

Hurtig metodevurdering

Apremilast (Otezla) ved
psoriasis

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

28-01-2016

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Otezla (apremilast) er et nytt legemiddel til behandling av psoriasis. Det anslås at ca. 200 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten.

Alvorlighet og helsetap

For mange pasienter vil psoriasis medføre redusert livskvalitet. Det er store individuelle variasjoner i hvordan pasienter takler sykdommen. Vi har gjort tentative alvorlighetsberegninger på gruppenivå. Basert på disse beregningene, ble psoriasis klassifisert med moderat alvorlighetsgrad når man tar hensyn til dagens standardbehandling, og om man også sammenligner med andre sykdommer med større tap av helse.

Effekt

Otezla har i kliniske studier vist bedre hudtilheling og tilsvarende bivirkninger sammenlignet med placebo. Generelt gir Otezla dårligere effekt ved psoriasis enn behandling med betennelsesdempende biologiske legemidler.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Otezla står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, når vi sammenligner med kostnader og nytte av den behandlingen som gis i dag. Legemiddelverket mener at Otezla er et behandlingsalternativ hos pasienter som ikke kan bruke, har intoleranse for eller behandlingssvikt på biologiske legemidler. Flere av forutsetningene i den opprinnelige analysen fra produsenten måtte endres og det er utført nye analyser hvor Otezla sammenliknes med støttebehandling/Best Supportive Care (BSC):

- Det er høy usikkerhet i beregningene knyttet til ressursbruk/kostnader i BSC og effekt/helsegevinst ved bruk både av Otezla og sammenlikningsalternativet BSC. Alvorlighetsberegningene tilsier at psoriasis er en sykdom med moderat alvorlighet.

Legemiddelverket mener at anslått ICER på mellom 450 000 og 500 000 NOK per QALY ligger høyere enn hva som regnes som kostnadseffektiv behandling, når man tar hensyn til både alvorlighetsberegningene og grad av usikkerhet i resultatene. En reduksjon i prisen for Otezla vil bedre kostnadseffektiviteten.

- Det er også utført en forenklet analyse som viser at Otezla ikke er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med biologiske behandlingsalternativer. Otezla har generelt dårligere klinisk respons enn biologiske legemidler og har høyere legemiddelkostnader enn flere av de biologiske legemidlene.

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Otezla til behandling av psoriasis vil være om lag [REDACTED] NOK i det femte budsjettåret. Budsjett beregningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Otezla (apremilast). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av apremilast i henhold til godkjent preparatomtale. Vurderingen er basert på dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientene

Voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis som ikke har respondert på, eller har en kontraindikasjon eller er intolerante overfor annen systemisk behandling, inkludert ciklosporin, metotreksat eller psoralen og ultrafiolett-A-lys.

Alvorlighet og prognosetap

Det er store individuelle variasjoner i hvordan psoriasis manifesterer, og hvordan pasienter takler sykdommen. For mange pasienter vil psoriasis medføre betydelig redusert livskvalitet. Alvorlighetsberegninger på gruppenivå tilsier at psoriasis er en sykdom med moderat alvorlighet når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling, og om en også sammenlikner med andre sykdommer med større helsetap. Anslagene viste at helsetapet for pasientene tilsvarte ca. 5 gode leveår, det vil si ca. 18 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Behandling

Det benyttes i første rekke lokalbehandling med oppbløtende fuktighetskremer og skjellfjerning med salisylsyre. For å dempe inflammasjon brukes topikale kortikosteroider og vitamin D-analoger. Lysbehandling er vanligvis neste steg. Systemisk behandling (metotreksat, acitretin eller ciklosporin) vurderes ved dårlig effekt av lokalbehandling og ved kraftig, utbredt psoriasis. Biologiske betennelsesdempende legemidler er godkjent til behandling av voksne med moderat til alvorlig psoriasis som ikke har respondert på annen systemisk behandling.

For pasientgruppen som hverken kan bruke konvensjonell systemisk behandling eller biologiske legemidler finnes per i dag ingen annen aktiv behandling og apremilast er et nytt oralt behandlingsalternativ for disse pasientene

Effekt

Apremilast har vist statistisk signifikant bedre effekt på andel pasienter som oppnår PASI 75, PGA mål og helse relatert livskvalitet sammenliknet med placebo. Mangel på aktive kontrollarmer i studiene gjør det imidlertid vanskelig å plassere apremilast i behandlingsforløpet ved psoriasis, både i forhold til tradisjonell systemisk behandling og i forhold til behandling med biologiske legemidler. Ved indirekte sammenlikninger har apremilast generelt vist dårligere klinisk respons enn biologiske legemidler ved psoriasis.

Sikkerhet

Vanligste bivirkninger er effekter på fordøyelsessystemet (diaré, kvalme) og symptomer i øvre luftveier (infeksjon, forkjølelse, hodepine/tensjonshodepine).

Relevans for norske forhold/overførbarhet

Pasientene i de kliniske fase 3 studiene antas å samsvare med aktuelle pasienter i klinisk praksis i forhold til sykdomsaktivitet. Ca. en tredjedel av pasientene hadde ikke fått tidligere lysbehandling, konvensjonell systemisk behandling eller biologisk behandling. Godkjent bruksområde omfatter ikke behandlingsnaive pasienter og denne gruppen er derfor ikke representativ for de pasientene som vil behandles med apremilast i klinisk praksis. Det vil sannsynligvis være en større andel pasienter som tidligere er behandlet med biologiske legemidler i klinisk praksis.

Kostnadseffektivitet

Produsentens opprinnelige analyse

Den opprinnelige analysen innsendt av Celgene, sammenlignet en behandlingssekvens med apremilast før bruk av biologiske legemidler og støttebehandling med en behandlingssekvens uten bruk av apremilast. Legemiddelverket vurderte at sekvensmodellen ikke var godt egnet som beslutningsgrunnlag, hovedsakelig fordi den ikke gjenspeiler hvordan apremilast vil bli brukt i klinisk praksis. Legemiddelverket valgte derfor å se bort fra den opprinnelige analysen.

Justert analyse/ Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket gjorde egne analyser ved bruk av produsenten sin forenklete analysemodell, men der behandlingssekvenser ble erstattet med direkte sammenligninger. Ut i fra godkjent bruksområde, kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter vurderte Legemiddelverket at følgende pasientgrupper er mest aktuelle for apremilast:

- *Scenario 1:* Pasienter med moderat/alvorlig psoriasis som har kontraindikasjoner, er intolerante eller ikke har respons på konvensjonell systemisk behandling og som har kontraindikasjoner mot biologiske legemidler. Apremilast sammenliknet med støttebehandling.
- *Scenario 2:* Pasienter med moderat/alvorlig psoriasis som har blitt behandlet med biologiske legemidler og som ikke har respons på eller er intolerante for biologiske legemidler. Apremilast sammenliknes med støttebehandling.
- I tillegg ble det sett på et *scenario 3:* En forenklet direkte sammenlikning av behandling med apremilast mot de mest aktuelle biologiske behandlingalternativene.

Forutsetningene som lå til grunn i Legemiddelverkets justerte analyser var de samme som i hovedanalysen til produsent, bortsett fra følgende:

- Kortere tidshorisont, 5 år
- Indirekte kostnader ved sykefravær utelatt
- Pris for apremilast basert på LIS anbudspriser for 2016
- Nyttevekter relatert til PASI respons basert på ESTEEM studiene
- PASI respons under støttebehandling basert på placebo respons fra ESTEEM studiene
- Kostnader relatert til støttebehandling
- Kostnad per legekonsultasjon basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase

Resultater av Legemiddelverkets beregninger, Scenario 1, Kostnader og helseeffekter per pasient.

	Apremilast	Støttebehandling	Differanse
Totale kostnader	186 182	127 958	58 224
Totale QALYs	3,51	3,39	0,12
Merkostnad per vunnet QALY	470 000		

Resultater av Legemiddelverkets beregninger, Scenario 2, Kostnader og helseeffekter per pasient.

	Apremilast	Støttebehandling	Differanse
Totale kostnader	179 874	127 958	51 917
Totale QALYs	3,49	3,39	0,10
Merkostnad per vunnet QALY	500 000		

Det er høy usikkerhet i beregnet merkostnad per vunnet QALY. I de justerte analysene har Legemiddelverket anslått en ICER på mellom 450 000 og 500 000 NOK per QALY, når apremilast sammenliknes mot støttebehandling.

En arbeidsgruppe nedsatt av Helse- og omsorgsdepartementet har publisert en rapport som vurderer hvordan grad av alvorlighet kan vurderes i prioriteringsbeslutninger i helsetjenesten. Her argumenteres det for at øvre betalingsvillighet for et vunnet godt leveår varierer med alvorlighetsgrad. Det argumenteres også for at usikkerhet i beslutningsgrunnlaget vil kunne være en modererende faktor ved beslutninger om innføring av nye legemidler og nye metoder i helsetjenesten. Legemiddelverket støtter disse vurderingene.

Når man tar hensyn til alvorlighetsberegninger og usikkerhet i analysene, har Legemiddelverket vurdert at merkostnaden per vunnet QALY ligger høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling. Legemiddelverket har derfor konkludert med at apremilast sammenlignet mot støttebehandling ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ. En reduksjon i prisen for apremilast vil bedre kostnadseffektiviteten.

Resultat scenario 3: Apremilast sammenlignet med biologiske legemidler.

Basert på LIS anbudspriser for 2016, finnes det flere biologiske legemidler som er billigere enn apremilast. Dette gjelder både infusjonspreparater og pasientadministrerte preparater. Biologiske legemidler har generelt dokumentert bedre klinisk respons enn apremilast. Dette tilsier at flere av de biologiske legemidlene både er billigere og mer effektive enn apremilast. Legemiddelverket har derfor konkludert at apremilast ikke er kostnadseffektivt sammenlignet med biologiske legemidler.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk apremilast ved behandling av plakkpsoriasis vil være om lag [redacted] NOK per år om fem år. Samlede budsjettkonsekvenser dersom apremilast også anbefales for bruk på indikasjonen psoriasisartritt utgjør ca. [redacted] NOK i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING.....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG.....	4
LOGG.....	9
1 BAKGRUNN.....	10
1.1 PSORIASIS.....	10
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	10
1.3 BEHANDLING.....	11
1.3.1 <i>Behandling med apremilast</i>	11
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger</i>	12
1.3.3 <i>Behandlingsalternativer</i>	13
1.3.4 <i>Pasientgrunnlag</i>	14
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	15
2.1.1 <i>Beskrivelse av primærstudier</i>	15
2.1.2 <i>Pågående studier</i>	18
2.2 SYSTEMATISKE OVERSIKTER, METAANALYSER, INDIREKTE SAMMENLIKNINGER.....	18
2.3 HELSERELATERT LIVSKVALITET.....	19
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	19
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO).....	19
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	20
3.2.1 <i>Primærstudier</i>	20
3.2.2 <i>Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger</i>	20
4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	21
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	21
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	23
4.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	23
4.1.3 <i>Intervensjon</i>	23
4.1.4 <i>Komparator (sammenliknende behandling)</i>	23
4.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	24
4.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	25
4.2 RESULTATER.....	27
4.2.1 <i>Kostnadseffektivitet</i>	27
4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	28
4.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	28
4.4.1 <i>Relevans av analysen mht bestilt PICO</i>	28
4.4.2 <i>Modellstruktur</i>	29
4.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	29
4.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	30
4.5 OPPSUMMERING.....	31
5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER/OPPDATERT ANALYSE.....	31
5.1 NYE SCENARIOER MED JUSTERTE FORUTSETNINGER.....	31
5.2 RESULTATER JUSTERTE ANALYSER.....	33

5.3 KONKLUSJON	34
6 DISKUSJON	35
7 BUDSJETTKONSEKVENSER	36
VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	39
VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)	43
REFERANSER	44

LOGG

Bestilling:	ID-nr 2014_002: Apremilast (Otezla) ved psoriasis	
Forslagstiller:	Celgene	
Legemiddelfirma:	Celgene	
Preparat:	Otezla	
Virkestoff:	Apremilast	
Indikasjon:	Otezla er indisert til behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne pasienter som ikke har respondert på, eller har en kontraindikasjon eller er intolerante overfor annen systemisk behandling, inkludert ciklosporin, metotreksat eller psoralen og ultrafiolett-A-lys (PUVA).	
ATC-nr:	L04A A32	
Prosess		
	Saksbehandlingstid: Saksbehandlingstid fratrukket tid som MT innehaber har brukt på å besvare spørsmål:	233 dager 193
	Rapport ferdigstilt:	28-01-2016
	Utredere:	Randi Krontveit Hilde Røshol Kristian Samdal
	Kliniske eksperter:	Nils Jørgen Mørk Ragnhild Telnes
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.		

