3 (18,0; 43,7)
Omkreds rundt om livet (cm), middelværdi (SD)	90,9 (16,3)	90,5 (11,8)	91,5 (14,8)
Median (interval)	89,0 (63,0; 133,0)	86,0 (73,0; 119,0)	89,0 (65,0; 133,0)
Tid siden AGS-diagnose (år), middelværdi (SD)	33,7 (10,2)	36,6 (12,6)	35,8 (11,6)



	DIUR-005 (n=122)		DIUR-006 (n=91)
	Efmody (n=61)	Standard-behandling (n=61)	
Median (interval)	33,5 (17; 60)	35,7 (13; 65)	33,9 (17,1; 65,8)
Salttabende, n (%)	49 (80)	51 (84)	77 (85)
God sygdomskontrol, n (%) a,b	20 (37,7)	32 (61,5)	52 (50,0)
Har været indlagt indenfor de seneste 12 måneder op til DIUR-005 (%)			
Ja	59 (96,7)	60 (98,4)	85 (93,4)
Nej	2 (3,3)	1 (1,6)	5 (5,5)
Antal binyrebarkkriser indenfor det seneste år, n (%)			
0	58 (95,1)	59 (96,7)	86 (94,5)
1	3 (4,9)	2 (3,3)	5 (5,5)
Tidligere behandling, n (%)			
Efmody	N/A	N/A	41 (45,1)
Hydrokortison	36 (59,0)	39 (63,9)	40 (44,0)
Prednisolon	21 (34,4)	22 (36,1)	17 (18,7)
Dexamethason	5 (8,2)	5 (8,2)	4 (4,4)
Prednison	3 (4,9)	2 (3,3)	3 (3,3)

SD = standardafvigelse, a) god sygdomskontrol defineret som 17OH under 1200ng/dl ved prøve kl. 9, b) patienter, der møder kriterierne for effekt [4].

Studiet inkluderede patienter fra Vesteuropa (Danmark, Frankrig, Tyskland, Holland, Sverige, England, og USA), hvorfor ansøger formoder, at patienterne ligner dansk klinisk praksis. Der er begrænset viden om populationen i Danmark grundet den lave incidens. Det er uvist, hvordan patienterne er identificeret i studiet, men de har alle klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi. I dag stilles diagnosen ved screening af nyfødte som følge af målinger af 17-OH-progesteron. Hvis denne er forhøjet, måles også kortisol samt androstendion.

Medicinerådet vurderer, at ca. 50 % af patienterne behandles med dexamethason i Danmark. Dexamethason gives om aftenen, og kombinationsbehandlingen, vurderer Medicinerådet, giver en bedre regulering. Dermed kan effekten af Efmody i en dansk population forventes at være dårligere, end man ser i studiet.



Medicinrådet bemærker desuden, at patienterne i studiet er relativt dårligt regulerede, og at kun 37,7 % er i god sygdomskontrol ved baseline i den arm, der får Efmody. I kontrolarmen er 61,5 % af patienterne i god sygdomskontrol. Denne diskrepans mellem de to arme giver usikkerhed i sammenligningen af effekt. I den danske patientpopulation vil omkring 75 % af patienterne være i god sygdomskontrol, og Medicinrådet vurderer, at dette medfører yderligere usikkerhed og risiko for overvurdering af den forventede effekt i dansk klinisk praksis.

BMI i den danske patientpopulation er højere, og Medicinrådet vurderer, at det er et tegn på, at patienterne er overbehandlede med dexamethason, og at behandling med Efmody kan forventes at forhindre dette.

Medicinrådets vurdering af population

Sygdommen er arvelig, arvegangen er kendt, og diagnosen stillet på baggrund af internationalt anerkendte objektive markører, patienterne er primært fra Vesteuropa, og er delvist inkluderet i Danmark. Baselinekarakteristika vurderes dog ikke at være helt sammenlignelige både indenfor studierne og i sammenligning med den danske patientpopulation, hvilket medfører usikkerhed ved tolkning af resultaterne.

1.7.2 Intervention

Interventionen i de kliniske studier er identisk med den måde, Efmody vil blive ibrugtaget i dansk klinisk praksis. Interventionen i den sundhedsøkonomiske model er ligeledes i overensstemmelse med den måde, behandlingen forventes at blive håndteret i dansk praksis. Ifølge EMAs anbefaling er dosis af Efmody 15-25 mg dagligt til voksne, mens dosis til børn er 0-15 mg/m² legemsoverflade dagligt. To tredjedele til tre fjerdedele af den daglige dosis tages om aftenen ved sengetid, mindst 2 timer efter sidste måltid, og resten om morgenen mindst 1 time før et måltid.

Medicinrådets vurdering af intervention

I DIUR-005 vurderes dosis ift. de målte niveauer i blodprøverne samt et spørgeskema. I dansk klinisk praksis vurderer man dosis ud fra, hvordan patienterne har det ved samtale med patienten. For kvinder indgår det i vurderingen, om deres menstruation vender tilbage. Medicinrådet vurderer, at dosis af Efmody ville være højere i dansk klinisk praksis – gennemsnitligt 20-25 mg (se afsnit 1.8.5). Efmody er indiceret til behandling af børn fra 12-årsalderen, men Medicinrådet bemærker, at langtidsvirkende glukokortikoid ikke anbefales til børn og unge grundet risikoen for højdereduktion. Medicinrådet bemærker, at der ikke er data for vækst i DIUR-005 og DIUR-006, og at man derfor ikke skal behandle børn, der ikke har haft deres pubertetsspurt. Der kan være enkelte næsten færdigt voksede teenagere, som er mulige kandidater til behandlingen – det svarer til mellem 2 og 5 % af de 15- 18-årige.

1.7.3 Komparator

I DIUR-005 fik patienterne enten monoterapi eller en kombination af hydrokortison, prednison, prednisolon, eller dexamethason. I studiet fik 64 % hydrokortison, 36 % fik prednisolon, 8,2 % fik dexamethason og 3,3 % fik prednison).



Medicinerådets vurdering af komparator

Fordelingen af de forskellige glukokortikoider i komparatorarmen i DIUR-005-studiet afspejler ikke dansk klinisk praksis, hvor man primært behandler med hydrokortison. Over 90 % af patienterne i Danmark får hydrokortison (20 mg), og ca. 50 % af disse får dexamethason i tillæg. De øvrige danske patienter får prednisolon. Denne variation afspejles i den sundhedsøkonomiske analyse. Dosis i dansk klinisk praksis er lavere end i studiet, hvor patienterne fik 25 mg.

1.7.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for hormonniveauerne af 17-OH-progesteron (17-OHP) og androstendion (A4), stressdoser (*sick day rules*), knogletæthed, krops- og fedtvægt, blodprøver (fastende glukose, HbA1c, testosteron, insulin, hsCRP), helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L og SF-36), antallet af binyrebarkkriser samt dosis af glukokortikoid (både Efmody og komparator).

Medicinerådets vurdering af effektmål

Niveauerne af 17-OHP og androstendion, knogletæthed, dosis af glukokortikoid, binyrebarkkriser og stressdoser samt sikkerhed og livskvalitet er de væsentlige effektmål til at vurdere effekten af Efmody, mens de resterende sekundære og eksplorative effektmål ikke bidrager med yderligere væsentlig information vedrørende effekten af behandlingerne.