1 BAKGRUNN

1.1 Psoriasis

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom som forekommer hos ca. 2 % av befolkningen. Karakteristisk er rødt utslett med skjellende skorper. Mest typisk angripes ryggen og strekksidene på albuer og knær. Men utslettet kan finnes overalt på huden, inkludert hodebunn, negler, ører og kjønnsorganer. Utslettet kan forekomme i store, sammenhengende områder, som mindre flekker eller som små, spredte "knopper". De fleste har også kløe.

Kronisk plakkpsoriasis er den vanligste formen, og utgjør ca. 90 % av alle tilfellene.

Psoriasis klassifiseres ofte som mild, moderat og alvorlig i samsvar med hvor stor del av hudoverflaten som er affisert. Mellom 10-15 % av pasienter med psoriasis utvikler også psoriasisleddgikt.

Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men ytre faktorer som halsinfeksjon med betahemolytiske streptokokker eller legemidler (betareseptorantagonister, litium og klorokin) kan utløse sykdommen. Sentralt i sykdomsutviklingen er hvite blodlegemer (T-lymfocytter) og økt produksjon av betennelsesfremmende signalstoffer (cytokiner). Resultatet er økt celledeling og utvikling av hudforandringer. Psoriasis forverres ofte i perioder med store psykiske påkjenninger og stress (1, 2).

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Psoriasis er en kronisk hudsykdom med spontane bedringer og forverringer. Alvorlighetsgraden vil variere, fra begrensede utslett uten vesentlige plager, til store, generaliserte utbrudd, som omfatter det meste av hudoverflaten. Psoriasis kan oppleves som veldig stigmatiserende, men de færreste blir så hardt angrepet at det går ut over arbeidsevne eller muligheter til å fungere i det daglige. Leddsymptomer og alvorlig hånd- og fotpsoriasis kan påvirke arbeidsevnen. Det antas at psoriasis ikke påvirker dødelighet. Depresjon og angst kan komme som en reaksjon på sykdommen og psoriasis kan redusere livskvaliteten betydelig, selv hos pasienter med mindre, alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden av psoriasis på gruppenivå, når man tar hensyn til dagens standardbehandling, er underbygget av følgende tentative/utprøvende anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden.

Beregningen tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen). Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling.

For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå (3, 4). Beregningene av prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling er basert på den

helseøkonomiske modellen innsendt av Celgene. Beregningene tar utgangspunkt i en pasientpopulasjon med gjennomsnittsalder på ca. 45 år, som har opplevd behandlingssvikt med, eller har kontraindikasjon mot biologiske legemidler. Standardbehandling er definert som støttebehandling (BSC). Tallene er usikre og må tolkes forsiktig.

Tabell 1: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	45,8
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	27,9
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	23,0
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	4,9
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	18%

Beregning av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 5 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 18 %. Sammenlignet med tilsvarende alvorlighetsberegninger for andre pasientgrupper¹, kan psoriasis klassifiseres som en sykdom med moderat alvorlighetsgrad på gruppenivå når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling.

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se (5).

1.3 Behandling

Lokalbehandling er tilstrekkelig for de fleste. Egenbehandling med oppbløtende fuktighetskremer og skjellfjerning med salisylsyre er viktig. For å dempe inflammasjon brukes topikale kortikosteroider gruppe III-IV og vitamin D-analoger. Lysbehandling er vanligvis neste steg.

Systemisk behandling med metotreksat, acitretin eller ciklosporin vurderes ved dårlig effekt av lokalbehandling og ved kraftig, utbredt psoriasis. Biologiske betennelsesdempende legemidler (etanercept, adalimumab, infliksimab, ustekinumab og sekukinumab) er godkjent til behandling av voksne med moderat til alvorlig psoriasis som ikke har respondert på annen systemisk behandling

1.3.1 Behandling med apremilast

Apremilast er indisert til behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne pasienter som ikke har respondert på, eller har en kontraindikasjon eller er intolerante overfor annen systemisk behandling, inkludert ciklosporin, metotreksat eller psoralen og ultrafiolett-A-lys (PUVA) (6).

Virkningsmekanisme

Apremilast er en oral, småmolekylær fosfodiesterase 4 (PDE4) -hemmer, som virker intracellulært ved å modulere et nettverk av proinflammatoriske og antiinflammatoriske mediatorer. PDE4 er en syklisk adenosinmonofosfat (cAMP)-spesifikk PDE og dominerende PDE i inflammatoriske celler. PDE4-hemming øker intracellulært cAMP-nivå, som igjen nedregulerer inflammatorisk

¹ Eksempelvis har tilsvarende beregninger for metastatisk brystkreft, klassifisert som meget høy alvorlighetsgrad, gitt APT på ca. 19 QALY og RPT på ca. 88 %.

respons ved å modulere uttrykk av TNF- α , IL-23, IL-17 og andre inflammatoriske cytokiner. Disse pro- og antiinflammatoriske mediatorene er involvert ved psoriasisartritt og psoriasis.

Dosering og administrasjonsmåte

Den anbefalte dosen av apremilast er 30 mg to ganger daglig tatt oralt, morgen og kveld, med ca. 12 timers mellomrom, uten restriksjoner med hensyn til mat. Det kreves en titreringsplan ved oppstart.

Behandling med apremilast skal innledes av spesialister med erfaring innen diagnostisering og behandling av psoriasis eller psoriasisartritt.

Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske (fase III) studier har vært gastrointestinale (GI) sykdommer, inkludert diaré (15,7 %) og kvalme (13,9 %). Disse GI-bivirkningene var hovedsakelig av lett til moderat alvorlighetsgrad, med 0,3 % diaré og 0,3 % kvalme rapportert som alvorlige. Disse bivirkningene oppsto vanligvis under de første 2 behandlingsukene og opphørte vanligvis innen 4 uker. De andre vanligst rapporterte bivirkningene omfattet øvre luftveisinfeksjoner (8,4 %), hodepine (7,9 %) og spenningshodepine (7,2 %). Generelt ble de fleste bivirkningene ansett som lette eller moderate i alvorlighetsgrad.

1.3.2 *Behandlingsretningslinjer/anbefalinger*

Det er ikke utarbeidet generelle nasjonale retningslinjer for behandling av psoriasis, men det finnes en nasjonal faglig retningslinje for bruk av TNF- α hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis (7). Det finnes europeiske retningslinjer og en europeisk konsensusrapport som definerer behandlingsmål for moderat og alvorlig psoriasis og her oppgis definisjoner av alvorlighetsgrad for psoriasis (8, 9).

Mild psoriasis: BSA (Body Surface Area²) ≤ 10 og PASI (Psoriasis Area and Severity Index³) score ≤ 10 og DLQL (The Dermatology Life Quality Index⁴) ≤ 10

For mild psoriasis anbefales lokalbehandling (fuktighetskremer, salisylsyre, kortikosteroider, vitamin D analoger, tjære og ditranol) Grensene mellom mild og moderat og moderat og alvorlig er noe flytende, og både metotreksat og acitretin brukes mye også ved PASI under 10

Moderat til alvorlig psoriasis: BSA > 10 og PASI score > 10 og DLQL > 10

Lysbehandling og systemisk behandling med konvensjonelle systemiske legemidler (metotreksat, acitretin, ciklosporin) og biologiske legemidler

Det er ingen sterk konsensus mht. definisjonen av alvorlighetsgrad av psoriasis, og en del vil definere en PASI score på 5-9 som moderat (10).

² PASI - Psoriasis Area and Severity Index, PASI 50, 70 eller 90 innebærer minimum 50%, 70% eller 90% reduksjon i PASI score etter behandling

³ BSA - utbredelse av psoriasis i prosent av kroppsoverflaten

⁴ DLQI -The Dermatology Life Quality Index

I den nasjonale retningslinjen for bruk av TNF-a hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler stilles det krav til sykdomsaktivitet, varighet av sykdommen og tidligere behandling for bruk av biologiske legemidler ved plakkpsoriasis (7):

Krav til sykdomsaktivitet:

- PASI (Psoriasis Area and Severity Index) >10
- BSA (Body Surface Area) >10 %
- DLQI (The Dermatology Life Quality Index) >10
- aktiv psoriasis i minst 6 måneder.

Når det gjelder kriterier for biologisk behandling er ikke kravene absolutte. Man kan gi behandling ved lavere PASI f.eks. ved affeksjon av spesielle hudområder som hånd/fot og genitalia dersom det ansees indisert.

Krav til tidligere gjennomført behandling:

- Lysbehandling (UV-B, UV-B-TL 01 eller PUVA) i minst 3 måneder
- acitretin i adekvat dose i minst 3 måneder
- metotreksat i adekvat dose i minst 3 måneder.

1.3.3 Behandlingsalternativer

Behandling med apremilast er iht. godkjent bruk avgrenset til pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som ikke har respondert på, eller har en kontraindikasjon eller er intolerante overfor annen systemisk behandling, inkludert ciklosporin, metotreksat eller psoralen og ultrafiolett-A-lys (PUVA).

Studiene som ligger til grunn for godkjenning av apremilast er placebokontrollerte. Det er foreløpig ikke utført direkte sammenliknende studier av apremilast med annen aktiv behandling, hverken konvensjonell systemisk behandling eller biologiske betennelsesdempende legemidler. Upubliserte indirekte sammenlikninger viser at apremilast har lavere sannsynlighet for respons (PASI 50, 75 og 90) enn de biologiske behandlingalternativene (etanercept, adalimumab, infliksimab, ustekinumab og sekukinumab).

Versus biologiske legemidler:

Plassering av apremilast i behandlingsforløpet ved psoriasis er foreløpig ikke avklart. Iht. godkjent bruksområde som gir føringer mht. alvorlighetsgrad og tidligere behandling, kan apremilast havne på tilsvarende plass i behandlingsforløpet som biologiske betennelsesdempende legemidler.

Kliniske eksperter vurderer at apremilast i hovedsak vil bli brukt hos pasienter som har kontraindikasjoner eller intoleranse for biologisk behandling eller behandlingssvikt på biologisk behandling. De vurderer at det ut ifra behandlingseffekten generelt ikke er aktuelt å bruke apremilast som en erstatter for biologisk behandling; De biologiske har potensielt alvorlige bivirkninger, men sett i forhold til den gode effekten, har de biologiske legemidlene et såpass godt nytte-risiko forhold at de klart er å foretrekke.

Pasientenes evt. preferanser for legemiddelform (tablett fremfor injeksjon/infusjon) og frykt for potensielle bivirkninger av biologiske legemidler, vil også kunne påvirke behandlingsvalget. Erfaringer fra kliniske eksperter er at slike forhold helt unntaksvis er årsak til at pasientene ikke starter behandling med biologiske legemidler.

Versus konvensjonell systemisk behandling

Pasienter som ikke oppfyller kriteriene for biologisk behandling mht. PASI og DLQI (f.eks. PASI 7-9) ble også vurdert å være en pasientgruppe som kan være aktuell for apremilast. Spesielt de som ikke har respondert på konvensjonell systemisk behandling eller har bivirkninger/kontraindikasjoner og der man har som mål symptombedring/sykdomskontroll og ikke "clearance". Godkjent bruksområde for apremilast omfatter foreløpig pasienter med moderat og alvorlig psoriasis. Markedsføringstillatelsen spesifiserer ikke kriteriene for moderat og alvorlig psoriasis men dokumentasjonsgrunnlaget baserer seg på studier der pasientene hadde en gjennomsnittlig PASI score på 19 og en BSA score > 10%.

Ut i fra godkjent bruksområde, kliniske retningslinjer, legemiddelkostnader og innspill fra kliniske eksperter vurderer Legemiddelverket at apremilast er mest aktuell til følgende pasientgrupper ved psoriasis:

- Pasienter som har kontraindikasjoner, er intolerante eller ikke har respons på konvensjonell systemisk behandling og hvor behandling med biologiske legemidler ikke er aktuelt,
- Pasienter som er behandlet med biologiske legemidler og som ikke har respons på eller er intolerante.

1.3.4 *Pasientgrunnlag*

Produsenten har anslått at om lag 600 pasienter (inkluderer både psoriasis og psoriasisartritt), som av ulike årsaker ikke kan behandles med biologiske legemidler, er aktuelle for behandling med apremilast. Av disse antas det at ca. 200 pasienter kun vil ha psoriasis, se Kap 7.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Hovedstudiene for vurdering av effekt og sikkerhet og europeisk godkjenning av legemidlet er to multisentere, randomiserte, dobbelt blindede, placebokontrollerte studier (studiene ESTEEM 1 og ESTEEM 2). De inkluderte totalt 1257 pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (11, 12).

I tillegg har produsenten utført indirekte sammenlikninger av apremilast og biologiske legemidler vha. nettverksmetaanalyser. Analysene er basert på 22 RCT'er funnet ved systematiske litteratursøk etter studier med apremilast og ulike biologiske legemidler.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 2: Oversikt over kliniske studier

	ESTEEM 1	ESTEEM 2
Pasientpopulasjon	Pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis	Pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis
Intervensjon	Apremilast 30 mg x 2	Apremilast 30 mg x 2
Komparator	Placebo x 2	Placebo x 2

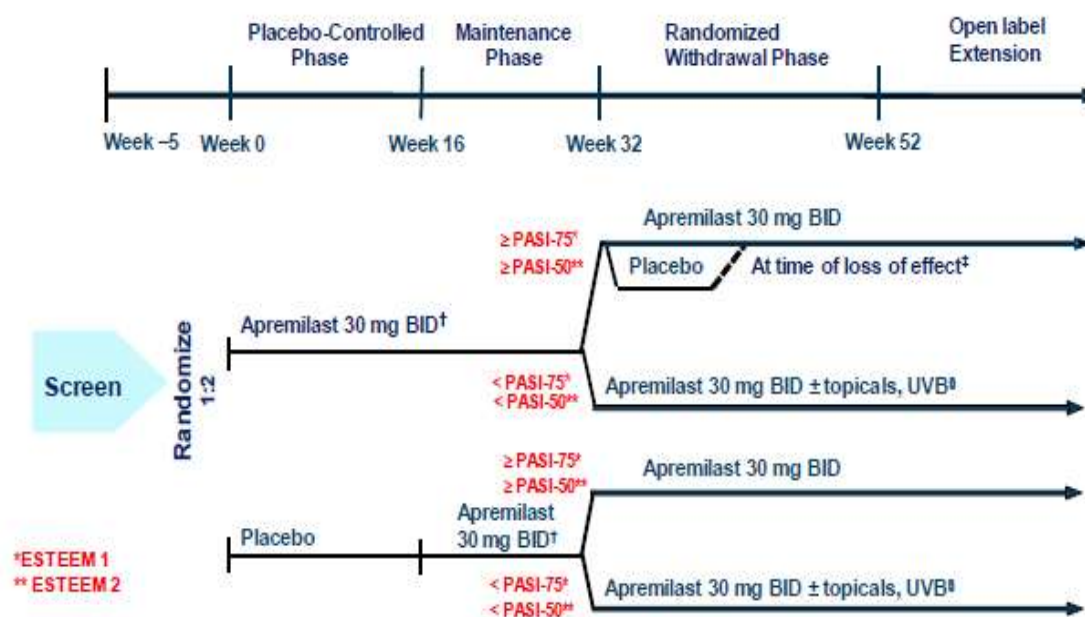
2.1.1 Beskrivelse av primærstudier

Studiene inkluderte totalt 1257 pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis med en kroppsoverflate (BSA)-involvering $\geq 10\%$, Psoriasisområde og alvorlighetsgradsindeks (PASI)-skår ≥ 12 , statisk total legeevaluering (Physician Global Assessment/sPGA) ≥ 3 (moderat eller alvorlig) som også var kandidater for lysbehandling eller systemisk behandling. Det var ingen krav til score på DQLI for inklusjon i studiene. I begge studiene ble pasientene randomisert 2:1 til 30 mg apremilast to ganger daglig eller placebo i 16 uker (placebokontrollert fase), og fra uke 16-32 fikk alle pasienter 30 mg apremilast to ganger daglig (vedlikeholdsfase).

I behandlingsseponeringsfasen (uke 32-52) ble pasienter opprinnelig randomisert til apremilast som oppnådde minst 75 % reduksjon i PASI-skår (PASI 75) (ESTEEM 1) eller 50 % reduksjon i PASI-skår (PASI-50) (ESTEEM 2), rerandomisert i uke 32 til placebo eller 30 mg apremilast to ganger daglig. Pasienter som ble rerandomisert til placebo og hadde mistet PASI 75-respons (ESTEEM 1) eller mistet 50 % av PASI-bedringen i uke 32 sammenlignet med baseline (ESTEEM 2), ble igjen behandlet med 30 mg apremilast to ganger daglig. Pasienter som ikke hadde oppnådd ønsket PASI-respons i uke 32, eller som først ble randomisert til placebo, fortsatte med apremilast til uke 52 (6, 13).

Figur 1: Studiedesign i ESTEEM 1 og 2

Figure 1: Design of ESTEEM phase III programme: adult patients with moderate to severe plaque psoriasis



[†]Doses of apremilast were titrated during the first week of administration and at week 16 when placebo patients were switched to apremilast; [‡]Patients re-started apremilast at the time of loss of effect vs. baseline (loss of PASI-75 for ESTEEM 1 and loss of PASI-50 for ESTEEM 2) but not later than week 52; [§]Patients initially on placebo or randomised to apremilast 30 mg BID who did not attain a PASI-75 in ESTEEM 1 or a PASI-50 in ESTEEM 2 were able to add topicals and/or UVB at week 32 at the discretion of the investigator; BID=twice daily; UVB=ultraviolet light therapy; PASI=Psoriasis Area Severity Index

Source: Papp K 2014a, Paul C 2014

I begge studiene var det primære endepunktet andelen av pasienter som oppnådde PASI 75 i uke 16. Det viktigste sekundære endepunktet var andelen av pasienter som oppnådde sPGA-skår klar (0) eller nesten klar (1) i uke 16. Gjennomsnittlig PASI-skår ved baseline var 19,07 (median 16,80), og andelen av pasienter med sPGA-skår 3 (moderat) eller 4 (alvorlig) ved baseline var henholdsvis 70,0 % og 29,8 %, med en gjennomsnittlig BSA-involvering på 25,19 % (median 21,0 %) ved baseline.

Bruk av lavpotente topikale kortikosteroider i ansikt, armhuler og lyske, tjæresjampo og/eller salisylsyrepreparater til bruk i hodebunnen var tillatt i hele studieperioden. I uke 32 fikk også personer som ikke oppnådde PASI 75-respons (ESTEEM 1) eller PASI-50-respons (ESTEEM 2) tillatelse til å bruke topikal psoriasisbehandling og/eller lysbehandling i tillegg til behandling med apremilast.

Omlag 30 % av pasientene hadde fått tidligere lysbehandling og 54 % hadde fått tidligere systemisk behandling hvorav 37 % tidligere konvensjonell systemisk behandling og 30 % tidligere biologisk behandling. Omtrent en tredjedel av pasientene hadde ikke fått tidligere lysbehandling, konvensjonell systemisk behandling eller biologisk behandling. Totalt 18 % av pasientene hadde en sykehistorie med psoriasisartritt.

Effektresultater:

Tabell 3: Klinisk respons i uke 16 i studiene ESTEEM 1 og ESTEEM 2

Utfallsmål	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo N= 282	Apremilast 30 mg x 2 N= 562	Placebo N=137	Apremilast 30 mg x 2 N=274
PASI ⁵ 75	5,3 %	33, 1%	5,8 %	28,8 %
PGA ⁶ poeng 0 eller 1	3,9 %	21,7%	4,4 %	20,4 %
PASI 50	17,0 %	58,7 %	19,7 %	55,5 %
PASI 90	0,4 %	9,8 %	1,5 %	8,8 %
Endring BSA ⁷ (gj.snitt)	-6,9 %	-47,8 %	-6,1 %	-48,4%
Endring DLQI ⁸ (gj.snitt)	-2,1	-6,6	-2,8	-6,7
Endring i kløe VAS ⁹ (gj.snitt)	-7,3	-31,5	-12,2	-33,5
Endring i SF-36 MCS ¹⁰ (gj.snitt)	-1,02	2,39	0,00	2,58

Behandling med apremilast medførte en statistisk signifikant forbedring av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, vist som andelen av pasienter med PASI 75-respons i uke 16 sammenlignet med placebo. Klinisk bedring målt som sPGA, PASI-50- og PASI-90-respons ble også vist i uke 16. I tillegg viste apremilast behandlingseffekt ved flere manifestasjoner av psoriasis, inkludert kløe, neglesykdom, hodebunnsinvolvering og livskvalitetsmålinger.

I begge studiene var gjennomsnittlig prosentvis bedring i PASI fra baseline stabil i den randomiserte behandlingsseponeringsfasen. Det ble vist vedvarende effekt hos forsøkspersoner randomisert til 30 mg apremilast to ganger daglig i uke 0 og re-randomisert til 30 mg apremilast to ganger daglig i uke 32 til uke 52 (tabell 4).

⁵ PASI 75 Psoriasis Area and Severity Index, PASI 75 innebærer minimum 75% reduksjon i PASI score etter behandling

⁶ PGA; statisk total legeevaluering, 0= fin, 1=nesten fin

⁷ BSA; utbredelse av psoriasis i prosent av kroppsoverflaten

⁸ DLQI; Dermatologisk livskvalitetsindeks; 0= best, 30 = verst

⁹ VAS; Visuell analog skala, 100=best, 0=verst

¹⁰ SF-36 MCS; Medisinsk resultatstudie av kortfattet 36-punkts helseundersøkelse, sammendrag for mental komponent

Tabell 4: Vedvarende effekt hos gruppen med apremilast i inntil uke 52

		ESTEEM 1	ESTEEM 2
Utfallsmål	Tidspunkt	Pasienter som oppnådde PASI 75	Pasienter som oppnådde PASI-50
Prosentvis endring i PASI fra baseline, gjennomsnitt (%) ± SD	Uke 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Uke 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Uke 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Endring i DLQI fra baseline, gjennomsnitt ± SD	Uke 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Uke 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Uke 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27

Resultater bivirkninger

Se avsnitt 1.3.1.

2.1.2 Pågående studier

Det pågår en fase IIIb studie PSOR -010 som inkluderer pasienter med moderat eller alvorlig plakkpsoriasis som ikke har fått tidligere behandling med biologiske legemidler. Studien består av tre behandlingsarmer; apremilast 30 mg x 2, placebo og etanercept (50 mg sc /uke). Primært effektmål er PASI -75 ved uke 16.