1.8 Sammenligning af effekt

1.8.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har lavet en direkte sammenligning af Efmody med glukokortikoid med data fra DIUR-005. Der er foretaget en styrkeberegning på det primære effektmål, og det relevante antal deltagere blev inkluderet. Det primære effektmål, 17-OHP og androstendion blev analyseret over 24 timer ved brug af Wilcoxon test (α 5 % to-sidet, β 95 %).

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at analysemetoden er tilstrækkelig.



1.8.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 1-5. Oversigt over udvalgte effektestimater fra DIUR-005

Effektmål	Efmody	Glukokortikoid	Gennemsnitlig forskel (95 % CI)
Ændring af 24-timers SDS-profil for 17-OH-progesteron fra baseline efter 24 uger, naturlig logaritme af gennemsnit SDS-profil (SD)	-0,40 (0,85)	-0,17 (0,78)	-0,07 (-0,30; 0,16)
Ændring af A4-koncentration over 24 timer fra baseline efter 24 uger, AUC (SD)	-22,9 (26,9)	-9,3 (20,4)	-10,5 (-18,7; -2,3)
Knogletæthed	-0,001 (0,025)	-0,008 (0,040)	■
Binyrebarkkriser	0	3	-
Dosis af glukokortikoid ved uge 24	30,0 (10-65)	25,0 (15-55) (Hydrokortison)	-
Helbredsrelateret livskvalitet			Se afsnit 1.8.9

17-OHP = 17-hydroxyprogesterone, SDS = standardafvigelsesscore, SD = standardafvigelse, A4 = androstendion, AUC = arealet under kurven.

1.8.3 17-OH-progesteron (17-OHP)

Som beskrevet i 1.21.2 er det et vigtigt behandlingsmål at nær-normalisere 17-OH-progesteron (17-OHP) (i eller lidt over øvre normalområde), da det er et udtryk for en mere normal hormonbalance. 17-OHP-koncentrationen (og androstendion) bruges klinisk til at vurdere behandlingen med glukokortikoid og behovet for evt. dosisjustering. Den kliniske overførbare til patientrelaterbare endemål er dog ikke godt belyst blandt patienter med klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi.

Hos børn, der ikke er i puberteten, er normalværdien af 17-OHP under 3,03 nmol/L og hos voksne under 6,06 nmol/L. For patienter i behandling for klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi defineres den øverste grænse for, om patienterne er velbehandlede, ved en 17-OHP på 36,4 nmol/L.

I DIUR-005 blev koncentrationen af 17-OHP målt 13 gange i løbet af et døgn ved baseline og efter 4, 12 og 24 uger. Effektmålet er opgjort som ændringen i 24-timers standardafvigelsesscore (SDS)-profilen for 17-OHP sammenlignet med baseline. SDS var i studierne defineret som antallet af standardafvigelser over eller under den gennemsnitlige referenceværdi for 17-OHP, for hvert af de tidspunkter 17-OHP blev målt. Resultaterne for det primære effektmål fra DIUR-005 er opgjort i Tabel 1-6. Ændring af 24-timers SDS-profil nedenfor.



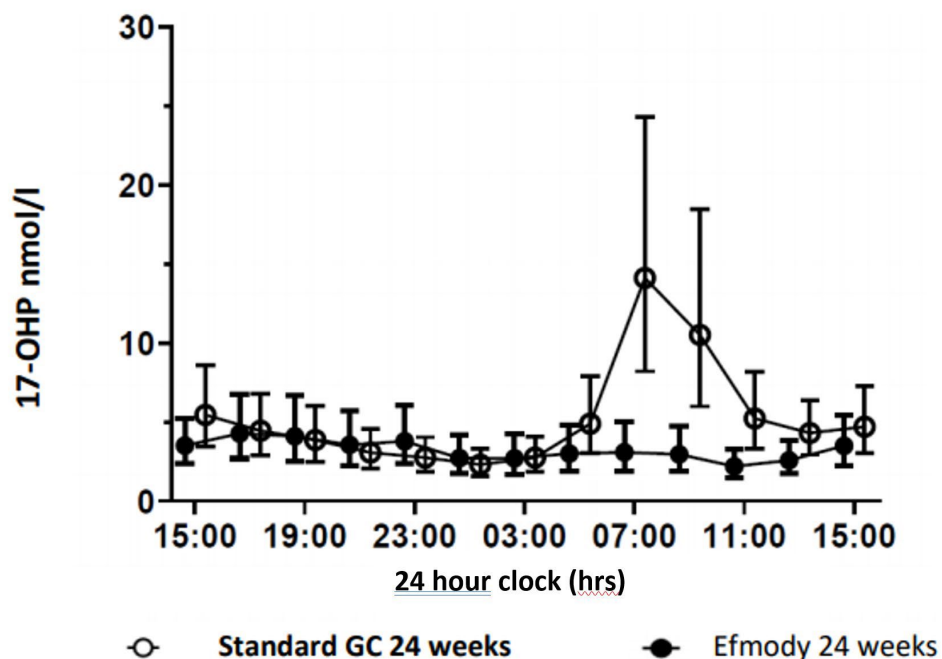
Tabel 1-6. Ændring af 24-timers SDS-profil

Effekt mål	Efmody (n=53)	Glukokortikoid (n=52)	Gennemsnitlig forskel (95 % CI)
Ændring af 24-timers SDS-profil for 17-OHP fra baseline efter 24 uger, naturlig logaritme af gennemsnit SDS-profil (SD)	-0,40 (0,85)	-0,17 (0,78)	-0,07 (-0,30; 0,16)

17-OHP = 17-hydroxyprogesterone, SDS = standardafvigelsesscore, SD = standardafvigelse.

Der var ikke statistisk signifikant effektforskel mellem behandlingerne, hvad angår ændring i SDS-profilerne for 17-OHP. Resultaterne er svære at tolke, da de beskriver en numerisk forskel og ikke definerer, om der er tale om et fald eller en stigning i værdi. Medicinrådet vurderer derfor effekten af behandlingen på baggrund af de absolutte værdier (se Figur 1-5).

24-timersprofilerne for 17-OHP ved behandling med Efmody og standard glukokortikoid, viser den absolutte gennemsnitlige forskel i koncentrationen af 17-OHP fra baseline til 24 uger (Figur 1-5).



Figur 1-5. 24-timers profiler for 17-OHP

Af Figur 1-5 fremgår det, at koncentrationen af 17-OHP er lavere om morgenen ved behandling med Efmody sammenlignet med standard glukokortikoidbehandling. Ansøger argumenterer for, at denne forskel udgør en klinisk relevant forskel for patienterne. Ansøger har foretaget en analyse af andelen af patienter, der havde kontrolleret 17-OHP defineret som en koncentration af 17-OHP inden for det optimale interval klokken 9 om morgenen efter 24 uger. Denne analyse viser, at [redacted] havde 17-OHP inden for det optimale interval på standard glukokortikoid, sammenlignet med [redacted] ved behandling



med Efmody. Alle gennemsnitlige koncentrationer af 17-OHP var under den øvre grænse af den optimale referenceværdi for 17-OHP på 36,4 nmol/L.

Ansøger har yderligere indsendt data for 17-OHP opgjort på en række forskellige måder, herunder SDS-profil i tidsrummet klokken 7-15, arealet under kurven for 24-timersprofilen, andelen af patienter, der har god sygdomskontrol, vurderet ud fra 17-OHP og en amplituderatio. Resultaterne for disse vil ikke blive gennemgået, da de ikke bidrager yderligere til vurderingen af Efmody.