Ved uke 16 hadde pasientene som fikk apremilast en statistisk signifikant forbedring av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, vist som andelen av pasienter med PASI 75-respons sammenliknet med placebo. [PASI 75; 40 % for apremilast (n=33/83), 12 % for placebo (n=10/84), $P < 0.0001$]. I en «post –hoc» analyse ble det ikke funnet noen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene som fikk apremilast og etanercept ($P=0.2565$), men studien var ikke designet for å dokumentere forskjeller i effekt mellom disse to behandlingsarmene (14).

Det pågår innsamling av oppfølgingsdata (uke 52-260) for både ESTEEM 1 og 2.

2.2 Systematiske oversikter, metaanalyser, indirekte sammenlikninger

Produsenten har utført en systematisk oversikt og en nettverks-metaanalyse som grunnlag for en indirekte sammenlikning av apremilast mot biologiske legemidler (adalimumab, etanercept, infliksimab og ustekinumab). Resultatet av metaanalysen benyttes i en indirekte justert sammenlikning (Bucher metode) for å estimere relativ effekt og sikkerhet av apremilast

sammenliknet med biologiske legemidler (Upublisert analyse). Analysene omfatter totalt 22 RCT'er. Ingen RCT 'er inkluderte direkte sammenlikning av apremilast mot biologisk legemidler. I analysen fremgår det at apremilast har lavere sannsynlighet for respons (PASI 50, 75 og 90) enn alle de biologiske behandlingsalternativene.

2.3 Helsereelatert livskvalitet

Helsereelatert livskvalitet ble målt i ESTEEM 1 og 2 før studiestart og ved uke 16 og 32. Det ble benyttet både generiske instrumenter (EQ-5D og SF-36) og mer sykdomsspesifikke instrumenter (DLQI og Pruritus VAS analog skala). I begge studiene ble det påvist signifikant bedring av livskvalitet målt som Dermatology Life Quality Index (DLQI) og SF-36v2 MCS hos pasienter som fikk apremilast sammenlignet med pasienter som fikk placebo (Tabell 3).

Eksterne kilder er benyttet for å estimere nyttevekter i den helseøkonomiske analysen. (se Kap 4).

3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for norske forhold (PICO) ¹¹

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Studiene inkluderte pasienter som hadde fått tidligere behandling med lysterapi, konvensjonell systemisk behandling og biologiske legemidler. Omtrent 1/3 av pasientene hadde imidlertid ikke fått noen form for systemisk behandling eller lysterapi tidligere. Godkjent bruksområde omfatter ikke behandlingsnaive pasienter og denne subgruppen er derfor ikke representativ for de pasientene som vil behandles med apremilast i klinisk praksis.

Studiene baserer seg på pasienter som hadde en gjennomsnittlig PASI score på 19 og en BSA score > 10 %. I godkjent bruksområde avgrenses behandling til pasienter med alvorlighetsgraden moderat eller alvorlig psoriasis men det gis ingen definisjon av moderat/alvorlig psoriasis. I europeiske retningslinjer defineres moderat til alvorlig psoriasis som: BSA >10 og PASI >10 og DLQI >10. Det foreligger ingen sterk konsensus for definisjonen av alvorlighetsgrad ved psoriasis. Det er uavklart om apremilast også vil brukes ved lavere PASI (f.eks. 5-9) i norsk klinisk praksis. Kliniske eksperter vurderer at apremilast kan være aktuelt for pasienter som ikke har respondert på konvensjonell systemisk behandling eller har bivirkninger/kontraindikasjoner og der man har som mål symptombedring/sykdomskontroll og ikke "clearance".

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Anbefalt dose av apremilast er 30 mg to ganger daglig. Det antas at dosering i klinisk praksis vil bli iht. godkjent preparatomtale.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Hovedstudiene er placebokontrollerte. Mangel på aktive kontrollarmer i studiene gjør det vanskelig å plassere apremilast i behandlingsforløpet både i forhold til tradisjonell systemisk

¹¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

behandling og i forhold til biologiske legemidler. Ingen annen systemisk behandling for psoriasis, annet enn apremilast/placebo var tillatt under studieperioden.

Godkjent bruksområde begrenser imidlertid bruk av apremilast til pasienter som ikke har respondert på, har kontraindikasjon mot eller er intolerante overfor annen tradisjonell systemisk behandling.

Overførbarheten av placebointervensjonen i studiene til et regime med kun støttebehandling/Best supportive care (BSC) i klinisk praksis diskuteres under helseøkonomisk analyse der sammenlikningsalternativet til apremilast er støttebehandling/BSC (Kap 5 og 6).

Utfallsmål (O)

Valg av endepunkter er i samsvar med europeiske retningslinjer for klinisk utprøving av legemidler for psoriasis der det anbefales å benytte to endepunkter; en validert, standardisert global score f. eks DPGA – Physician’s Global Assessment samtidig med PASI (15). DLQI er en indeks som er etablert for å vurdere helse relatert livskvalitet ved hudsykdommer. Skjemaet er oversatt til norsk og validert hos norske pasienter.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

3.2.1 Primærstudier

Det ble brukt sentral, skjult randomiseringsprosedyre. Behandlingsarmene i studiene var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer. f.eks. utbredelse og alvorlighetsgrad av psoriasis og tidligere behandling. Det var ingen uventet ubalanse i andelen pasienter som stoppet studiemedisinen i de ulike behandlingsarmene. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål for å vurdere effekt i studiene.

Studiene var placebokontrollerte kun under induksjonsfasen på 16 uker og mangel på kontrollgruppe fra uke 16 til 52 gir større usikkerhet i vurdering av effekt utover uke 16.

Oppsummert har apremilast sammenliknet med placebo vist statistisk signifikant bedre effekt på andel pasienter som oppnår PASI 75, PGA mål og helse relatert livskvalitet. Mangel på aktive kontrollarmer i studiene gjør det imidlertid vanskelig å plassere apremilast i behandlingsforløpet ved psoriasis, både i forhold til tradisjonell systemisk behandling og i forhold til biologiske legemidler.

3.2.2 Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger

NMA (Nettverksmetaanalysen) er vurdert etter anerkjent litteratur og utfyllende beskrevet i vedlegg 1.

Evidensgrunnlaget er tilfredsstillende, men det er vesentlige mangler i analysen og rapporteringen som gjør at analysen ikke tilfredsstiller kravene til troverdighet. Dermed kan det ikke vurderes om dette er godt nok grunnlag som input i en helseøkonomisk modell. NMA er imidlertid ikke så relevant for denne vurderingen siden apremilast er sammenliknet med biologiske legemidler

4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

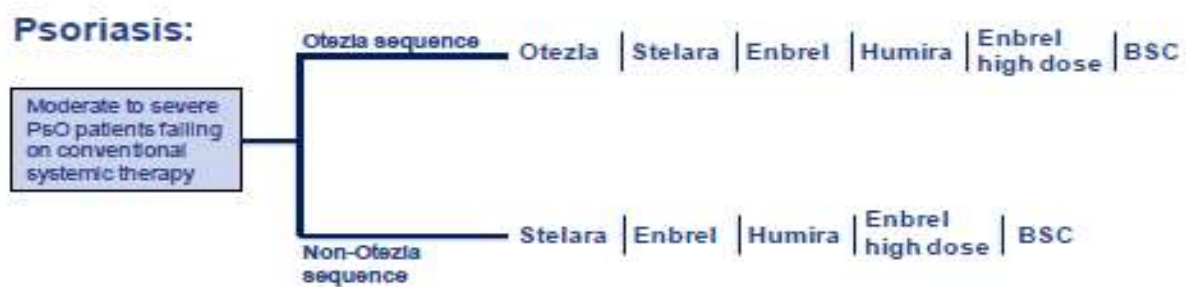
Celgene har levert en kostnadseffektivitetsanalyse basert på en helseøkonomisk modell der en behandlingslinje med apremilast før bruk av biologiske legemidler og senere støttebehandling/BSC (apremilast → biologiske legemidler → BSC) sammenliknes med en behandlingslinje med biologiske legemidler og BSC (biologiske legemidler → BSC). Det beregnes kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ved de ulike sekvensene.

4.1 Modell, metode og forutsetninger

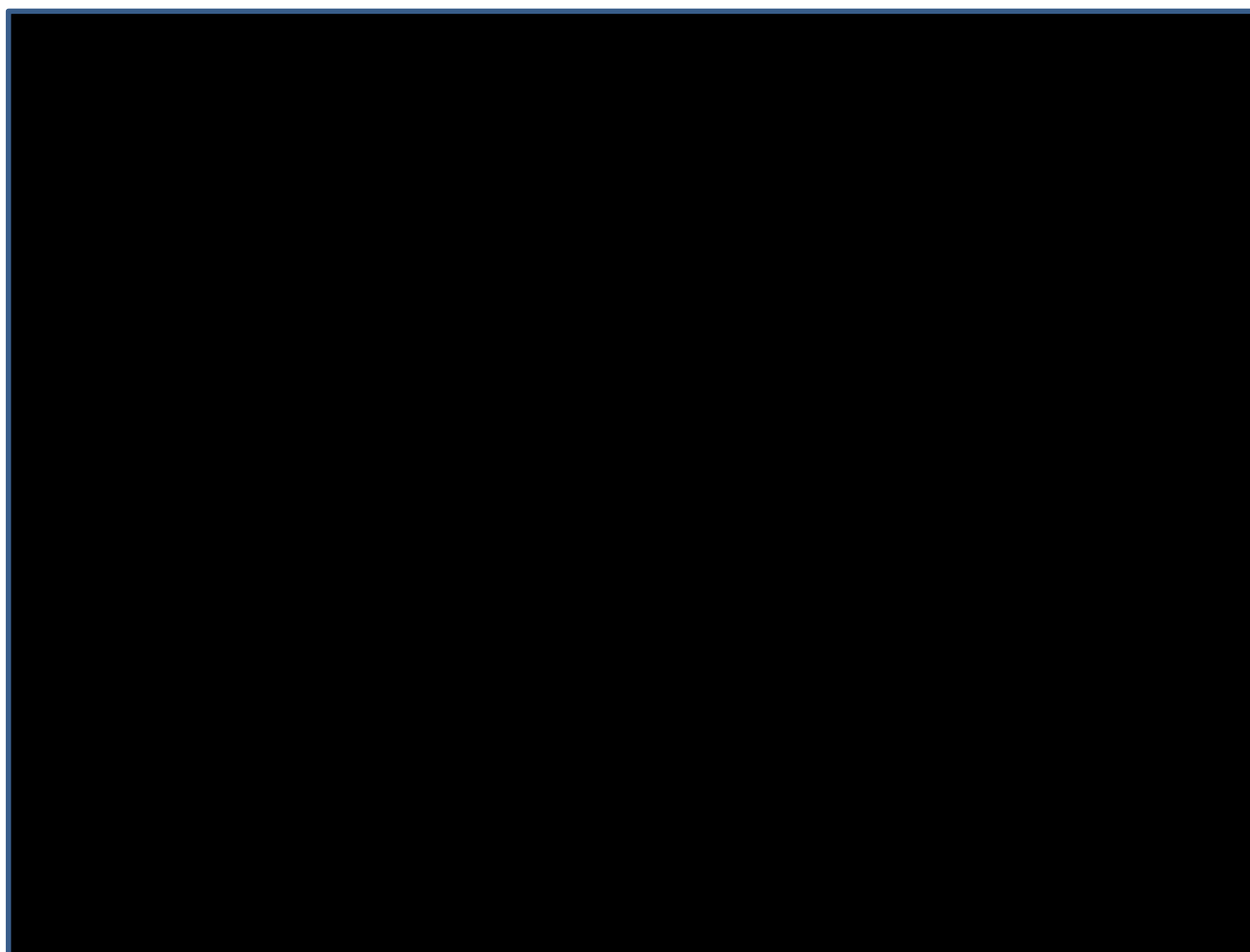
Den helseøkonomiske modellen er en Markov modell som følger en kohort av biologiske legemidler-naive pasienter med moderat til alvorlig psoriasis gjennom sekvenser med forskjellige behandlingalternativer. Til hver behandlingssekvens i modellen, beregnes det ressursbruk og helseeffekter relatert til behandlingen. Behandlingssekvensene utgjøres av en induksjonsfase (10-16 uker) og en «kontinuerlig bruk» fase. Etter induksjonsfasen kan pasientene gå over i helsestadiet respons/kontinuerlig bruk, eller til neste behandlingssekvens (ikke-respons), eller dø. Behandlingsrespons i modellen er definert som PASI 75. Pasienter som ikke har respons på ulike biologiske legemidler ender i BSC og vil forbli i dette stadiet (eller dø) for resten av tidsperioden. Modellen opererer med sykluslengder på 28 dager, og kostnader og helseeffekter aggregeres for hver syklus i et tidsperspektiv på 10 år.

Overgangssannsynlighetene mellom helsestadiene er basert på responsrater fra kliniske studier og dødelighetstabeller. Den helseøkonomiske analysen er en cost-utility analyse (CUA), der helseeffekten er målt i kvalitetsjusterte leveår (QALY). Det er antatt ulike QALY-vekter avhengig av pasientenes PASI respons. Både kostnader og helseeffekter er diskontert med en diskonteringsrate på 4 % per år. Behandlingssekvensene og modellstrukturen som er brukt i hovedanalysen er vist i Figur 2 og 3. Modellen er fleksibel i den forstand at det er mulig å gjøre endringer i forutsetninger og input parametere.

Figur 2: Behandlingssekvenser



Figur 3: Modellstruktur



4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv der merverdiavgifter er utelatt. Man kan velge å gjøre analysen fra to kostnadspektiver, der indirekte kostnader i form av produktivitetstap ved sykefravær kan inkluderes eller utelates. Tidsperspektivet i hovedanalysen er 10 år¹².

4.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasientpopulasjonen i hovedanalysen er pasienter naive mhp.biologiske legemidler og er basert på studiepopulasjonene i ESTEEM 1 og 2. Pasientkarakteristika (gjennomsnitt) fra studiene er vist i tabellen under.

Tabell 5: Pasientkarakteristika ESTEEM 1 og 2

Alder	45,8 år
Vekt	92,6 kg
PASI	>18
DLQI	>12
BSA	>24

4.1.3 Intervensjon

Intervensjonen er behandlingssekvensen der apremilast brukes før biologiske legemidler og BSC som vist i figur 2. Anbefalt dosering med apremilast og de biologiske legemidlene er basert på preparatomtaler og LIS-anbefalinger, som vist i tabell 6.

Tabell 6: Anbefalte doser

Treatment	Recommended Dosage	Source
Apremilast	1st day 10mg, 2nd day 10mg twice, 3rd day 10mg and 20mg, 4th day 20mg twice, 5th day 20mg and 30mg and 30 mg twice daily thereafter	Otezla SPC
Adalimumab	80 mg initial dose, followed by 40 mg every other week starting one week after initial dose	LIS 2015, Humira SPC
Etanercept	50 mg once weekly	LIS 2015, Enbrel SPC
Etanercept (high dose)	50 mg twice weekly for 12 weeks and 50 mg once weekly thereafter	LIS 2015, Enbrel SPC
Infliximab	5 mg/kg given as an intravenous induction regimen at 0, 2 and 6 weeks followed by a maintenance regimen of 5 mg/kg every 8 weeks thereafter	LIS 2015, Remicade SPC
Ustekinumab	For patients weighing <100 kg (220 lbs), the recommended dose is 45 mg initially and 4 weeks later, followed by 45 mg every 12 weeks. For patients weighing >100 kg (220 lbs), the recommended dose is 90 mg initially and 4 weeks later, followed by 90 mg every 12 weeks.	LIS 2015, Stelara SPC

4.1.4 Komparator (sammenliknende behandling)

Komparator i analysen er en behandlingssekvens uten bruk av apremilast før biologiske legemidler og BSC (figur 2).

¹² Kan endres i scenarioanalyser fra 1 år til 40 år.

4.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

Effekt:

Klinisk repons i modellen er basert på sannsynlighet for å oppnå PASI 75. Effekten av de ulike behandlingalternativene er beregnet i en nettverks metaanalyse utført av Celgene, og vist i tabell 7.

Tabell 7: PASI respons

Treatment	PASI 75 response rates for bio- naive patients	Source
Apremilast		Celgene – Network meta-analysis
Adalimumab		Celgene – Network meta-analysis
Etanercept		Celgene – Network meta-analysis
Etanercept (high dose)		Assumption based on Celgene – Network meta-analysis**
Infliximab		Celgene – Network meta-analysis
Ustekinumab		Celgene – Network meta-analysis

Klinisk effekt av BSC var ikke inkludert i metaanalysen, og er hentet fra en helseøkonomisk analyse utført av NICE, som sammenlignet bruk av biologiske legemidler mot BSC hos pasienter som tidligere hadde fått behandling med biologiske legemidler. PASI-75 i BSC var i denne studien estimert til 0,8 % (16).



Frafallsrate ved bruk av biologiske legemidler er basert på data fra publiserte helseøkonomiske analyser, og er antatt å være 20 % per år (18-20). Dette inkluderer frafall på grunn av både behandlingssvikt og bivirkninger. Frafallsraten for apremilast er antatt å være lik som for de biologiske legemidlene.

I modellen er det ikke antatt økt dødelighet for pasienter med psoriasis. Dødelighet i analysene er basert på statistikk fra Statistisk sentralbyrå for den generelle befolkningen.

Bivirkninger:

Det er ikke inkludert verken kostnader eller helseeffekter som følge av bivirkninger relatert til behandlingene.

Helsenytte:

Helsenytte i modellen er målt i QALY. Modellen beregner også vunne leveår (LYG), men siden det ikke er antatt økt sykdomsspesifikk dødelighet relatert til psoriasis, er resultatene i LYG like

mellom behandlingalternativene. Utgangspunktet for pasientene i modellen er en QALY-vekt på 0,7 hentet fra en studie av Revicki et al (21). Fra denne utgangsverdien øker QALY-vekten for pasientene basert på PASI respons av behandling, som vist i tabell 8. Forbedringen i livskvalitet relatert til PASI respons er hentet fra studien til Woolacott et al (20). Pasienter i BSC, og som ikke responderer på behandling er antatt å ha en QALY-vekt tilsvarende som utgangsverdien på 0,7.

Tabell 8: Forbedring i livskvalitet basert på PASI respons

PASI respons	Økt QALY-vekt
≥ PASI 90	0,21
≥ PASI 75 < PASI 90	0,19
≥ PASI 50 < PASI 75	0,17
< PASI 50	0,05

4.1.6 Kostnader (input data)

Direkte kostnader:

Direkte kostnader som inngår i modellen er relatert til pris på legemidler, kostnader ved administrasjon av legemidler, forbruk av helsetjenester (sykehusinnleggelser og legekonsultasjoner), kostnader ved monitorering av pasienter og kostnader relatert til BSC.

Legemiddelkostnader

Kostnaden ved bruk av apremilast er basert på maks AUP (eks mva) pr juni 2015.

For de biologiske legemidlene er beregningen av legemiddelkostnader basert på LIS-priser for 2015 (eks mva). Anbefalte doseringer er basert på preparatomtalene. Årlige legemiddelkostnader¹³ er vist i tabell 9.

Tabell 9: Årlige legemiddelkostnader (NOK)

Virkestoff	Første år	Påfølgende år	Administrasjonsform
Apremilast	88 521	88 642	Oral
Infliximab (Remsima)	47 625	38 695	Infusjon
Ustekinumab	100 010	81 258	Injeksjon
Etanercept	94 820	94 820	Injeksjon
Adalimumab	113 070	104 993	Injeksjon
Etanercept (høy dose)	116 701	94 820	Injeksjon

Administrasjonskostnader

Administrasjonskostnadene er relatert til infusjon og injeksjon av biologiske legemidler. Infusjonskostnadene er hentet fra LIS og satt til 1250 kr per infusjon. Subkutan injeksjon antas å bli gjort hjemme, av pasientene selv. Kostnadene ved injeksjon er derfor relatert til veiledning første gang pasientene får injeksjon med et nytt legemiddel. Veiledningen er antatt å bli gjort på

¹³ Basert på 13 sykluser (364 dager) i den helseøkonomiske modellen.

sykehus av sykepleiere og å vare i 30 min. Administrasjonskostnadene ved injeksjon er estimert til 198 kr pr veiledning.

Kostnader ved forbruk av helsetjenester

Forbruk av helsetjenester er relatert til legekonsultasjoner og sykehusinnleggelser. Basert på uttalelser fra kliniske eksperter har Celgene antatt at pasienter som får apremilast og biologiske legemidler har 1,23 konsultasjoner hos lege (spesialist) under induksjonsfasen (16 uker) og deretter 2 konsultasjoner per år. Kostnad per konsultasjon hos spesialist er basert normaltariiffen til den Norske legeförening og beregnet til 1414 kr (22). Når det gjelder sykehusinnleggelser er det antatt at 10 % av pasientene som ikke responderer på behandling vil bli lagt inn på sykehus med et opphold på 1,5 uke i gjennomsnitt. Antagelsene er basert uttalelser fra kliniske eksperter. Kostnad per dag for sykehusinnleggelser er basert på DRG 273 - alvorlig hudsykdom u/bk, og beregnet til 3 261 kr per dag.

Kostnader under oppfølging av pasienter

Det er beregnet kostnader for oppfølging av pasienter som får apremilast og pasienter som får biologiske legemidler. Det er beregnet hyppigere og mer omfattende kontroller/laboratorieprøver før og under behandling med biologiske legemidler enn før/under behandling med apremilast. Antagelser om konsultasjoner og tester forbundet med oppfølging er basert på godkjente preparatomtaler og på uttalelser fra kliniske eksperter. Enhetskostnader relatert til ressursbruken ved besøk hos lege/sykepleier og ulike laboratorietester er basert på normaltariiffen og prislister fra Skåne i Sverige (22, 23).

Kostnader relatert til støttebehandling/best supportive care (BSC)

Pasienter som ikke responderer på annen behandling får i modellen BSC bestående av legekonsultasjoner, behandling på sykehus og lysterapi (NBUVB). Ressursbruk med tilhørende enhetskostnader i vist i henholdsvis tabell 10 og 11. Antagelser om ressursbruk og behandling er basert på uttalelser fra kliniske eksperter.

Tabell 10: Ressursbruk under støttebehandling/BSC

Type of treatment	Proportion of patients (%)	Resource use components	Source
No systemic treatment	100%	3-4 physician visits per year	Clinical expert
Inpatient care	95%	3 times per year annually (each time the hospitalization will last 1 weeks and it will include topical treatment and phototherapy sessions)	Clinical expert
NBUVB	5%	66 sessions annually (twice per year for 10-12 weeks phototherapy – 3 sessions per week, a nurse will conduct the session)	Clinical expert

Tabell 11: Enhetspriser

Resources	Cost (NOK)	Source
Dermatologist visit	NOK 1414	Norwegian Physician Association 2015
NBUVB	NOK 354	Norwegian Physician Association 2015 (Normaltariffen). 250 Undersøkelse av føflekker og andre pigmenterte hudforandringer med dermatoskop (taksten kan bare benyttes av spesialist i hudsykdommer, øre-nese-hals, kirurgi og plastikkirurgi) (120 NOK) + 254 PUVA og UV-B-behandling, per felt (57 NOK). The cost has been multiplied by two to resemble the annual per capita reimbursement received annually for listed patients ((120+57)*2 = 354)
Hospitalization day in dermatology clinic	NOK 3261	Norwegian Physician Association 2015

Basert på disse antagelsene er kostnadene forbundet med BSC beregnet å utgjøre 5475 kr per syklus, tilsvarende ca. 65 700 kr per år.