Medicinrådets vurdering af 17-OHP SDS-profil

Der er ikke forskel mellem effekten af nuværende glukokortikoidbehandling og Efmody, hvad angår stabilisering af koncentrationen af 17-OHP over døgnet. Efmody sænker koncentrationen af 17-OHP om morgenen og om formiddagen sammenlignet med standard glukokortikoidbehandling, men det er usikkert, om dette har en klinisk relevans, og derfor anser Medicinrådet Efmody og nuværende standard glukokortikoidbehandling som ligeværdige til at stabilisere 17-OHP.

1.8.4 Androstendion

Androstendion (A4) bruges også som mål for en normaliseret hormonbalance. Resultaterne er sammenlignelige med resultaterne for 17-OHP, men bidrager ikke med yderligere information.

1.8.5 Dosis af glukokortikoid

Dosis af glukokortikoid kan bruges som et mål for, hvor god sygdomskontrol glukokortikoidbehandlingen giver patienten. På grund af bivirkningerne ved langtidsbehandling med glukokortikoid vil man i udgangspunktet bruge den lavest mulige dosis, der stadig giver den nødvendige effekt.

I DIUR-005 var det muligt at justere glukokortikoid-dosis i uge 4 og 12. Dosisjusteringerne blev foretaget af blinde bedømmere ud fra blodprøvemålinger af A4 og 17-OHP, som beskrevet i afsnit 1.6.1. I DIUR-006 falder den gennemsnitlige dosis fra 30 mg til 20 mg. Vurderingen af, hvilken dosis patienterne skal have, overgår i forlængelsesstudiet til vurdering hos lokale eksperter. Medicinrådet vurderer, at patienterne muligvis får en for høj dosis i 005, og at 006 bedre afspejler, hvordan de danske patienter ville blive behandlet. Start- og slutdosis af hydrokortison-ækvivalente dosis i DIUR-005 er opgjort i Tabel 1-7. Gennemsnitlig hydrokortison-ækvivalente dosis ved baseline og efter 24 uger nedenfor.

I Tabel 1-8 ses den mediane daglige dosis for den gruppe af patienter, der blev behandlet med hydrokortison, hvilket er dansk klinisk praksis. Sammenlignet med Efmody ser det ud til, at patienterne behandlet med hydrokortison modtager en lavere dosis end patienter behandlet med Efmody.



Tabel 1-7. Gennemsnitlig hydrokortison-ækvivalente dosis ved baseline og efter 24 uger i DIUR-005

Effektmål	Efmody (n=61)	Glukokortikoid (n=61)
Gennemsnitlig hydrokortison-ækvivalente dosis ved inklusion, mg (SD)	■	■
Gennemsnitlig hydrokortison-ækvivalente dosis ved uge 24, mg (SD)	■	■

SD = standardafvigelse.

Tabel 1-8. Gennemsnitlig dosis ved baseline og efter 24 uger

Effektmål	Efmody (n=61)	Hydrokortison (n=39)
Median daglig dosis ved inklusion, mg (interval)	25,0 (15-50)	23,75 (12.5-35)
Median daglig dosis ved uge 24, mg (interval)	30,0 (10-65)	25,0 (15-55)

Data fra ansøgningen og [6].

Ansøger har ikke udført en statistisk sammenligning af forskellen mellem de to behandlinger.

I DIUR-006 blev data for den hydrokortison-ækvivalente dosis også indsamlet. I DIUR-006 var reglerne for dosisjustering imidlertid anderledes end i DIUR-005, og dosis blev justeret på baggrund af andre kriterier.

Medicinerådets vurdering af dosis af glukokortiod

Medicinerådet vurderer, at dosis er et godt surrogatmål for et patientrelevant effektmål, sammenholdt med om patienterne har det godt på den gennemsnitlige dosis. Det skyldes, at patienterne behandles livslangt, og at man er bekymret for bivirkningerne ved langtidsbehandling, men samtidig også skal undgå, at patienterne er underbehandlede.

Baseret på de 'rå' tal er der ikke forskel i den hydrokortison-ækvivalente dosis for de to behandlinger i DIUR-005. Medicinerådet bemærker, at patienterne i begge grupper fik øget deres dosis i løbet af studiet, hvilket kan betyde, at patienterne enten var underbehandlede ved inklusion, eller at kriterierne for dosisjustering i DIUR-005 medførte en risiko for overbehandling. Ser man på den gruppe, der behandles med hydrokortison, så er dosis lavere end for de patienter, der behandles med Efmody.

I DIUR-006 faldt den hydrokortison-ækvivalente dosis. Medicinerådet bemærker, at dette ikke nødvendigvis er et udtryk for, at en lavere hydrokortison-ækvivalent dosis kan bruges ved behandling med Efmody. Årsagen er, at der 1) er tegn på underbehandling i DIUR-006 (se afsnit 1.6.2), og 2) at reglerne for dosisjustering var anderledes i DIUR-006, hvilket kan have givet anledning til, at færre patienter fik opjusteret deres dosis sammenlignet med kriterierne fra DIUR-005.



1.8.6 Knogletæthed

Som beskrevet i afsnit 1.2 er risikoen for knoglebrud højere blandt patienter, der modtager glukokortikoidbehandling pga. den øgede risiko for knogleskørhed. Derfor er det vigtigt at følge udviklingen i knogletætheden hos patienter, der er i langtidsbehandling med glukokortikoid.

I DIUR-005 er knogletætheden undersøgt med en DEXA-scanning. Knogletætheden er i studiet opgjort som en gennemsnitlig forskel fra baseline efter 24 uger og kan ses i Tabel 1-9 nedenfor.

Tabel 1-9. Ændring fra baseline til 24 uger i knogletæthed (DIUR-005)

Effekt mål	Efmody (n=43)	Glukokortikoid (n=39)	Forskel opgjort som LSMD (95 % CI)
Gennemsnitlig forskel fra baseline efter 24 uger, g/cm ² (SD)	-0,001 (0,025)	-0,008 (0,040)	■

Medicinerådets vurdering af knogletæthed

Der er ikke fundet nogen forskel i knogletæthed mellem Efmody og standard glukokortikoidbehandling i DIUR-005. Medicinerådet bemærker dog, at ændringer i knogletæthed, som følge af glukokortikoidbehandling, normalt først opstår efter længere tids behandling. Derfor var det ikke forventet, at en evt. effektforskel mellem de to behandlinger ville blive opfanget i løbet af opfølgningstiden i DIUR-005.

1.8.7 Binyrebarkkriser

Som beskrevet i afsnit 1.2 er binyrebarkkriser en alvorlig hændelse, som kan opstå ved ubalance i kroppens kortisol og/eller aldosteronniveau. Binyrebarkkriser kan være livstruende, og det er et vigtigt behandlingsmål at reducere og begrænse antallet af binyrebarkkriser.

I DIUR-005 var der meget få binyrebarkkriser – 3 patienter behandlet med glukokortikoid fik binyrebarkkriser, hvorimod ingen af patienterne behandlet med Efmody oplevede binyrebarkkriser. Ansøger vurderer, at dette skyldes, at patienterne følges meget tæt, og at studiet kun løber i 6 måneder. Ansøger mener derfor, at DIUR-006 bedre beskriver den kliniske virkelighed.