Indirekte kostnader

Den helseøkonomiske analysen kan gjøres både med og uten indirekte kostnader i form av produktivitetstap ved sykefravær. Sykefraværet er begrenset til å gjelde pasienter som ikke får respons på behandling og pasienter i BSC. Basert på antagelser fra kliniske eksperter har Celgene antatt et årlig sykefravær for disse pasientene på ca. 14 dager per år. De indirekte kostnadene av et sykefravær er beregnet å utgjøre 2 870 kr per dag. Beregningene er basert på statistikk fra SSB om gjennomsnittlig månedslønn, oppjustert med arbeidskraftkostnader (40 % påslag), og en antagelse om 20 arbeidsdager per måned.

4.2 Resultater

Resultatene er basert på hovedanalysen til Celgene, og er presentert både med og uten indirekte kostnader relatert til sykefravær. Resultater forbundet med vunne leveår er utelatt, da det i modellen er antatt at psoriasis ikke påvirker dødelighet.

4.2.1 Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektiviteten av en behandlingssekvens med apremilast før biologiske legemidler og senere BSC sammenlignet med en behandlingssekvens med biologiske legemidler og BSC er vist i tabell 12 og 13, henholdsvis med og uten indirekte kostnader. Kostnadseffektiviteten er presentert som inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER), avrundet til nærmeste 10 000.

Tabell 12: Kostnad per vunne QALY - uten indirekte kostnader

	Apremilast → biologiske legemidler → BSC	biologiske legemidler → BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	716 764	694 934	21 830
Totale QALYs	7,17	7,13	0,04
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)		540 000	

Tabell 13: Kostnad per vunne QALY - med indirekte kostnader

	Apremilast → biologiske legemidler → BSC	biologiske legemidler → BSC	Differanse
Direkte kostnader	716 764	694 934	21 830
Indirekte kostnader	98 296	110 350	-12 054
Totale kostnader	815 060	805 284	9 777
Totale QALYs	7,17	7,13	0,04
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	240 000		

4.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Det er utført enveissensitivitetsanalyser og scenarioanalyser, det ble imidlertid ikke utført probabilistiske sensitivitetsanalyser.

Parameterne som hadde størst innvirkning på resultatene i enveis sensitivitetsanalyser var:

- Livskvalitetsvektorer forbundet med PASI respons
- Kostnader under støttebehandling/best supportive care (BSC)
- Klinisk respons for apremilast (PASI 75)

Endringer i parameteren om økt livskvalitet forbundet med PASI respons mellom 75 og 90 påvirket resultatene i størst grad. Endringer i forutsetningene for denne parameteren ga et intervall for ICER fra ca. 320 000 kr per QALY til ca. 1,4 mill. kr per QALY når indirekte kostnader var utelatt. Dette tilsier at resultatet av analysen i stor grad er avhengig av denne ene parameteren. Effekt av prisendringer for apremilast var ikke inkludert i sensitivitetsanalysene, men prisen har naturligvis stor betydning for resultatene.

Scenarioanalyser viste at endringer av rekkefølgen på de biologiske legemidlene i behandlingssekvensene hadde stor innvirkning på resultatene, spesielt dersom man inkluderte infliksimab. Videre hadde endringer i tidsperspektiv og scenarier med og uten indirekte kostnader i form av produktivitetstap ved sykefravær stor betydning for resultatene. Scenarioanalysene viste også at resultatene var særlig følsomme for antagelser om sykehusinnleggelser hos pasienter i BSC. Et scenario hvor man så bort fra sykehusinnleggelser i denne pasientgruppen endret ICER i hovedanalysen, eksempelvis fra ca. 540 000 kr per QALY til ca. 1,4 mill. kr per QALY når indirekte kostnader var utelatt.

4.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

4.4.1 Relevans av analysen mht bestilt PICO

Pasientpopulasjonen i modellen er basert på studiepopulasjonene i ESTEEM 1 og 2 (2.1.1 og 4.1.2)

Behandling med apremilast før en sekvens av biologiske legemidler sammenliknes mot en sekvens av biologiske legemidler. Legemiddelverket vurderer på bakgrunn av effektdokumentasjon, legemiddelkostnader og innspill fra kliniske eksperter at apremilast generelt ikke vil brukes som erstatning for biologiske legemidler. Apremilast vil i hovedsak vil bli brukt hos pasienter som har kontraindikasjoner eller intoleranse for eller behandlingssvikt på biologiske legemidler. Nye analyser basert på sammenlikning av apremilast mot støttebehandling/BSC er omtalt i Kap. 5.

4.4.2 Modellstruktur

Den helseøkonomiske modellen er bygget på en struktur hvor behandlingssekvenser med og uten apremilast sammenliknes mot hverandre. Resultatene av modellen er meget følsomme for hvilke biologiske legemidler som inngår i sekvensene og i hvilken rekkefølge de benyttes. Behandlingssekvensene er basert på LIS anbefalingene for kun pasientadministrerte legemidler. I tillegg er det stor usikkerhet til de relative effektforskjellene og den underliggende nettverksmetaanalysen, som nevnt i Kap. 3.2.2. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket at resultatene fra hovedanalysen er lite troverdige. De oppfattes som tilfeldige og lite robuste, og det er også usikkert hvordan de kan brukes i beslutningssammenheng når den modellerte behandlingssekvensen ikke gjenspeiler mest aktuell bruk av apremilast i klinisk praksis.

Prinsippet for oppnådd helsegevinst i sekvensmodellen er at apremilast utsetter/forsinker oppstart av biologiske legemidler, og at tillegget av et ekstra behandlingsalternativ, apremilast, totalt gir lengre tid på aktiv behandling med legemidler (5 vs 4) før pasientene går over på kun støttebehandling/BSC. Helsegevinsten i modellen oppnås ved at apremilast reduserer tid i støttebehandling/BSC. I alle stadier der apremilast sammenliknes direkte med biologiske legemidler, har imidlertid pasientene et helsetap grunnet dårligere klinisk respons.

På bakgrunn av dette, samt tilbakemeldinger fra kliniske eksperter som nevnt i 4.4.1, har Legemiddelverket valgt å ikke legge vekt på sekvensmodellen. I nye forenklete analyser ble derfor apremilast direkte sammenliknet mot henholdsvis biologiske legemidler og mot støttebehandling. Dette er omtalt i Kap 5.

4.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Effektdata

Datainput for apremilast er i samsvar med sammenslåtte resultater fra de to primærstudiene ESTEEM 1-2. Det er imidlertid stor usikkerhet knyttet til effektdata for de biologiske legemidlene og effektforskjellen av biologiske legemidler vs. apremilast fordi disse er basert på indirekte sammenlikninger og metaanalyser med metodologiske svakheter.

Effekt for BSC er hentet fra en systematisk oversikt/metaanalyse basert på placeboarmer fra kliniske studier med ulike biologiske legemidler (16). Det er usikkert om placeboeffekten fra disse studiene kan overføres til BSC i sekvensmodellen. I justerte analyser der apremilast sammenliknes med BSC (Kap 5) har Legemiddelverket brukt effektdata direkte fra placeboarmene i ESTEEM studiene.

Helsenytt

Det er benyttet «mappede» EQ-5D verdier basert på publisert litteratur (20). Bakgrunnen for å bruke mappede verdier er bl.a at det ikke finnes EQ-5D data fra studiene med biologiske legemidler. Det foreligger imidlertid EQ-5D data målt direkte i studiene med apremilast. Mapping er i seg selv en kilde til usikkerhet, og er et dårligere alternativ enn å måle nytteverdier direkte.

I justerte analyser der apremilast sammenliknes direkte mot BSC er det også inkludert et scenario med EQ-5D data fra apremilast studiene (Kap 5).

Tidshorizonten i analysen har stor betydning for resultatet. I hovedanalysen er tidshorizonten 10 år. Observasjonsdata er fra en kort tidsperiode og det er vist moderat klinisk effekt i studiene. Behandlingsvarigheten med medikamenter er generelt kort innenfor terapiområdet og i tillegg forventes introduksjon av nye behandlingsalternativer de nærmeste årene. Dette bidrar til at ekstrapolering over en lengre tidsperiode blir svært usikker. I justerte analyser er derfor tidshorizonten redusert til 5 år.

4.4.4 Kostnadsdata

Sensitivitets- og scenarioanalysene viste at kostnader relatert til støttebehandling og indirekte kostnader ved sykefravær, påvirker resultatene i stor grad.

Når det gjelder kostnader ved BSC er forutsetningene for beregningene vist i tabell 10 og 11. Det er i stor grad kostnader relatert til sykehusinnleggelses som driver kostnadene i BSC. Legemiddelverket mente antagelsen i modellen om at 95 % av pasientene i BSC vil legges inn på sykehus 3 ganger per år med en varighet på 1 uke per sykehusopphold virket høyt, og tilbakemeldinger fra kliniske eksperter støttet dette. Det er heller ikke antatt noen sykehusopphold i de andre behandlingsalternativene, og Legemiddelverket mener derfor at kostnadene relatert til sykehusinnleggelses i BSC virker å være overestimert i forhold til annen behandling. Antagelsene om sykehusinnleggelses er kun basert på vurderinger av kliniske eksperter, og det er derfor betydelig usikkerhet i anslagene. Med tanke på at disse kostnadene har stor påvirkning på resultatene i den helseøkonomiske analysen, mener Legemiddelverket derfor at en mer konservativ tilnærming ville vært hensiktsmessig.

I modellen antas det at indirekte kostnader relatert til sykefravær kun er relevant for ikke-respondere og pasienter i BSC, der det antas 14 sykefraværsdager per år relatert til psoriasis. For pasienter som responderer på behandling dvs. oppnår PASI 75, er det antatt 0 sykefraværsdager. Antagelsene er kun basert på ekspertvurderinger og det foreligger ingen dokumentasjon som viser at apremilast reduserer sykefravær i klinisk praksis. Det er derfor stor usikkerhet knyttet til hvordan bruk av apremilast vil påvirke arbeidsevnen til pasientene. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med fremhever at mange av pasientene har høy komorbiditet og er uføretrygdede. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket det er vanskelig å tolke resultatene av de helseøkonomiske analysene når indirekte kostnader er inkluderes.

4.5 Oppsummering

Legemiddelverket vurderer at sekvensmodellen ikke er godt egnet som beslutningsgrunnlag hovedsakelig fordi den ikke gjenspeiler hvordan apremilast generelt vil bli brukt i norsk klinisk praksis. Forenklete/justerte modeller ble derfor levert av produsenten (Kap 5).

5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREKNINGER/OPPDATERT ANALYSE

Basert på kritiske vurderinger i kapittel 4.4. har Legemiddelverket bedt om nye analyser fra produsenten og justert en del forutsetninger. Ut i fra godkjent bruksområde for apremilast, kliniske retningslinjer for behandling av psoriasis og innspill fra kliniske eksperter mener Legemiddelverket at følgende bruk/analyser er mest relevant:

- *Scenario 1:* Pasienter med moderat/alvorlig psoriasis som har kontraindikasjoner, er intolerante eller ikke har respons på konvensjonell systemisk behandling og som har kontraindikasjoner mot biologiske legemidler. Apremilast sammenliknes med støttebehandling/best supportive care.
- *Scenario 2:* Pasienter med moderat/alvorlig psoriasis som har blitt behandlet med biologiske legemidler og som ikke har respons på eller er intolerante for biologiske legemidler. Apremilast sammenliknes med støttebehandling/best supportive care.
- I tillegg er det sett på et *scenario 3:* En forenklet direkte sammenlikning av behandling med apremilast mot de mest aktuelle biologiske behandlingsoalternativene.