I DIUR-006 blev en binyrebarkkrise defineret som en klinisk hændelse, der blev forbedret efter behandling med glukokortikoid. Definitionen i DIUR-006 inkluderede også tilfælde, hvor patienter oplevede mindst to af følgende symptomer, selvom de ikke kom på hospitalet.

2 ud af følgende 8 kriterier skulle desuden være opfyldt:

- Lavt blodtryk defineret som et systolisk blodtryk på < 100 mmHg



- Kvalme eller opkast
- Alvorlig udmattelse
- Feber
- Søvnighed
- Hyponatriæmi defineret som en plasmanatriumkoncentration < 132 mmol/L
- Hypoglykæmi
- Hypokaliæmi

I DIUR-006, hvor alle patienterne blev behandlet med Efmody, fik 5 binyrebarkkriser.

Medicinrådets vurdering af binyrebarkkriser

Det er ikke muligt at vurdere, om forskellen i antallet af binyrebarkkriser kan overføres til patienterne i dansk klinisk praksis. Det skyldes, at patienterne i standardbehandling i DIUR-005 ikke er så velbehandlede som de danske patienter, og det var udelukkende patienter i denne gruppe, der oplevede binyrebarkkriser. I DIUR-006 fik alle patienterne Efmody, og det er derfor ikke muligt at sammenligne antallet af binyrebarkkriser med, hvor mange der forekommer ved standardbehandlingen, Medicinrådet bemærker dog, at der ikke er meget forskel ift. antallet i kontrolarmen i DIUR-005.

1.8.8 Stressdoseringer

Stressdoseringer (*sick day rules*) er perioder, hvor patienterne oplever øget stress, sygdom eller lignende, som indebærer, at patienten har brug for en ekstra dosis hurtigtvirkende glukokortikoid. I DIUR-005 var der flere bivirkninger, der førte til stressdoseringer for de patienter, der var i standardbehandling, sammenlignet med patienterne, der blev behandlet med Efmody.

Ansøger vurderer, at meget få af stressdoseringerne er relateret til behandlingen. For patienterne, der blev behandlet med Efmody, drejede det sig om 8 bivirkninger hos 3 patienter, som ledte til stressdoseringer. For patienter, der fik standardbehandlingen, drejede det sig om ■ bivirkninger hos 2 patienter. Derudover havde ■ af patienterne (■ %), der blev behandlet med Efmody, og ■ af patienterne (■ %), der modtog standardbehandlingsgruppen ≥ 1 tegn og symptomer på binyrebarkinsufficiens eller overbehandling under undersøgelsen.

I DIUR-006 førte ■ bivirkninger rapporteret af ■ patienter (■ %) til brug af stressdoseringen. Heraf blev ■ bivirkninger hos 5 patienter (■ %) anset for at være tegn på binyrekrise. De mest almindelige bivirkninger, der førte til brug af stressdoseringer, var feber (■ %), opkastning (■ %), forkølelse (■ %), træthed (■ %) og diarré (■ %).

Medicinrådets vurdering af Stressdoseringer

På baggrund af de kliniske data fra studiet vurderer Medicinrådet ikke, at der er forskel på antallet af stressdoseringer imellem patienterne, der blev behandlet med Efmody og standardbehandlingen.



1.8.9 Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har indsendt data om helbredsrelateret livskvalitet indsamlet i DIUR-005 og DIUR-006 ved hjælp af de generiske livskvalitets-instrumenter SF-36 og EQ-5D. De indsendte data viste ingen større forskelle mellem de to behandlingsgrupper i nogen af SF-36-parametrene eller i nogen af EQ-5D-domænerne.



Table 1-10. Livskvalitet efter 24 uger (DIUR-005) og efter 12 og 18 måneder (DIUR-006)

Parameter	DIUR-005		DIUR-006	
	Efmody (n=53)	Standardbehandling (n=52)	Efmody 12 måneders opfølgning (n=73)	Efmody 18 måneders opfølgning (n=51)
SF-36 absolut ændring fra baseline pr. domæne^a				
T-score: kropslige smerter ^b	Ikke tilgængelig	Ikke tilgængelig	Ikke tilgængelig	Ikke tilgængelig
T-score: generelle sundhedsopfattelser	0,79 (7,54)	-1,88 (5,97)	1,43 (8,76)	2,11 (5,66)
T-score: mental sundhed	0,86 (7,32)	0,35 (7,81)	1,49 (9,44)	1,33 (6,89)
T-score: fysisk funktion	1,16 (6,43)	-0,52 (4,27)	0,41 (4,38)	0,28 (4,25)
T-score: følelsesmæssig rolle	0,99 (9,95)	-0,34 (9,21)	1,38 (11,65)	0,48 (8,50)
T-score: fysisk rolle	1,91 (8,33)	0,50 (6,68)	1,42 (7,53)	0,81 (9,24)
T-score: social funktion	2,18 (9,25)	0,87 (6,86)	2,54 (9,00)	0,89 (8,95)
T-score: vitalitet	0,79 (9,45)	0,92 (6,10)	2,15 (8,44)	2,56 (6,80)
EQ-5D samlede ændringer fra baseline				
EQ-5D VAS-score	-1,3 (13,67))	-1,2 (12,62)	2,7 (17,74)	2,3 (12,33)
EQ-5D-5L-index score	0,02 (0,12)	0,02 (0,14)	-0,01 (0,17)	-0,01 (0,14)

Værdier er middelværdier (SD). Forkortelser: EQ-5D = Standardized Health Questionnaire (5L = 5-niveau); N = antal evaluerbare deltagere; SF-36 = Medical Outcome Short Form Health Survey Form 36 (Spørgeskema); VAS = visuel analog skala. a = Baseline er defineret som start af studiet i DIUR-005 og præ-Efmody i DIUR-006. b = Et teknisk problem med scoringen af det kropslige smertedomæne betød, at disse data ikke er tilgængelige.



I lighed med DIUR-005 var der ingen forskelle fra præ-Efmody-baseline til hvert besøg i nogen af målingerne af helbredsrelateret livskvalitet målt ved hjælp af SF-36 og EQ-5D, for den samlede DIUR-006-gruppe.

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer ikke, at der er forskel på livskvaliteten ved behandling med Efmody sammenlignet med standardbehandlingen. Der er dog stor usikkerhed forbundet med det indsendte data. Den anvendte metode til indsamling af data er ikke beskrevet, der er meget få dataindsamlingsstidspunkter og det er uvist hvor stor en andel af patienter der leverede data igennem studieperioden.

1.9 Sammenligning af sikkerhed

Tabel 1-11. Oversigt over de mest almindelige uønskede hændelser (i > 5 % af patienterne)

	DIUR-005		DIUR-006 ^a
	Efmody (n=61) Antal, n (%)	Standard GC therapy (n=61) Antal, n (%)	Efmody (n=91) Antal, n (%)
Uønskede hændelser, uanset grad	■	■	■
Bivirkninger, uanset grad	■	■	■
Alvorlige uønskede hændelser	■	■	■
Forkølelse	■	■	■
Infektioner	■	■	■
Viral infektion i de øvre luftveje	■	■	■
Infektion i de øvre luftveje	■	■	■
Mavetarminfektioner	■	■	■
Urinvejsinfektion	■	■	■
Generelle lidelser og uønskede hændelser ved administrationen	■	■	■
Feber	■	■	■
Uventet terapeutisk respons ^b	■	■	■
Træthed	■	■	■
Utilpashed	■	■	■



	DIUR-005		DIUR-006 ^a
	Efmody (n=61) Antal, n (%)	Standard GC therapy (n=61) Antal, n (%)	Efmody (n=91) Antal, n (%)
Muskelsvaghed	■	■	■
Influenzalignende symptomer	■	■	■
Influenza	■	■	■
Uønskede hændelser relateret til nervesystemet	■	■	■
Hovedpine	■	■	■
Svimmelhed	■	■	■
Uønskede hændelser relateret til mave-tarm-kanalen	■	■	■
Kvalme	■	■	■
Diarré	■	■	■
Opkast	■	■	■
Mavesmerter	■	■	■
Lidelser i bevægeapparatet og bindevæv	■	■	■
Smerter i ekstremiteter	■	■	■
Rygsmarter	■	■	■
Metaboliske og ernæringsmæssige problemer	■	■	■
Øget appetit	■	■	■
Psykiatriske lidelser	■	■	■
Søvnløshed	■	■	■
Ekstra studierelaterede undersøgelser	■	■	■
Øgede reninniveauer	■	■	■



	DIUR-005		DIUR-006 ^a
	Efmody (n=61) Antal, n (%)	Standard GC therapy (n=61) Antal, n (%)	Efmody (n=91) Antal, n (%)
Blod- og lymfesystemlidelser	■	■	■
Anæmi	■	■	■
Ledsmerter	■	■	■

a = mest almindelige uønskede hændelser (i > 10 % af patienterne), b = Uventet terapeutisk respons = forbedring i humør og energi, nedsatte symptomer på virilisering (behåring), forbedring af allergi, en følelse af stærkere knogler, N/A = ikke tilgængelig.

DIUR-005-studiet sammenligner sikkerheden af Efmody med glukokortikoider, hvoraf størstedelen af patienterne blev behandlet med hydrokortison eller prednisolon.

De hyppigste uønskede hændelser til Efmody var hovedpine (24,6 %), øvre luftvejsinfektioner (19,7 %) og øget træthed (fatigue) (14,8 %), og andelen af de samme uønskede hændelser i kontrolgruppen var henholdsvis 24,6 %, 21,3 % og 16,4 %.

I langtidsstudiet DIUR-006 er data indsendt efter op til 3 års behandling; median 948 dage for patienter, der skiftede til Efmody i DIUR-006 (kontrolarm DIUR-005), og 1135 dage for patienter, der fik Efmody i både DIUR-005 og DIUR-006.

De hyppigste uønskede hændelser var øvre luftvejsinfektioner (36,3 %), øget fatigue (35,2 %), hovedpine (30,8 %) og influenza (29,7 %). 3 patienter ophørte behandlingen med Efmody grundet uønskede hændelser.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Efmody indeholder det aktive stof, hydrokortison, som er et velkendt lægemiddel med en kendt bivirkningsprofil. Størstedelen af patienterne i kontrolarmen fik også hydrokortison. Hændelsesraten for uønskede hændelser var i DIUR-005 højere ved behandling med Efmody sammenlignet standard glukokortikoidbehandling. Medicinerådet bemærker, at der er forskel i "uventet terapeutisk respons", som inkluderer forbedring i humør og energi, nedsatte symptomer på virilisering (behåring), forbedring af allergi og en følelse af stærkere knogler. Medicinerådet vurderer, at forskelle af klinisk relevans skal være opfanget i de andre effektmål, og eftersom der er tale om et open-label-studie, er der usikkerhed ift. til rapporteringen.

Procentdelen af patienter, der oplever diarré, kvalme, opkast, hovedpine og svimmelhed stiger i DIUR-006. Disse er alle symptomer på underbehandling, og sammenholdt med at mange patienter i DIUR-006 måtte tage stressdoser, vurderer Medicinerådet, at en stor del af patienterne i DIUR-006 kan være underbehandlede.

Overordnet vurderer Medicinerådet, at sikkerhedsprofilerne for Efmody er tilsvarende nuværende standardbehandling med hydrokortison.



1.10 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er en del usikkerheder, der påvirker datagrundlaget i ansøgningen. DIUR-005 er et open-label-studie, og afrapporteringen af en del af effektmålene kan derfor være påvirket af, at patienterne var bekendt med, hvilken behandling de fik. I denne sammenhæng kan effektmålene binyrebarkkriser, stressdoser, sikkerhed og livskvalitet være påvirket. DIUR-006-studiet var enkeltarmet, og der er derfor også usikkerhed forbundet med resultaterne. Da der ikke længere er en gruppe at sammenligne med, er det ikke klart, hvilke ændringer der forekommer, fordi patienterne bliver behandlet i længere tid, og hvilke der forekommer på baggrund af behandling med Efmody.

Derudover er der usikkerhed ift. overførbareheden til dansk klinisk praksis. De danske patienter behandles næsten udelukkende med hydrokortison, og kvinder (samt nogle mænd) får i tillæg en lille smule dexamethason om aftenen. I DIUR-005 behandles 64 % af patienterne med hydrokortison, men uden tillæg af dexamethason. Medicinrådet vurderer samlet set, at de danske patienter oplever bedre sygdomskontrol end patienterne i studiet ved baseline, jf. Tabel 1-4. Der er derfor både usikkerhed, ift. hvor høje koncentrationerne af 17-OHP er om morgenen i den danske patientpopulation, og derfor også ift. hvilken effekt man kan forvente med behandling med Efmody.

Der er også usikkerhed, ift. om patienterne i DIUR-006 fik den rette dosis af Efmody, hvilket påvirker både effekten, men også de uønskede hændelser.



2. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse, der sammenligner Efmody med glukokortikoid. Modellen baserer sig på to litteratursøgninger; en systematisk samt en fokuseret søgning, med inddragelse af ekspertvurderinger fra 7 udenlandske eksperter.

Medicinerådet vurderer, jf. afsnit 1.8, at der, baseret på de tilgængelige data indsendt i forbindelse med ansøgningen, ikke kan konkluderes en forskel i effekt og sikkerhed på det primære effektmål 17-hydroprogesteron (17-OHP) i sammenligningen af Efmody og glukokortikoider. Dermed består den sundhedsøkonomiske analyse udelukkende af en omkostningsminimeringsanalyse baseret på lægemiddelomkostningerne til Efmody og glukokortikoider i analysens tidshorizont.

2.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinerådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. I den indsendte analyse argumenteres for inklusion af omkostninger til lægemidler, monitorering og sideløbende medicinering. Bivirkningsomkostninger samt patientomkostninger er ikke inkluderet. Der præsenteres argumenter for eksklusion af bivirkninger, men ikke for in- eller eksklusion af eventuelle patientrelevante omkostninger.

I ansøgers model initieres behandling, når patienten er 12 år, og analysen har en tidshorizont på 88 år, da ansøger argumenterer for, at denne tidshorizont vil opfange alle væsentlige økonomiske forskelle mellem Efmody og glukokortikoider. Hver cyklus i modellen svarer til 1 måned (30,44 dage).

Omkostninger, der falder mellem år 1-35, er diskonteret med en rate på 4 % årligt, mens omkostninger, der falder mellem år 36-70, er diskonteret med en rate på 3 % årligt, og endelig er omkostninger, der falder efter år 70, diskonteret med en rate på 2 % årligt.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet accepterer ansøgers valg af analyseperspektiv, da det vurderes, at en tidshorizont af denne længde vil afspejle alle forskelle i omkostninger, der skulle være til stede mellem de to behandlinger.