5.1 Nye scenarioer med justerte forutsetninger

Legemiddelverkets egne analyser ble basert på en forenklet modell uten behandlingssekvenser, der apremilast ble direkte sammenlignet mot støttebehandling/BSC og biologiske legemidler. Basert på oppdaterte analyser innsendt av Celgene, tilbakemeldinger fra kliniske eksperter, samt egne vurderinger ble det gjort endringer i forutsetningene for de helseøkonomiske analysene. Forutsetninger som ble endret fra hovedanalysen basert på sekvensmodellen, og som ligger til grunn i Legemiddelverket sine analyser basert på forenklet modell er vist i tabell 14. Øvrige parametere i modellen er uendret.

Tabell 14: Forutsetninger i Legemiddelverkets egne analyser

Forutsetning	Hovedanalyse (Celgene)	Justert analyse (SLV)	Kilde
Tidshorisont	10 år	5 år	SLV, kliniske eksperter
Perspektiv	Begrenset samfunnsperspektiv med og uten indirekte kostnader	Begrenset samfunnsperspektiv uten indirekte kostnader	SLV
Pris apremilast	Maks AUP (eks mva)	LIS anbudspris 2016 (eks mva)	LIS
Nyttevekter relatert til PASI respons	Hentet fra Woolacott et al.	Hentet fra ESTEEM studiene	Celgene
PASI respons i BSC	Placeborespons fra studier med biologiske legemidler (16)	Placeborespons fra ESTEEM studiene	Celgene
Andel sykehusinnleggelser i BSC	95 %	5 %	SLV
Andel poliklinisk lysbehandling i BSC	5 %	95 %	SLV
Kostnad per konsultasjon hos spesialist	1414	630	SLV

- I de justerte analysene ble det benyttet en tidshorisont på 5 år. Begrunnelser for dette er omtalt under 4.4.
- Når det gjelder indirekte kostnader ble disse utelatt i Legemiddelverkets egne analyser. Bakgrunnen for dette er beskrevet i 4.4.4. Dette betyr imidlertid ikke at Legemiddelverket mener at indirekte kostnader er irrelevante, men at de i dette tilfellet er forbundet med for høy usikkerhet. Legemiddelverket valgte derfor en konservativ tilnærming. Resultatene fra de oppdaterte analysene til Celgene ble også presentert uten indirekte kostnader relatert til sykefravær.
- I de justerte analysene er det brukt LIS anbudspriser for 2016, dvs. en rabatt i forhold til prisen som ble brukt i hovedanalysen.
- Legemiddelverket mente videre at det var mer hensiktsmessig å bruke nyttevekter målt ved EQ-5D i apremilast-studiene i forhold til å bruke nyttevekter basert på andre publiserte studier. Bruk av nyttevekter fra ESTEEM gav en noe større helsegevinst av apremilast vs BSC enn nyttevekter hentet fra Woolacott. Dette ga en reduksjon i ICER på ca. 120 000 NOK per QALY.
- Det antas i analysene at effekten i placeboarmene i de kliniske studiene kan overføres til støttebehandling/BSC. Det er usikkert om placeboeffekten fra ESTEEM gjenspeiler effekt i en gruppe med støttebehandling/BSC i klinisk praksis. Den rene placeboeffekten vil

trolig være lavere i klinisk praksis enn i en kontrollert studie der pasientene faktisk får placebomedisin. Det er imidlertid sannsynlig at omfanget av aktiv behandling både med topikale steroider og/eller lysbehandling vil være høyere i klinisk praksis enn i placeboarmen i ESTEEM studiene.

- Legemiddelverket har valgt å være konsistente mht. datakilde slik at både effektdata for apremilast og BSC samt nyttevekter er hentet fra ESTEEM studiene.
- Det er stor usikkerhet knyttet til ressursbruken i BSC. Det foreligger ingen publiserte data, og de relevante parameterne i modellen er derfor kun basert på antagelser. Legemiddelverket valgte derfor å bruke konservative anslag fra Celgene sin oppdaterte analyse. Dersom kostnadene per syklus i BSC endres med $\pm 20\%$ endres ICER tilsvarende med \pm ca. 60 000 NOK per QALY.
- Kostnadene i forbindelse med legekonsultasjoner hos spesialist virket noe høye i hovedanalysen. Disse anslagene ble derfor hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (24).

5.2 Resultater justerte analyser

Resultatene av Legemiddelverkets egne beregninger er vist under. Resultatene er presentert merkostnad per vunnet QALY (ICER).

Scenario 1:

Pasienter som er intolerante eller ikke har respons på konvensjonell systemisk behandling og Som ikke kan benytte biologiske legemidler. Apremilast vs BSC.

Effekt data for apremilast er hentet fra sub-gruppen av biologisk naive pasienter i ESTEEM studiene. Effekt i BSC er basert på placebo respons fra totalpopulasjonen i studiene da komplette data fra subgruppen som var biologisk naive ikke var tilgjengelig.

Tabell 15: Resultater av Legemiddelverkets beregninger. Scenario 1.

	Apremilast	BSC	Differanse
Totale kostnader	186 182	127 958	58 224
Totale QALYs	3,51	3,39	0,12
Merkostnad per vunnet QALY	470 000		

Scenario 2:Pasienter med intoleranse/behandlingssvikt på biologiske legemidler. Apremilast vs BSC.

Effekt data for apremilast og BSC er hentet fra totalpopulasjonen i ESTEEM studiene. Komplette data fra subgruppen som var behandlet med biologiske legemidler var ikke tilgjengelig. Effekt i BSC er basert på placebo respons i studiene.

Tabell 16: Resultater av Legemiddelverkets beregninger. Scenario 2

	Apremilast	BSC	Differanse
Totale kostnader	179 874	127 958	51 917
Totale QALYs	3,49	3,39	0,10
Merkostnad per vunnet QALY	500 000		

Scenario 3: Apremilast sammenlignet med biologiske legemidler.

Basert på LIS anbudspriser for 2016, finnes det flere behandlingsalternativer av biologiske legemidler som er billigere enn apremilast. Dette gjelder både infusjonspreparater og pasientadministrerte preparater. Biologiske legemidler generelt, har dokumentert bedre effekt på PASI respons enn apremilast. Dette tilsier at de billigste biologiske legemidlene er både billigere og mer effektive enn apremilast.

5.3 Konklusjon

Pasienter som ikke kan bruke eller har intoleranse/behandlingssvikt på biologiske legemidler

Det er høy usikkerhet i beregningene spesielt knyttet til ressursbruk/kostnader og effekt/helsegevinst for sammenlikningsalternativet BSC.

Alvorlighetsberegningene tilsier at psoriasis er en sykdom med moderat alvorlighet når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling.

Det er høy usikkerhet i beregnet merkostnad per QALY. Legemiddelverket mener at anslått ICER på mellom 450 000 og 500 000 kr per QALY for henholdsvis scenario 1 og scenario 2, ligger høyere enn hva som regnes som kostnadseffektiv behandling, når man tar hensyn til både alvorlighetsberegningene og graden av usikkerhet i resultatene.

I 2015 ble det, av Helse- og omsorgsdepartementet, etablert en arbeidsgruppe med oppdrag om å vurdere hvordan grad av alvorlighet skal vurderes i prioriteringsbeslutninger i helsetjenesten. Her argumenteres det for at øvre betalingsvillighet for et vunnet godt leveår varierer med alvorlighetsgrad. Jo lavere alvorlighetsgrad jo lavere betalingsvillighet for et vunnet godt leveår. Det argumenteres også for at usikkerhet i beslutningsgrunnlaget vil kunne være en modererende

faktor ved beslutninger om innføring av nye legemidler og nye metoder i helsetjenesten. Ved stor usikkerhet kan betalingsvilligheten reduseres. Legemiddelverkets deler disse vurderingene

Les mer om dette i Kap. 5.4.1 og 5.4.2 i arbeidsgruppens rapport «På ramme alvor» (23).

Apremilast sammenliknet med biologiske legemidler

En forenklet direkte sammenlikning av apremilast med biologiske behandlingsalternativer viser at apremilast ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ. De billigste biologiske legemidlene, både infusjonspreparater og pasientadministrerte preparater, er både billigere og mer effektive enn apremilast.

6 DISKUSJON

Psoriasis er vanligvis en livsvarig tilstand og pasientene har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen. Alvorlighetsgraden av psoriasis er anslått til moderat når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling, men alvorlighetsgraden vil variere over tid og for en del pasienter vil sykdommen ha betydelig innvirkning på pasientens livskvalitet.

Sammenliknet med placebo har apremilast vist statistisk signifikant bedre effekt på andel pasienter som oppnår PASI 75, PGA mål og bedring i helse relatert livskvalitet. Mangel på aktive kontrollarmer i studiene gjør det imidlertid vanskelig å plassere apremilast i behandlingsforløpet ved psoriasis, både i forhold til tradisjonell systemisk behandling og i forhold til behandling med biologiske legemidler.

Legemiddelverket vurderte at sekvensmodellen ikke er egnet som beslutningsgrunnlag hovedsakelig fordi den ikke gjenspeiler hvordan apremilast vil bli brukt i klinisk praksis. Forenklete/justerte modeller ble derfor etterspurt og levert av produsenten og Legemiddelverket har i tillegg gjort justeringer i disse.

Ut i fra godkjent bruksområde, kliniske retningslinjer, legemiddelkostnader og innspill fra kliniske eksperter vurderte Legemiddelverket at følgende pasientgrupper er mest aktuelle for apremilast:

- Pasienter som har kontraindikasjoner, er intolerante eller ikke har respons på konvensjonell systemisk behandling, hvor behandling med biologiske legemidler ikke er aktuelt.
- Pasienter som er behandlet med biologiske legemidler og som ikke har respons på eller er intolerante for biologiske legemidler.

For pasientgruppen som hverken kan bruke konvensjonell systemisk behandling eller biologiske legemidler finnes per i dag ingen annen aktiv behandling og apremilast er et nytt behandlingsalternativ for disse pasientene. Behandling av apremilast sammenliknes i begge analysene mot støttebehandling/BSC.

Anslagene for kostnader og ressursbruk i BSC er svært usikre. Pasientene i BSC er en heterogen gruppe og pga. manglende dokumentasjon er det vanskelig å tallfeste kostnader/ressursbruk med noe særlig grad av sikkerhet. Forskjell i ressursbruk i modellen er basert på oppnådd PASI 75 respons og det er usikkert hvor mye en klinisk forbedring tilsvarende PASI 75 reduserer ressursbruk ifm. lysbehandling, sykehusinnleggelse evt. behandlingsreiser/rehabilitering.

Det antas i analysene at effekten i placeboarmene i de kliniske studiene kan overføres til støttebehandling/BSC. Det er usikkert om placeboeffekten gjenspeiler effekt i en gruppe med støttebehandling/BSC i klinisk praksis. Den rene placeboeffekten vil trolig være lavere i klinisk praksis enn i en kontrollert studie der pasientene får placebomedisin, mens omfanget av både topikal psoriasisbehandling og/eller lysbehandling som støttebehandling vil i klinisk praksis kunne være høyere enn i de kliniske studiene.

Subgruppeanalyser fra ESTEEM tyder på at PASI 75 respons på apremilast er lavere for pasienter som er behandlet med ett eller to biologiske legemidler enn for pasienter behandlet kun med konvensjonelle systemiske legemidler. Pga. ufullstendige effektdata valgte Legemiddelverket imidlertid å gjøre analysene for «pasienter behandlet med biologiske legemidler» med totalpopulasjonen fra ESTEEM studiene. Kun 30% er behandlet med slike legemidler i studiene og effektdata hentet fra totalpopulasjonen viser sannsynligvis noe bedre respons og er ikke helt representative for «refraktære pasienter» i klinisk praksis som ofte er behandlet med flere biologiske legemidler.

Ved kartlegging av alvorlighetsgraden av psoriasis for studiepasientene i ESTEEM var PASI, BSA og DLQI score i samsvar med definisjonen av moderat til alvorlig psoriasis iht. europeiske retningslinjer og norske retningslinjer for biologisk legemidler. Det er uavklart om apremilast også vil brukes ved lavere PASI (f.eks. 5-9) i norsk klinisk praksis. Det er foreløpig ikke kjent om effektdata kan overføres til en pasientpopulasjon med en vesentlig lavere alvorlighetsgrad av psoriasis. Analyser og vurdering av kostnadseffektiviteten ved bruk av apremilast i denne pasientgruppen er ikke inkludert i denne metodevurderingen.

7 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling


Celgene har levert budsjettberegninger for apremilast i forhold til hovedanalysen der apremilast ble antatt brukt før biologiske legemidler. Relevant pasientpopulasjon antas imidlertid å være de

som ikke kan få biologiske legemidler på grunn av kontraindikasjoner eller behandlingssvikt/intoleranse. Følgelig er dette også forutsetningen for budsjettkonsekvensene.






Det er usikkerhet knyttet til hvor mange pasienter som kan være aktuelle for behandling med apremilast når biologisk behandling ikke er aktuelt. Celgene har beregnet at ca. 600 pasienter per år ikke kan få biologiske legemidler på grunn av kontraindikasjoner eller behandlingssvikt, og at disse derfor kan være aktuelle for behandling med apremilast. Dette gjelder imidlertid både for indikasjonen psoriasis (PsO) og psoriasis artritt (PsA). Celgene beregnet antall pasienter som fikk behandling med biologiske legemidler, for henholdsvis PsO og PsA, til 1140 og 2350 pasienter i 2013. Dette tilsvarer en fordeling av pasienter på ca. 33 % til PsO og ca. 67 % til PsA. Hvis man antar at fordelingen mellom PsO og PsA på biologiske legemidler kan overføres til apremilast vil ca. 200 pasienter med psoriasis være aktuelle for behandling med apremilast per år¹⁴. Pasientgrunnlaget antas å øke med 4,2 % per år på grunn av generell befolkningsvekst.


Bruk av apremilast antas å kun være aktuelt for pasienter som får støttebehandling/BSC og som ikke kan bruke biologiske legemidler. Videre antas det at behandling med apremilast kommer i tillegg til annen behandling og derfor ikke vil fortrenge andre legemidler. Budsjettberegningene er derfor kun basert på antall aktuelle pasienter multiplisert med legemiddelkostnad for apremilast (inkl. mva), som vist i tabell 17 og 18. De beregnede budsjettkonsekvensene er basert på en antagelse om at dersom apremilast ikke anbefales for bruk, vil ingen pasienter bli tilbudt behandlingen. Budsjettberegningene er usikre og forenkledde. Dersom noen pasienter likevel vil få behandlingen, vil dette redusere budsjettkonsekvensene noe. Kliniske eksperter Legemiddelverket var i kontakt med mente at anslått pasientantall virket noe høyt.

Tabell 17: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med apremilast over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Apremilast					

Tabell 18: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med apremilast den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Apremilast					

Legemiddelkostnadene ved bruk av apremilast per pasient per år er basert på LIS AUP (inkl. mva), som tilsvarer  kr per pasient per år.

De estimerte budsjettvirkninger av behandling med apremilast ifølge disse forutsetningene er presentert i tabell 19.

¹⁴ For PsA vil ca. 400 pasienter være aktuelle for behandling med apremilast per år.

Tabell 19: Forventet budsjettvirkning av apremilast ved bruk på indikasjonen psoriasis

	2014	2015	2016	2017	2018
Apremilast anbefalt tatt i bruk	████████	████████	████████	████████	████████
Apremilast ikke anbefalt	█	█	█	█	█
Budsjettvirkning av anbefaling	████████	████████	████████	████████	████████

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med apremilast for psoriasis, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. ██████████. NOK inkl mva i det femte budsjettåret.

Tilsvarende budsjettkonsekvenser for apremilast relatert til indikasjonen psoriasis artritt ble beregnet å utgjøre ca. ██████████ NOK. Samlede budsjettkonsekvenser dersom apremilast anbefales for bruk på begge indikasjonene utgjør da ca. ██████████ NOK i det femte budsjettåret.

Statens legemiddelverk, 28-01-2016

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef

VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på ”Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)”.

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for ”time trade off”, og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for ”standard gamble”, og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets

levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

REFERANSER

1. Norsk elektronisk legehåndbok. Psoriasisartritt. 2015.
2. Norsk legemiddelhåndbok. Psoriasisartritt 2015. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/21389/?ids=21390#i21390>.
3. Burström K, Rehnberg C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002 2006. Available from: [http://www.folkhalsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4lsorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20l%C3%A4n%202002%20\(2006_1\).pdf](http://www.folkhalsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4lsorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20l%C3%A4n%202002%20(2006_1).pdf).
4. SSB. Dødelighetstabeller, 2010. Available from: <https://www.ssb.no/a/kortnavn/dode/tab-2011-04-14-05.html>.
5. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO 2012. Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-Arneberg.pdf?sequence=1>.
6. Preparatomtale Otezla 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003746/WC500182627.pdf.
7. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF-alfa hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. 2009.
8. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2277-94.
9. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10.
10. NICE clinical guideline [CG153], Psoriasis: assessment and management. . 2012.
11. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RG, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(1):37-49.
12. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1387-99.
13. European Medicines Agency. Assessment report Otezla. 2015.
14. ClinicalTrials.gov. Phase 3b Safety and Efficacy Study of Apremilast to Treat Moderate to Severe Plaque-plaque Psoriasis 2012. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01690299>.
15. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf. 2005.

16. NICE. Psoriasis. Appendix O. Cost-effectiveness analysis - Second line biologics therapy 2012. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/documents/psoriasis-appendices>.
17. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ, British Society for Rheumatology Biologics R. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):13-20.
18. Pan F, Brazier NC, Shear NH, Jivraj F, Schenkel B, Brown R. Cost utility analysis based on a head-to-head Phase 3 trial comparing ustekinumab and etanercept in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a Canadian perspective. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011;14(5):652-6.
19. Turner D, Picot J, Cooper K, Loveman E. Adalimumab for the treatment of psoriasis. *Health Technol Assess*. 2009;13 Suppl 2:49-54.
20. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Vergel YB, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2006;10(46):1-233, i-iv.
21. Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;158(3):549-57.
22. Den norske legeforening. Normaltariff for fastleger og legevakt 2014-2015.
23. Vårdgivare Skåne. Prislistor 2015. Available from: <http://vardgivare.skane.se/patientadministration/avgifter-och-prislistor/prislistor/#30571>.
24. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase. Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/enhetskostnadsdatabase/Sider/default.aspx.

*SINGLE
TECHNOLOGY
ASSESSMENT
FOR OTEZLA®*

PSORIASIS REPORT
COMMENTARY

CELGENE

JANUARY 2016

Psoriasis is a chronic disease with no cure currently being available. Life-long treatments are therefore often needed to maintain disease control and to stop disease progression. Since treatments are continuous, it is not unlikely that patients need to switch medication to ensure continued disease control. As psoriasis is a disease with several disease manifestations, the European guidelines for psoriasis in 2011 recognized that the presence of disease manifestations, which can be very burdensome to patients, such as pruritus (itch), nail, and scalp psoriasis should also be taken into account when severity of disease is evaluated and decision on which treatment to use is done. The impact of psoriasis on employment was further substantiated by the results a large population based survey of psoriasis and psoriatic arthritis in the US and five large EU countries. A positive correlation was found between disease severity and patients reporting their condition interfering 'very much' or 'a lot' with 'getting a job', 'keeping a job', 'choice of career', 'career advancement', and fulltime work. Psoriasis is a disease with major influence on quality of life similar to that of cancer or chronic lung diseases as highlighted in a comparison of mental health to other diseases.

Psoriasis is a complex disease with several disease manifestations, which can make the choice of treatment a challenge. Having access to a range of different treatments is therefore of interest in order to be able to provide a solution for many patients over time. In addition, it is important to both assess the response to treatment as well as the treatment's ability to maintain the desired effect over time.

Celgene therefore wants to draw the attention to the fact that the majority of the discussions around effect of psoriasis and psoriatic arthritis only concerns regulatory primary endpoints, such as response to treatment that guides decisions for continued treatment, conventionally measured as PASI75. However importantly, this does not take into account other important effectiveness measures such as effect on nails, scalp, and pruritus. In addition, long term maintenance is equally important and here, aspects such as adverse events, quality of life, activities of daily living, convenience, and co-morbidities should be considered as well. Emerging data on what is of importance for patients show that other manifestations such as itch, but also the safety aspects are just as importance as clearance of the skin.

When comparing effectiveness of two treatments, both effectiveness during the evaluation period guiding the continued use of a treatment and effectiveness during the maintenance period should be assessed. The uncertainty of the treatment effect is most pronounced during the evaluation period. After the evaluation period, when a decision has been made upon continued use or change of therapy, the uncertainty is much lower as a patient maintained on a treatment is a patient that has responded to the treatment. In the case of Otezla, a patient that has responded is expected to have the same benefits of Otezla as with any other treatment for psoriasis or psoriatic arthritis. There may also be additional benefits of Otezla to the effect in hard to treat areas such as nail and scalp, the administration form, and the lack of need for pre-screening and monitoring patients on Otezla. Real-world data also suggests that the actual response rates in clinical practise with Otezla is higher than what was observed in the clinical trials. Real-world persistency data also provides insights on sustained effects long-term eluding to additional benefits in the maintenance period.

Otezla® has shown to be an efficacious and well tolerated treatment option in patients who fail or are intolerant to conventional systemic treatments/DMARDs. The clinical data that formed the basis for the approval by EMA is considered to be robust and includes two pivotal phase III trials in psoriasis (ESTEEM 1 and 2). Long-term clinical data shows that patients responding to Otezla maintain the effect of treatment over time, and that the effect is larger than the initial response criteria in the majority of the patients. Also, treatment with Otezla® 30 mg BID is well tolerated and has a favourable safety profile, with reported adverse events being mild or moderate in severity as well as transient over time. The safety and tolerability of apremilast has been studied in over 4,000 patients across all indications including 1739 patients in psoriasis studies and 1441 patients in psoriatic arthritis studies.

The efficacy and safety profile of Otezla suggests that Otezla would provide an advantageous treatment options by:

- Introducing a treatment option for patients with contraindications, intolerance or lack of response to conventional DMARD treatment for whom treatment with biologic agents is not applicable
-

-
- Expanding the treatment options for patients eligible for biologic treatments who have failed to respond to or are intolerant to biologic treatments

In particular, these could be patients

- who do not fulfil `the rule of 10` but who are in need of an active treatment to control their disease
- with difficult-to-treat psoriasis signs and symptoms
- with joint involvement and/or enthesitis
- whom specific laboratory monitoring is burdensome
- for whom the safety profile of the drug is important
- with certain co-morbidities such as hepatic- or mild/moderate renal impairment
- for whom oral administration or short wash-out period are convenient
- with regular travelling which makes the storage condition an advantage

Thus, Otezla offers an advantageous treatment option for patients that cannot tolerate or do not respond to conventional DMARD treatments, for whom treatments with biologic agents are not applicable or who cannot tolerate or have contraindications to previous biologic treatments. Discussions with Norwegian health care professionals have revealed that there is a medical need for additional treatment options for these patients in Norway. Real-world data from countries where Otezla is reimbursed such as Austria, Belgium, Germany, Scotland, Spain, Sweden, and Switzerland, have also shown that there is a medical need of treatment with Otezla in these patient populations.