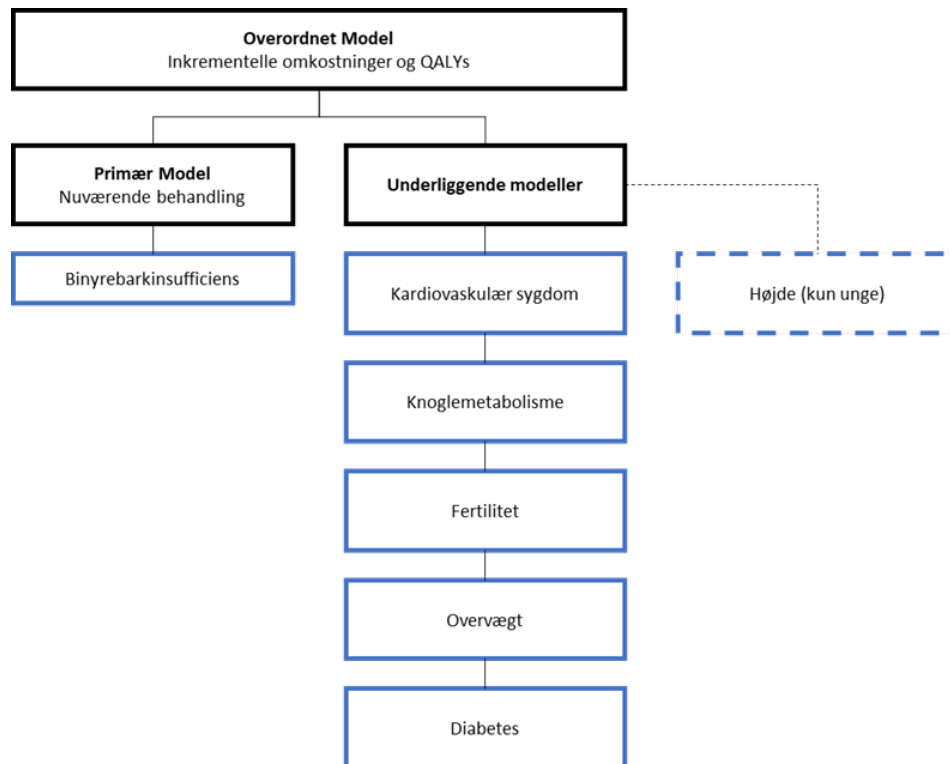
Medicinerådet vurderer ikke, jf. afsnit 1.4 og 1.7.2, at Efmody vil blive anvendt som standardbehandling til børn og unge mellem 12-17 år. Efmody kan i enkelte tilfælde overvejes som et alternativ til unge kvinder, der ønsker at opnå graviditet, idet data tyder på, at der kan være en forbedret evne til at få menstruation. Medicinerådet bemærker her, at der er store usikkerheder forbundet med evidensen for forbedringen. Af denne grund anvender Medicinerådet i sin analyse et udgangspunkt for behandlingsopstart svarende til 18 år og derfor en samlet tidshorizont på 82 år.

Medicinerådets opdaterer ansøgers valg af diskonteringsrenter til de gældende rater på henholdsvis 3,5 %, 2,5 % og 1,5 %.



2.2 Model

Ansøgers model er struktureret som en primær model og en række underliggende modeller, der hver især estimerer omkostninger og effekt af Efmody relativt til et mix af glukokortikoider i behandlingen af medfødt binyrebarkhyperplasi hos unge over 12 år samt voksne.



Figur 2-1. Illustration af modellens opbygning

Ansøger anvender en fordeling af glukokortikoider baseret på to svenske kliniske eksperter vurderinger. Antagelsen om, hvorvidt fordelingen er overførbart til dansk klinisk praksis, er ikke blevet valideret af danske endokrinologer forud for ansøgningen. Ansøger har ikke anvendt half-cycle-korrektion i modellen.

Medicinerådets vurdering af model

Konsekvensen af, at Medicinerådet vurderer, at effekten af og bivirkningsprofil for Efmody er sammenlignelig med glukokortikoider, er, at effekt- og omkostningsforskelle på tværs af modellens syv sygdomsassocierede komorbiditeter (Figur 2-1) udgår af Medicinerådets analyse. Medicinerådet anerkender, at der er en relation mellem kronisk medfødt binyrebarkhyperplasi og de enkelte sygdomsassocierede komorbiditeter, som ansøger inkluderer i den sundhedsøkonomiske model. Medicinerådet finder dog ikke, at ansøgers datagrundlag og argumentation i tilstrækkelig grad sandsynliggør, at behandling med Efmody ændrer på risikoen for at opleve de sygdomsassocierede komorbiditeter.

Medicinerådet vurderer ikke, at sammensætningen af glukokortikoider i ansøgers model afspejler dansk klinisk praksis. Hydrokortison anvendes i Danmark til over 95 % af de voksne patienter i en dosis svarende til 20 mg. Hertil behandles ofte samtidigt med



dexamethason. Ansøger har ikke medtaget omkostningerne til sideløbende behandling med dexamethason, idet modellen målrettes beregninger af udgifter til monoterapier. Alkindi og Plenadren anvendes yderst sjældent eller slet ikke til voksne og unge i Danmark. I Medicinrådets analyse tages der derfor udgangspunkt i et mix af glukokortikoider svarende til fordelingen i Tabel 2-1.

Tabel 2-1. Fordeling af glukokortikoidbehandling i Danmark anvendt i Medicinrådets analyse

Glukokortikoid behandling	Voksne		Børn og unge	
	Dosis (mg)	Brug	Dosis (mg)	Brug
Hydrokortison	20	> 95 %	15	100 %
Dexamethason <i>i tillæg til hydrokortison</i>	0,05-0,1	50 %	0,05-0,1	10 %
Prednisolon	5	5 %	2,8	0 %
Alkindi	0	0 %	15	0 %

2.3 Omkostninger

2.3.1 Lægemiddelomkostninger

Dosis

Dosering af Efmody er beskrevet i afsnit 1.3, mens dosering af glukokortikoider er beskrevet i afsnit 1.4 og 2.2. Ansøger estimerer lægemiddelomkostninger til Efmody og glukokortikoider på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP). I modellen anvender ansøger en gennemsnitlig AIP pr. mg som udgangspunkt for lægemiddelomkostningerne til glukokortikoider. Ansøger argumenterer for, at de enkelte tabletter ikke er beregnet til at blive delt, hvorfor ansøger har inddraget flere styrker, hvor nødvendigt, for at opnå den påkrævede dagsdosis.

I ansøgers model behandles patienter indledningsvis med 30 mg Efmody dagligt, med mulighed for reduktion, såfremt patientens hormonniveau fortsat kan kontrolleres. I DIUR-006 blev dosis i gennemsnit reduceret til [REDACTED]. Fordi Efmody markedsføres i styrker af 5 og 10 mg, argumenterer ansøger for, at en dosis på [REDACTED] vil overestimere de faktiske lægemiddelomkostninger, hvorfor ansøger antager, at [REDACTED] af patienterne gennemsnitligt behandles med en dosis på [REDACTED], og [REDACTED] på [REDACTED], svarende til [REDACTED].

Stressdoseringer

Ansøger medregner de såkaldte *sick day rules* (stressdoseringer). Disse perioder opstår typisk på dage, hvor patienten oplever øget stress, sygdom eller lignende, og indebærer, at patienten behøver en øget dosis hurtigtvirkende glukokortikoid for at imødekomme behovet, som opstår på baggrund af stressreaktionen. Ansøger antager, på baggrund af kliniske ekspertvurderinger, at patienter i behandling med Efmody oplever to perioder med stressdoseringer årligt. Patienter i behandling med glukokortikoider antages at



opleve tre perioder årligt. En periode antages, på baggrund af kliniske ekspertvurderinger, at vare tre dage.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vurderer, at de markedsførte hydrokortison og prednisolon-tabletter produceres med delekærv på tabletterne, hvorfor disse kan deles til halv styrke i forbindelse med beregning af gennemsnitlig AIP pr. mg for hydrokortison og prednisolon. Dette er i overensstemmelse med anvendelse i dansk klinisk praksis. Medicinrådet accepterer herudover ansøgers præmis om at foretage sammenligningen imellem monoterapier, idet tillæg af dexamethason ikke vurderes at have indflydelse på resultatet. Det bemærkes i den sammenhæng, at man i dansk klinisk praksis tillægger dexamethason (0,05-0,1 mg/dag) til ca. 50 % af de voksne (primært kvinder).

Medicinrådet accepterer desuden ansøgers argument om, at en fordeling på [REDACTED] og [REDACTED] på hhv. [REDACTED] og [REDACTED] Efmody, svarende til [REDACTED] i gennemsnit, er plausibel, da den forventede dosis i dansk klinisk praksis vurderes at ligge mellem 20-25 mg. Samtidigt afspejler de [REDACTED] den gennemsnitlige dosis i den afsluttende fase af DIUR-006. Dosisudsving svarende til hhv. 15 og 25 mg for Efmody vil blive undersøgt i en følsomhedsanalyse. Udsvingene baseres på dosisintervallet angivet i Efmody produktresumé.

Medicinrådet opdaterer i sin analyse de primære lægemiddelomkostninger til gældende SAIP, jf. Tabel 2, samt dosis- og anvendelsesniveau, jf. dansk klinisk praksis, som præsenteret i Tabel 2-1.

Tabel 2. Primære lægemiddelomkostninger anvendt i Medicinrådets analyse, SAIP (DKK).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris, SAIP (DKK)	Kilde
Efmody (Consilient Health Ltd.)	5 mg	50 stk.	[REDACTED]	Amgros
	10 mg	50 stk.	[REDACTED]	Amgros
Hydrokortison (Orifarm Healthcare)	20 mg	100 stk.	[REDACTED]	Amgros
Prednisolon "DAK" (Orifarm Healthcare)	5 mg	100 stk.	[REDACTED]	Amgros

Medicinrådet vurderer ikke, med afsæt i klinisk data fra DIUR-005 eller DIUR-006 for så vidt angår bivirkninger, at der er grundlag for at antage en forskel i antallet af stressdoser imellem Efmody og glukokortikoider. I Medicinrådets analyse anvendes derfor samme stressdoseringsperiode for både Efmody- og glukokortikoid-behandlede, svarende til 3 dage.



2.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets analyse

Ændringer, som Medicinrådet har foretaget i ansøgers indsendte model, ses i Tabel 2-3.

Tabel 2-3. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Tidshorisont	Livstid (88 år) Behandlingsstart ved 12 år (medtager børn/unge)	Livstid (82 år) Behandlingsstart ved 18 år (medtager ikke børn/unge)	2.1Afsnit 3.1
Diskonteringsrate	4,0 % (< 35 år) 3,0 % (35-70 år) 2,0 % (> 70 år)	3,5 % (1-35 år) 2,5 % (36-70 år) 1,5 % (fra 71 år)	Afsnit 2.1
Modellering af de sygdomsassocierede komorbiditeter	Alle effekter og omkostninger medtaget	Alle effekter og omkostninger ekskluderet	Afsnit 2.2
Inkluderede omkostninger	Lægemedlalomkostninger Monitoreringsomkostninger	Lægemedlalomkostninger	Afsnit 2.3
Dosering og anvendelse	Voksne: Hydrokortison 30 mg 77 % anvendelse Plenadren 30 mg 20 % anvendelse Prednisolon 5 mg 3 % anvendelse	Voksne: Hydrokortison 20 mg 95 % anvendelse Plenadren 30 mg 0 % anvendelse Prednisolon 5 mg 5 % anvendelse	Afsnit 2.3.1
Stressdosering	2 per år for Efmody 3 per år for glukokortikoider	3 per år for Efmody og for glukokortikoider	Afsnit 2.3.1

2.5 Resultater

2.5.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådets analyse viser, at ibrugtagning af Efmody fremfor glukokortikoider resulterer i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] pr. patient i analysens



tidshorisont. Udføres analysen med AIP bliver resultatet ca. 1,04 mio. kr. pr. patient. Resultatet af Medicinrådets analyse fremgår af Tabel 2-4.

Tabel 2-4. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse, de gennemsnitlige omkostninger per patient i SAIP, diskonterede tal

	Efmody	Glukokortikoider	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Totale omkostninger	■	■	■

2.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række deterministiske følsomhedsanalyser, som primært retter sig mod parametrene relateret til modelleringen af de sygdomsassocierede komorbiditeter. Idet modellerne for de sygdomsassocierede komorbiditeter udgår i Medicinrådets analyse, forholder Medicinrådets deterministiske følsomhedsanalyser sig i stedet til usikkerhed angående udsving i dosis hos de Efmody-behandlede, jf. afsnit 2.3.1.

Tabel 2-5. Resultat af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med analysen, DKK

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af analysen			■
Efmody-dosis	15 mg Efmody som optimal vedligeholdelsesdosis til alle patienter	Usikkerhed om Efmody-dosis	■ ■
Efmody-dosis	25 mg Efmody som optimal vedligeholdelsesdosis til alle patienter	Usikkerhed om Efmody-dosis	■ ■



3. Budgetkonsekvenser

3.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at der er ca. 364 prævalente patienter fra 12 år, som kan tilbydes behandling med enten Efmody eller glukokortikoider i år 1. Hertil forventes årligt et antal nye (incidente) patienter baseret på en årlig befolkningsvækstrate på 0,35 % fra år 2. Ansøger antager, at alle patienter over 12 år med diagnosen klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi er kandidater til at blive behandlet med Efmody. Ansøger estimerer i den sammenhæng, at Efmody vil opnå en markedsandel på henholdsvis 4, 10, 30, 40 og 50 % af det samlede potentiale fra år 1 til og med år 5, såfremt Efmody anbefales som standardbehandling.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at der på tidspunktet for Medicinrådets vurdering af Efmody samlet set er 250 prævalente patienter med diagnosen klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi. Heraf vil ca. 80 % være 18 år eller ældre, baseret på seneste befolkningstal fra Danmarks Statistik (3. kvartal af 2022), og dermed i målgruppen for behandling med Efmody, såfremt lægemidlet anbefales som standardbehandling. Af de prævalente patienter fra 18 år og opefter vurderer Medicinrådet at ca. 75 % er i god sygdomskontrol, og disse vil som udgangspunkt ikke blive skiftet fra glukokortikoider til Efmody. Dermed forventes op mod 50 prævalente patienter at være kandidater til behandling med Efmody, såfremt lægemidlet anbefales som standardbehandling.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers estimat for incidente patienter underestimerer det reelle antal nye patienter. De seneste år er opmærksomheden på sygdommen tiltaget, hvilket har medført en øget diagnosticering af patienter med klassisk medfødt binyrebarkinsufficiens. Medicinrådet vurderer derfor, at der årligt vil blive diagnosticeret 10 nye tilfælde. I situationen, hvor Efmody anbefales, antages alle 10 nye patienter årligt at blive tilbudt behandling med lægemidlet.

Medicinrådet accepterer ikke ansøgers antagelse om markedsandele for Efmody, men vurderer samtidig, at markedsandelen er behæftet med en vis usikkerhed. Medicinrådet ændrer ansøgers markedsandel for Efmody til 100 % i alle fem år.

I Tabel 3-1 præsenteres Medicinrådets forventninger til fordelingen af patienter, i tilfældet hvor Efmody anbefales og ikke anbefales som standardbehandling.



Tabel 3-1. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Efmody	35	64	80	90	100
Glukokortikoider	25	6	0	0	0
I alt	60	70	80	90	100
Anbefales ikke					
Efmody	0	0	0	0	0
Glukokortikoider	60	70	80	90	100
I alt	60	70	80	90	100

Som det fremgår af patienttallene de første fem år af budgetkonsekvensanalysen, opnås en steady-state ikke i tidshorisonten, hvorfor det må forventes, at der vil gå en årrække, før budgetkonsekvenserne ved ibrugtagning af lægemidlet udglattes helt.

3.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af Efmody vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 3-2. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 3,57 mio. DKK i år 5.

Tabel 3-2. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



4. Diskussion

Medicinerådet finder ikke, at der er en dokumenteret forskel mellem effekten af nuværende glukokortikoidbehandling og Efmody, hvad angår stabilisering af koncentrationen af 17-OHP over døgnet, hvilket var det primære effektmål i DIUR-005. Efmody sænker koncentrationen af 17-OHP om morgenen og om formiddagen mere end standard glukokortikoidbehandling, men Medicinerådet finder ikke, at det er dokumenteret, at dette har en klinisk relevans. Medicinerådet vurderer, at den dosis hydrokortison, patienterne behandles med, er et godt surrogatmål for et patientrelevant effektmål. Dette skyldes, at patienterne behandles livslangt, og at en større dosis øger risikoen for langtidsbivirkninger. Ser man på den gruppe patienter, der behandles med hydrokortison, så anvender de en lavere dosis, end patienter, der behandles med Efmody i DIUR-005. Medicinerådet finder ikke, at data dokumenterer en forskel på antallet af stressdoseringer eller på livskvaliteten imellem patienterne, der blev behandlet med Efmody og andre glukokortikoider.

Det er ikke muligt at vurdere, om forskellen i antallet af binyrebarkkriser kan overføres til patienterne i dansk klinisk praksis. Det skyldes, at patienterne i standardbehandling i DIUR-005 ikke er så velbehandlede som de danske patienter, og det var udelukkende patienter i denne gruppe, der oplevede binyrebarkkriser i DIUR-005. I DIUR-006 fik alle patienterne Efmody, og studiet kan derfor ikke anvendes til at vurdere forskelle i risiko for binyrebarkkriser. Medicinerådet bemærker dog, at antallet af binyrebarkkriser i DIUR-006 er på samme niveau som i DIUR-005.

Der er ikke dokumenteret forskel i knogletæthed mellem Efmody og standard glukokortikoidbehandling i DIUR-005. Medicinerådet bemærker dog, at ændringer i knogletæthed som følge af glukokortikoidbehandling normalt først opstår efter længere tids behandling og desuden er dosisafhængig.

På baggrund af resultaterne fra de kliniske studier vurderer Medicinerådet, at behandlingen med Efmody må forventes af have samme effekt og bivirkninger som behandling med øvrige glukokortikoider, der anvendes til behandling af klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi.

Efmody er indiceret til behandling af børn fra 12-årsalderen, men Medicinerådet bemærker, at langtidsvirkende glukokortikoid ikke anbefales til børn og unge grundet risikoen for højdereduktion. Medicinerådet bemærker, at der ikke er data for vækst i DIUR-005 og DIUR-006, og at man derfor ikke bør behandle børn, før de har haft deres pubertetsspurts. Der kan være enkelte næsten færdigt voksede teenagere, som er mulige kandidater til behandlingen – det svarer til mellem 2 og 5 % af de 15- 18-årige.

Ansøger har fremsendt en *cost-utility* analyse med henblik på af afspejle forskelle i QALY og omkostninger på tværs af en række sygdomsassocierede komorbiditeter. Da Medicinerådet på baggrund af data for effekt og sikkerhed vurderer, at der ikke er effektforskelle mellem Efmody og glukokortikoider, udgøres Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse af en omkostningsminimeringsanalyse. Medicinerådets analyse viser, at brugen af Efmody resulterer i meromkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. patient.



Medicinrådet har vurderet, at der ikke forventes betydende forskelle i de dele af behandlingen, der ligger forud for og efter behandling med Efmody, hvorfor den primære usikkerhed forbundet med Medicinrådets analyse er udgifterne til Efmody.

Datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed er baseret på to open-label-studier, og patienter vurderes generelt bedre behandlet i Danmark sammenlignet med patientpopulationen i studierne. En af årsagerne hertil er, at man i Danmark ofte giver dexamethason i tillæg til glukokortikoidbehandlingen til kvinder. Medicinrådet vurderer derfor, at danske patienter oplever bedre sygdomskontrol, og det er derfor usikkert, i hvor høj grad de danske patienter vil opleve en lige så stor stigning i 17-OHP-niveau som i de kliniske studier.

Endelig bemærker Medicinrådet, at det kan være en fordel for patienterne, at Efmody kun skal tages to gange dagligt, hvilket måske kan øge adhærens, mens det kan være en ulempe for patienterne, at Efmody skal tages fastende.



5. Referencer

1. Falhammar H, Friséen L, Norrby C, Hirschberg AL, Almqvist C, Nordenskjöld A, et al. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(12):E2715–21.
2. Nermoen I, Husebye ES, Svartberg J, Løvås 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.
3. Reisch N, Hahner S, Bleicken B, Flade L, Gil FP, Loeffler M, et al. Quality of life is less impaired in adults with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency than in patients with primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(2):166–73.
4. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, Brac De La Perriere A, Lindén Hirschberg A, Juul A, et al. Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021;106(5):E2063–77.
5. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, Brac De La Perriere A, Lindén Hirschberg A, Juul A, et al. A Phase 3 Study of Modified-Release Hydrocortisone in the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia.
6. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, Brac De La Perriere A, Lindén Hirschberg A, Juul A, et al. Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021;106(5):E2063–77.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hypofyse- og binyresygdomme	
Formand	Indstillet af
Claus Larsen Feltoft <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Endokrinologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Eigil Husted Nielsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Marie Juul Ørnstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Torben Leo Nielsen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Har ikke specialet</i>	Region Sjælland
Mikkel Andreassen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Gitte Stampe Møller <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Torben Laursen <i>Overlæge, lektor, dr.med., ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk farmakologi
Lone Muxoll Storkfelt <i>Ass. afdelingssygeplejerske</i>	Dansk Sygeplejeselskab
Matilde Kyst Behrens <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Helga Vaarbjerg <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Gry Bispelund Knudsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Inviteret af formanden



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



7. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. januar 2022	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk