

Refusjonsrapport

Omalizumab (Xolair) til kombinasjonsbehandling av kronisk spontan urticaria av pasienter som ikke responderer på antihistaminer.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

16-06-2015

Statens legemiddelverk



FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

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

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)



16.06.2015

15/01063-6

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Kristian Samdal/ side 3 av 32
Krystyna Hviding

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for omalizumab (Xolair) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

- Allergisk astma
Xolair er indisert til voksne, ungdom og barn (6 til <12 år). Behandling med Xolair bør kun vurderes hos pasienter med påvist IgE (immunoglobulin E) mediert astma.
- Kronisk spontan urticaria (CSU)
Xolair er indisert som tilleggsbehandling av kronisk spontan urticaria hos voksne og ungdom (12 år og over) med utilstrekkelig respons på behandling med H1 antihistaminer

Det søkes om refusjon for følgende indikasjon:

Tilleggsbehandling av kronisk spontan urticaria hos voksne og ungdom (12 år og over) med utilstrekkelig respons på behandling med H1 antihistaminer.

Bakgrunn:

Urticaria er en hudsykdom karakterisert av periodevise anfall av kløe, vabler og av og til ledsaget av angioødem. Den vanligste behandlingen av urticaria er H₁-antihistaminer som reduserer både hudkløe og utslett. Anslagsvis 50 % av pasientene vil oppnå symptomfrihet ved oppstart av vanlig dose ikke-sederende H1 antihistamin. Ved fortsatt symptomer etter 2 uker anbefales det å øke dosen ikke-sederende H1 antihistamin til opptil 4 x dosen. Ytterligere 13-25 % vil oppnå symptomfrihet ved doseøkning av ikke-sederende H1 antihistamin. Ved fortsatt symptomer etter 1-4 uker anbefales det å legge til ytterligere behandling. Det siste steget på behandlingsstigen er å legge til: omalizumab, cyclosporin eller leukotrienreseptor antagonist (montelukast).

Pasienter med kronisk spontan urticaria som ikke får tilstrekkelig respons på høye doser med antihistaminer har hatt udekket behov for effektiv behandling. Sykdommen er kronisk og krever langvarig behandling og for pasienter som har omfattende hudutslett med angioødem er sykdommen alvorlig. Det er kun omalizumab som har godkjent indikasjon for CSU.

Omalizumab brukt sammen med antihistaminer har vist positiv effekt både på en rekke symptomer ved urticaria og som forebyggende behandling mot nye utbrudd i denne pasientgruppen. Dokumentasjon for effekt bygger på tre randomiserte og placebokontrollerte kliniske studier. Resultater fra studiene tyder på at behandling med H1-antihistaminer, og/eller leukotrien reseptorantagonister og/eller H2-antihistaminer var mer effektiv ved kombinasjonsbehandling med omalizumab enn med placebo. Effektmål for behandlingen var redusert skåre på ukentlig kløeaktivitet (weekly itch severity score =ISS) ved 12 uker.



16.06.2015

15/01063-6

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Kristian Samdal/ side 4 av 32
Krystyna Hviding

For indikasjonen CSU anbefales Xolair 300 mg gitt som subcutan injeksjon hver 4. uke. Behandling med Xolair bør initieres av leger med erfaring i diagnose og behandling av kronisk spontan urticaria.

Klinisk effekt:

Omalizumab (Xolair 150 mg) har en vitenskapelig dokumentert og klinisk relevant virkning i aktuell pasientpopulasjon med kronisk spontan urticaria som har utilstrekkelig effekt av høye doser med antihistaminer.

Pasientpopulasjonen fra fase III programmet for omalizumab, som inkluderer de tre kliniske studiene ASTERIA I, ASTERIA II og GLACIAL (7-9) antas å representere relevant populasjon i norsk klinisk praksis. Pasientene var i gjennomsnitt > 42 år og har hatt urticaria diagnosen i mer enn 6 måneder med symptomer som tilsvarer moderat til alvorlig urticaria (UAS \geq 16). Noen pasienter mellom 12 og 17 år ble også inkludert. Ingen studier er gjennomført på barn under 12 år. Pasienter i GLACIAL studien (N=252) er mest lik den gruppen av CSU pasienter som er relevante for søknaden om refusjon av behandling med omalizumab i norsk klinisk praksis. Det er pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på standard behandling og for kombinasjon av antihistaminer (H1+ H2) med leukotriener som representerer anbefalt «off-label» behandling.

Resultater i gruppen behandlet med 300 mg omalizumab subkutan injeksjon hver 4 uke viser bedring på flere pasientrapporterte utfall samsvarende med tilbakefall av symptomer: alvorlighet av kløe, alvorlighet av urticaria og livskvalitet. Forskjeller fra placebogruppen er vurdert som klinisk relevante og vedvarte fra første behandlingsuke og gjennom hele behandlingsperioden.

Helseøkonomisk analyse:

Søker har levert en helseøkonomisk analyse der behandling med omalizumab i tillegg til standardbehandling er sammenlignet med standardbehandling alene. Standardbehandling var definert som bruk av antihistaminer i opptil 4-dobbel dose. Analysen er en cost-utility analyse som beregner kostnader per vunnet kvalitetsjusterte leveår.

Resultater:

Når indirekte kostnader i form av sykefravær er utelatt fra den helseøkonomiske analysen, mener Legemiddelverket at behandling med omalizumab ligger i overkant av hva som anses som kostnadseffektiv behandling når man tar hensyn til alvorlighetsgrad. På gruppenivå ble alvorlighetsgraden av CSU vurdert å være mindre alvorlig sammenlignet med sykdommer assosiert med høy alvorlighetsgrad, som for eksempel metastatisk brystkreft. Ved å inkludere indirekte kostnader i analysene er imidlertid omalizumab et kostnadseffektivt/kostnadsbesparende behandlingsalternativ. Etter en helhetsvurdering av resultatene fra de helseøkonomiske analysene (med og uten indirekte kostnader) samt tilbudt refusjonspris, mente Legemiddelverket at det var sannsynlighetsovervekt for at tilleggsbehandling med omalizumab var et kostnadseffektivt alternativ sammenlignet med standardbehandling.



16.06.2015

15/01063-6

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Kristian Samdal/ side 5 av 32
Krystyna Hviding

Konklusjon:

Legemiddelverket mener det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med omalizumab (Xolair) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at omalizumab (Xolair) innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 01-07-2015 med følgende refusjonsinformasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Tilleggsbehandling av kronisk spontan urticaria hos voksne og ungdom (12 år og over) med utilstrekkelig respons på behandling med H1 antihistaminer.							
<u>Refusjonskoder:</u>							
ICPC				ICD			
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst		Vilkår
S98	Urticaria			L50	Urticaria		
Vilkår:							

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 028268



INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLØGG	7
1 BAKGRUNN	8
1.1 KRONISK SPONTAN URTICARIA	8
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	8
1.3 BEHANDLING	9
1.3.1 Behandling av CSU med omalizumab (Xolair).....	10
1.3.2 Behandling med komparator	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR VIRKESTOFF (PREPARAT)	11
2.1 OVERSIKT OVER INNSENDE STUDIER VED KRONISK SPONTAN URTICARIA (CSU).....	11
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	15
2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	15
2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen.....	16
2.2.3 Oppsummering	17
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV OMALIZUMAB (XOLAIR)	17
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	18
3.1.1 Analyseperspektiv	20
3.1.2 Pasientpopulasjonen.....	20
3.1.3 Intervensjon	20
3.1.4 Komparator	20
3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)	20
3.1.6 Kostnader (input data).....	22
3.2 RESULTATER	24
3.2.1 Effekt/helsenytt/QALYs	24
3.2.2 Kostnader	24
3.2.3 Kostnadseffektivitet.....	25
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	26
3.4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	27
3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO	27
3.4.2 Modellstruktur	27
3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen.....	27
3.4.4 Kostnadsdata	27
3.4.5 Resultater av analysen.....	28
3.4.6 Sensitivitetsberegninger.....	28
3.5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	28
3.6 OPPSUMMERING	29
4 DISKUSJON	29
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	29
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	31
6 KONKLUSJON	31
REFERANSER	32



16.06.2015

15/01063-6

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Kristian Samdal/ side 7 av 32
Krystyna Hviding

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Novartis Norge AS

Preparat: Xolair 150 mg. Ferdigfylt sprøyte med 150 mg omalizumab

Virkestoff: Omalizumab

Indikasjon:

- Allergisk astma

Xolair er indisert til voksne, ungdom og barn (6 til <12 år). Behandling med Xolair bør kun vurderes hos pasienter med påvist IgE (immunoglobulin E) mediert astma.

- Kronisk spontan urticaria (CSU)

Xolair 150 mg er indisert som tilleggsbehandling av kronisk spontan urticaria hos voksne og ungdom (12 år og over) med utilstrekkelig respons på behandling med H1 antihistaminer.

Refusjonssøknaden omfatter kun den nye indikasjonen kronisk spontan urticaria. Det er kun Xolair 150 mg som er godkjent for behandling av CSU og søknaden begrenses til denne styrken.

ATC-nr: R03DX05

Det søkes om refusjon med følgende refusjonsvilkår.

Kronisk spontan urticaria (CSU)

Refusjonsberettiget bruk: Som tilleggsbehandling av kronisk spontan urticaria hos voksne og ungdom (12 år og over) med utilstrekkelig respons på behandling med H1 antihistaminer.

Refusjonskode ICD: L50: Urticaria

Refusjonskode ICPC: S98: Urticaria

Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	19-01-2015
	Saksbehandling startet:	26-01-2015
	Opphold i saksbehandlingen:	0 dager
	Vedtak fattet:	16-06-2015
	Saksbehandlingstid:	141 dager



1 BAKGRUNN

1.1 Kronisk spontan urticaria

Urticaria er en hudsykdom karakterisert av periodevise anfall av kløe, vabler og av og til ledsaget av angioødem. Vablene forsvinner innen 24 timer mens ansiktshevelse kan vedvare i inntil 72 timer. Anfallene er periodevise og sykdommen som oftest starter med intens kløe som ledsages av vabler og/ eller ansikts hevelse. Hevelse i ansiktet kan være smertefull. Kronisk spontan urticaria defineres som daglige eller residiverende utbrudd av urticaria (kløende utslett med vabler) i mer enn seks uker. Ved kronisk urticaria bør man tidlig utelukke arvet angioødem og fysisk urticaria. Utredningen bør alltid utelukke underliggende alvorlig sykdom, og det anbefales å gjennomføre hematologiske screeningprøver. Årsaken til kronisk spontan urticaria (CSU) er ikke kjent og anfallene kan komme uventet. Prevalensen av urticaria anslås til 0,5-1,0 % hvorav CSU utgjør 60 %, mens de andre 40 % av pasientene har kronisk induserbar urticaria. (1)

Forekomsten av kronisk spontan urticaria er usikker siden det ikke foreligger gode epidemiologiske data. Prevalensen anslås til 0,5 – 1,0 %, og det store flertall av disse pasientene antas å ha CSU (60 %), og et mindretall kronisk induserbar urticaria(40 %).

Det antas i søknaden at om lag 15-30 000 norske pasienter har kronisk spontan urticaria. Av disse vil omlag halvparten gå i spontan remisjon i løpet av 6 måneder med en enkelt behandling, mens den andre halvparten (inntil 15 000 personer) vil ha behov for langvarig behandling og høyere doser med antihistaminer. Søkeren gjør antagelser om inntil 3000 relevante CSU pasienter årlig i norsk klinisk praksis.

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Legemiddelverket har gjort tentative anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til pasienter med CSU. Beregningene tar utgangspunkt i begrepene absolutt prognosetap¹ og relativt prognosetap². Absolutt prognosetap tilsvarer forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling, dvs. med komparatorbehandling.

For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), ble det tatt utgangspunkt i innsendt helseøkonomisk modell. Startalderen i modellen var 42 år, og modellen predikerte QALE til 36,0 QALYs for personer uten CSU. For pasienter med CSU estimerte modellen QALE til 34,7 QALYs. Med dette som utgangspunkt ble absolutt prognosetap beregnet til 1,3 QALYs. Relativt prognosetap ble beregnet til ca. 4 %.

Disse tallene er ment å være et eksplorativt forsøk på å kvantifisere alvorlighetsgrad. Tallene er usikre og må tolkes forsiktig. For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, henvises til Fredrik Arnebergs hovedfagsoppgave fra 2012 (2).

¹ Faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden.

APT = QALE uten sykdom – prognose med sykdom

² Tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen. RPT = APT / QALE



Til sammenligning ga tilsvarende alvorlighetsberegninger for metastatisk brystkreft, vurdert å ha en meget høy alvorlighetsgrad, et absolutt prognosetap på 19,2 QALYs og et relativt prognosetap på 88 % (3). Med dette som sammenligningsgrunnlag har Legemiddelverket vurdert alvorlighetsgraden forbundet med CSU å være mindre alvorlig, på gruppenivå. Legemiddelbehandling av kronisk spontan urticaria refunderes per i dag av Folketrygden basert på at sykdommen er kronisk og krever langvarig behandling.

I søknaden er det henvist til studier som har undersøkt hvordan CSU påvirker pasientenes livskvalitet. Her ble det rapportert om at utbrudd av CSU var assosiert med søvnevansker, sosial isolering, nedstemthet, redusert evne til å fungere i arbeidslivet og utføre oppgaver i hjemmet (4). En annen studie viste at alvorlighet av CSU kunne sammenlignes med moderat til alvorlig psoriasis basert på livskvalitetsmålinger gjort med det sykdomsspesifikke måleinstrumentet Dermatology Life Quality Index (DLQI) (5).

Disse studiene synes ikke å støtte opp resultater av våre beregninger av sykdommens alvorlighet basert på prognosetap. Dette kan tyde på at for sykdommer som manifesterer seg uregelmessig, og som har symptomer av relativ kort varighet, og med stor inter-individuell variasjon slår tapet av livskvalitet i liten grad ut i anslag på prognosetap for pasientgruppen sett under ett. Det er kun en svak korrelasjon mellom rapportert fall i livskvalitet ved CSU og beregnet prognosetap, hovedsakelig fordi fallene i livskvalitet er kortvarige på gruppenivå.

Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht alvorlighet anses som oppfylt for de pasientene som ikke responderer på standard kombinasjonsbehandling med antihistaminer og/eller med leukotrienreseptor antagonister. Denne pasientgruppen mangler effektive behandlingstilbud.

1.3 Behandling

Behandlingen av *akutt og kronisk urticaria* er lik og har som hensikt å eliminere eventuelle provoserende faktorer og profylaktisk bruk av antihistamin. I vanskelige tilfeller vil en kombinasjon av ulike typer antihistamin grupper ($H_1 + H_2$ -reseptorantagonister) kunne føre frem. (1) Den vanligste behandlingen av urticaria er antihistaminer. H_1 -reseptoren medierer vaskulær permeabilitet og hudkløe og H_1 -reseptorantagonister reduserer både hudkløe og utslett. Alle H_1 -antihistaminer binder kompetitivt og reversibelt til spesifikke reseptorer i ulike vev, og det anbefales derfor profylaktisk og kontinuerlig bruk av preparatet i stedet for "ved behov. Første steg er ikke-sederende H_1 antihistamin i vanlig dose (retningslinjene gjør ingen forskjell på de forskjellige preparatene i denne gruppen). Anslagsvis 50 % av pasientene vil oppnå symptomfrihet ved oppstart av vanlig dose ikke-sederende H_1 antihistamin. Ved fortsatt symptomer etter 2 uker anbefales det å intensivere behandlingen. Neste steg er å øke dosen ikke-sederende H_1 antihistamin til opptil 4 x dosen. Ytterligere 13-25 % vil oppnå symptomfrihet ved doseøkning av ikke-sederende H_1 antihistamin. Ved fortsatt symptomer etter 1-4 uker anbefales det å legge til ytterligere behandling med H_2 -reseptorantagonister. Det siste steget på behandlingsstigen er å legge til: omalizumab, cyclosporin eller leukotrienreseptor antagonist (for eks. montelukast).



Det er kun omalizumab som har godkjent indikasjon for CSU, de øvrige legemidlene brukes utenfor godkjent indikasjon («off-label» bruk).

En stor andel av pasienter med CSU kan oppnå spontan remisjon etter noe tid. Studier har vist at opptil 50 % av pasientene kan gå i remisjon i løpet av de første 6 måneder etter diagnose, ytterligere 20 % etter 3 år og ytterligere 20 % etter 5 år (6). Etter 5 år sykdomsvarighet er sjansen for spontan remisjon lav.

Kronisk spontan urticaria krever langvarig behandling, vanligvis min.6 måneder eller lengre. Pasienter har stor risiko for tilbakefall etter en periode med remisjon. Krav om langvarig behandling er tilfredsstillt.

1.3.1 Behandling av CSU med omalizumab (Xolair)

Omalizumab er et rekombinant DNA-derivert monoklonalt antistoff som bindes selektivt til humant immunglobulin E (IgE). Omalizumab binder til IgE og senker nivåene av fritt IgE. Videre nedreguleres IgE reseptorer (FcεRI) på celler. Virkemekanismen i CSU er fortsatt ikke fullstendig klarlagt. I kliniske studier ved CSU ble Xolair brukt i kombinasjon med antihistaminer (anti-H1, anti-H2) og leukotrienreseptor antagonist (LTRAer).(7)

Xolair inneholder omalizumab pulver og væske til injeksjonsvæske, og skal gis som subcutan injeksjon. Xolair 300 mg er indisert som tilleggsbehandling av kronisk spontan urticaria hos voksne og ungdom (12 år og over) med utilstrekkelig respons på behandling med H1 antihistaminer. Behandling med Xolair bør initieres av leger med erfaring i diagnose og behandling av alvorlig vedvarende astma eller kronisk spontan urticaria.

Dosering: Omalizumab gis som en subcutan injeksjon hver måned. For kronisk spontan urticaria er den godkjente dosen 300 mg, uavhengig av IgE nivå og vekt (i motsetning til ved astma).

I kliniske studier hos pasienter med CSU ble maksimal senkning i fritt IgE observert 3 dager etter den første subkutane dosen. Etter gjentatt dosering hver 4. uke forble serumfritt IgE nivå før dosering stabilt mellom 12 og 24 uker med behandling.

Behovet for fortsatt behandling må vurderes regelmessig. Det er begrenset erfaring med langtidsbehandling utover 6 måneder ved denne indikasjonen fra kliniske studier. Etter seponering av Xolair økte nivået av fritt IgE mot nivået før behandling over en 16-ukers behandlingsfri oppfølgingsperiode. Injeksjonen anbefales utført av helsepersonell fordi det er foreløpig begrenset erfaring med selvadministrasjon av Xolair.

Sikkerhet

Sikkerhet og effekt av Xolair hos barn under 12 år med kronisk spontan urticaria har ikke blitt fastslått.



Immunforstyrrelser

- Type I lokale eller systemiske allergiske reaksjoner, inkludert anafylaksi og anafylaktisk sjokk, kan forekomme ved behandling med omalizumab. Dette kan også inntreffe etter langvarig behandling. De fleste av reaksjonene oppstod innen 2 timer etter førstegangsbruk og ved påfølgende bruk av Xolair, men noen reaksjoner oppstod også etter mer enn 2 timer og mer enn 24 timer etter injeksjonen. Anafylaktiske reaksjoner var sjeldne i kliniske studier med astma pasienter (0,09 %).
- Serumsyke og serumsykelignende reaksjoner (type III allergiske reaksjoner) pga. utvikling av antistoffer mot omalizumab. Symptomer som tyder på serumsyke inkluderer artritt/artralgi, utslett (urtikaria eller andre former), feber og lymfadenopati.

Seponering av omalizumab bør vurderes i alle alvorlige tilfeller av de ovennevnte forstyrrelsene i immunsystemet.(7)

Andre rapporterte bivirkninger

De mest vanlige rapporterte bivirkningene i kliniske studier hos voksne og ungdom, 12 år og eldre, var reaksjoner på injeksjonsstedet, inkludert smerte ved injeksjonsstedet, hevelse, utslett, kløe, leddsmerter og hodepine. De fleste av disse bivirkningene var av mild eller moderat alvorlighetsgrad. En placebokontrollert studie viste en svak økning i infeksjonsraten ved bruk av omalizumab hos allergiske pasienter med kronisk høy risiko for helminthiasis. Forløpet, alvorlighetsgraden og behandlingsresponsen av infeksjonen var uendret. (7)

1.3.2 Behandling med komparator

Xolair vil ikke erstatte annen CSU behandling men er et nytt behandlingstilbud som skal gis sammen med antihistaminer. Per i dag behandles pasienter forsøksvis med kombinasjon av ulike antihistaminer og/eller leukotrienreseptor antagonister (LTRAer). I kliniske studier ved CSU ble Xolair brukt i kombinasjon med antihistaminer (anti-H1, anti-H2) og (LTRAer). Det er ikke utført sammenlignende studier mot LTRAer.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR VIRKESTOFF (PREPARAT)

2.1 Oversikt over innsendte studier ved kronisk spontan urticaria (CSU)

Effekt og sikkerhet av Xolair ble demonstrert i to randomiserte, placebokontrollerte fase-III-studier, ASTERIA I og ASTERIA II (8, 9), hos pasienter med CSU som forble symptomatiske til tross for behandling med H1 antihistaminer ved godkjent dose.

En tredje studie, GLACIAL (10), vurderte primært sikkerheten av Xolair hos pasienter med CSU som forble symptomatiske til tross for behandling med: H1 antihistaminer ved opp til fire ganger godkjent dose, og H2 antihistaminer og/eller LTRA kombinasjonsbehandling.

Disse tre studiene inkluderte 975 pasienter i alderen 12 til 75 år (gjennomsnittsalder 42,3 år, 39 pasienter 12-17 år, 54 pasienter ≥ 65 år; 259 menn og 716 kvinner). Symptomkontroll ble vurdert ved en ukentlig urticaria aktivitetsscore (UAS7, skala fra 0-42) og en ukentlig score på alvorlighet av kløe (som er en komponent av UAS7; skala fra 0-21). Utilstrekkelig



respons ble definert som UAS7 på ≥ 16 , og kløe på ≥ 8 i de 7 dagene før randomiseringen, til tross for bruk av et antihistamin i minst 2 uker i forkant.

I studiene 1 og 2 hadde pasientene en gjennomsnittlig ukentlig score for alvorlighet av kløe på 13,7 og 14,5 ved utgangsnivå og en gjennomsnittlig UAS7 score på 29,5 og 31,7.

Pasienter i sikkerhetsstudien 3 hadde en gjennomsnittlig ukentlig score for alvorlighet av kløe på 13,8 og en gjennomsnittlig UAS7 score på 31,2 ved utgangsnivå.

I alle de tre studiene rapporterte pasientene at de mottok i snitt 4 til 6 legemidler (inkludert H1 antihistaminer) for CSU symptomer i forkant av inkludering i studien. Pasientene mottok Xolair 75 mg, 150 mg eller 300 mg eller placebo ved subkutane injeksjoner hver 4. uke i 24 uker og 12 uker i henholdsvis studie 1 og 2, og 300 mg eller placebo ved subkutan injeksjon hver 4. uke i 24 uker i studie 3. Alle studier hadde en 16-ukers behandlingsfri oppfølgingsperiode. Tabell 1 beskriver kort studiene og publiserte studieresultater.

Tabell 1. Klinisk dokumentasjon for effekt og sikkerhet av Xolair

	Studie 1 ASTERIA I (8)	Studie 2 ASTERIA II (9)	Studie 3 GLACIAL (10)
Design	RCT, dobbeltblind	RCT, dobbeltblind	RCT, dobbeltblind, multisenter, internasjonal
Pasientpopulasjon	N = 319 Ukentlig urticaria aktivitetsscore (UAS7, skala fra 0-42) på ≥ 16 Ukentlig score på alvorlighet av kløe > 8 Utilstrekkelig respons på standard dose H1 antihistaminer	N = 323 Ukentlig urticaria aktivitetsscore (UAS7, skala fra 0-42) på ≥ 16 Ukentlig score på alvorlighet av kløe > 8) Utilstrekkelig respons på standard dose H1 antihistaminer	N = 336 Ukentlig urticaria aktivitetsscore (UAS7, skala fra 0-42) på ≥ 16 Ukentlig score på alvorlighet av kløe > 8 Utilstrekkelig respons på H1 antihistaminer inntil 4 ganger godkjent dose og H2 antihistaminer og/eller LTRAs, eller kombinasjon av disse
Intervensjon Alle pasienter fikk H1 og /eller H2 antihistaminer eller leukotrienreseptor antagonist	Omalizumab: 75, 150, 300 mg subkutane injeksjoner hver 4. uke i 12 uker (3 doser) N (300 mg) = 80 Antihistaminer gitt i standard doser	Omalizumab: 75, 150, 300 mg Sc. injeksjoner hver 4. uke i 24 uker (6 doser) N (300 mg) = 79 Antihistaminer gitt i standard doser	Omalizumab 300 mg sc. injeksjoner hver 4. uke i 24 uker (6 doser) N (300 mg) = 252 Antihistaminer H1/H2, LTRAs og kombinasjon av disse.
Komparator	Placebo subkutane injeksjoner hver 4. uke i 24 uker N = 81	Placebo subkutane injeksjoner hver 4. uke i 12 uker N = 79	Placebo subkutane injeksjoner hver 4. uke i 24 uker N = 84
Utfallsmål	Primær: endring i ukentlig score for alvorlighet av kløe fra utgangsnivå til uke 12	Primær: endring i ukentlig score for alvorlighet av kløe fra utgangsnivå til uke 12	Primær: endring i ukentlig score for alvorlighet av kløe fra utgangsnivå til uke 12 og 24 Urticaria Activity Score (UAS)



16.06.2015

15/01063-6

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Kristian Samdal/ side 13 av 32
Krystyna Hviding

			Livskvalitet- DLQI
Alle studier hadde en 16-ukers behandlingsfri oppfølgingsperiode.			

Resultater

Symptom reduksjon

Det primære endepunktet i GLACIAL var endring i ukentlig score for alvorlighet av kløe fra utgangsnivå og til uke 12. *Daglig score av alvorlighet av kløe* er gjennomsnittverdi av kløe vurdert morgen og kveld på en skala fra 0-3, hvor (0=ingen) og 3 (3 =alvorlig). *Ukentlig score for alvorlighet av kløe* rapporteres som gjennomsnittverdi av alle daglige målinger foretatt over 7 dager og er på skala fra 0-21. Høyere verdi på skalaen indikerer mer alvorlig kløe. I GLACIAL studien ble denne scoren signifikant redusert i gruppen behandlet med omalizumab med en maksimal effekt rundt uke 12 men effekten vedvarte over den 24 uker lange behandlingsperioden (GLACIAL). Omalizumab 300 mg reduserte ukentlig score for alvorlighet av kløe med 8,6 95 % KI (-9.3 til -7.8) sammenlignet med en reduksjon på - 4.0 95 % KI (-5.3 til -2.7); $p < 0,001$ for placebo.

Reduksjon i alvorligheten av kløe var større i omalizumab gruppen sammenlignet med placebo allerede etter første uke og forskjellen vedvarte gjennom hele behandlingsperioden på 24 uker. I observasjonsperioden etter avsluttet behandling (uke 24-40) minsket gradvis forskjeller mellom gruppene. I uke 40 var det ingen forskjell mellom gruppen behandlet med omalizumab og placebo.

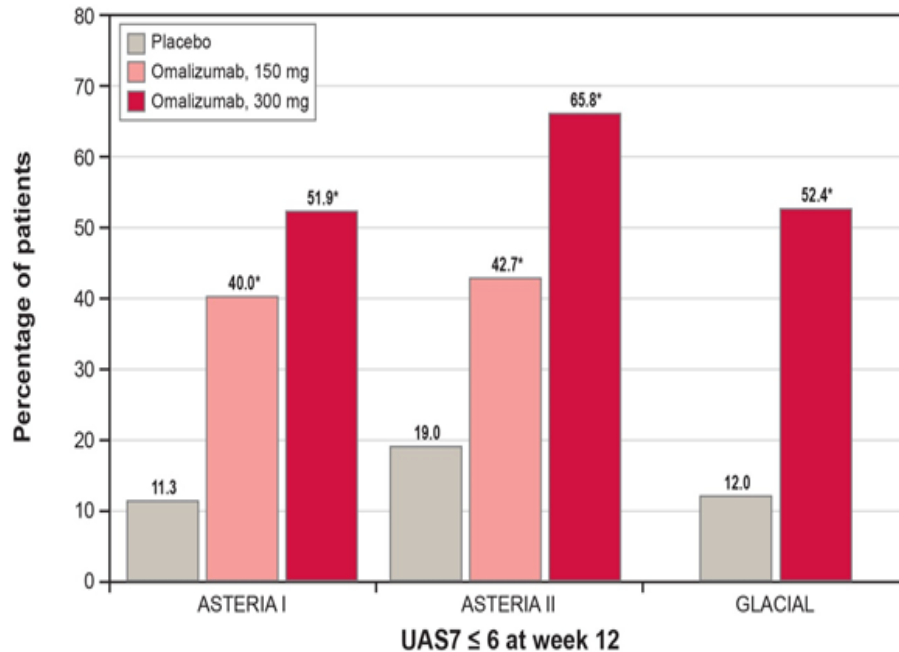
Urticaria Activity Score (UAS) brukes ofte som verktøy for pasient-rapportert utfallsmål hos pasienter med kronisk urticaria. UAS består av to deler: intensitet av kløende utslett (pruritus) og antall vabler. Begge deler telles og UAS7 er summen av score for pruritus og antall vabler over 1 uke. Statistisk signifikante resultater ble sett i responsratene for ukentlig score av alvorlighet UAS7 ≤ 6 (ved uke 12) for gruppene behandlet med omalizumab 300 mg: -19.0 95 % KI (-20.6 – 17.4) sammenlignet med placebo: - 8.5 95 % KI (-11.1—5.9); $p < 0.001$.

Responstrate

Fullstendig respons (UAS7=0) ble oppnådd av 34-44 % ($p < 0,0001$) av pasientene behandlet med 300 mg sammenlignet med 5-9 % av pasientene i placebogruppene. Pasientene behandlet med 300 mg oppnådde den høyeste gjennomsnittlige andelen dager uten angioødem fra uke 4 til uke 12, (91.0-96.1 %; $p < 0,001$) sammenlignet med placebogruppene (88.1-89.2 %).



Figur 1: Responstrate i ASTERIA I,II og GLACIAL etter 12 ukers behandling (fra søknaden)



* Omalizumab vs. placebo group. $P < 0.05$.

MITI = modified intent-to-treat; UAS7 = Urticaria Activity Score 7.]

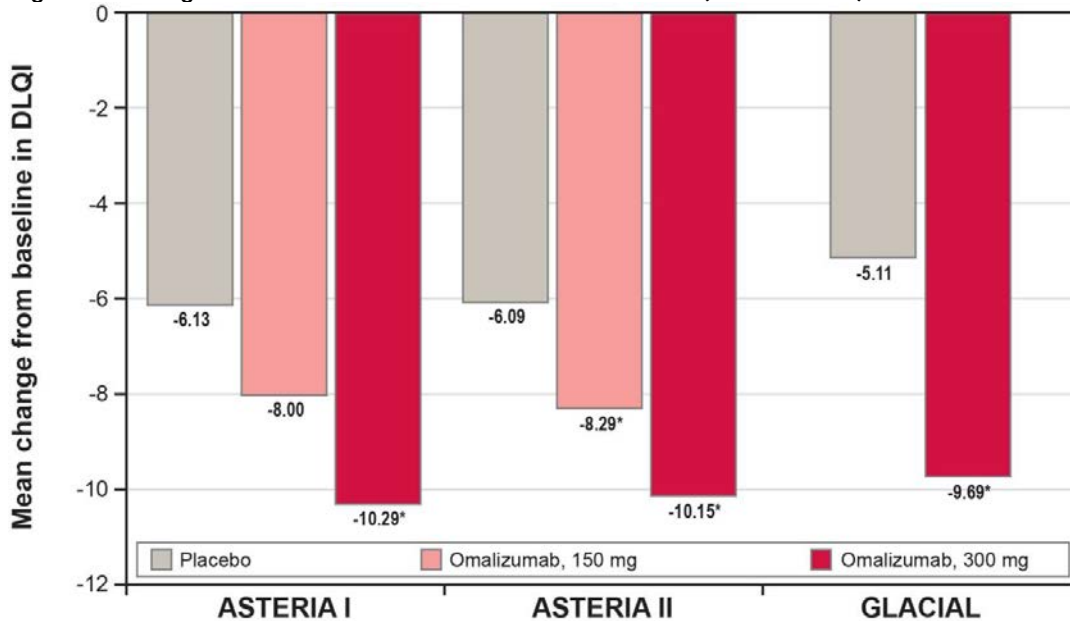
Omalizumab har rask innsettende effekt slik at de som ikke har noe effekt etter 12 uker bør seponere behandling. Pasienter som har hatt en naturlig remisjon av sykdommen (11-19 %) er her representert ved placebogruppen.

Livskvalitet

I alle 3 studiene har pasientene fått forbedring på ca. 10 poeng i DLQI etter 12 uker som vist i figuren nedenfor. Gjennomsnittlig endring i samlet DLQI fra utgangsnivå til uke 12 for gruppene behandlet med 300 mg var høyere ($p < 0,001$) enn for placebo, noe som viser en forbedring fra 9,7-10,3 poeng sammenlignet med 5,1-6,1 poeng for de korresponderende placebogruppene.



Figur 2: Bedring i DLQI score etter 12 uker i fase III studiene (fra søknaden)



2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)³

Det er GLACIAL studien som er mest relevant i forhold til omsøkt pasientgruppe og gitt intervensjon. Studiene ASTERIA I og ASTERIA II er mindre relevante fordi de inkluderte pasientene ble bare tidligere behandlet med standard doser av H1 antihistaminer uten annet kombinasjonsbehandling og de fleste fikk lavere doser med omalizumab enn det som er anbefalt (Xolair 75 mg, 150 mg). Godkjent og anbefalt dosering av omalizumab ved CSU er 300 mg ved subkutan injeksjon hver 4. uke. Det er bare GLACIAL studien som har brukt 300 mg omalizumab som standarddose og har inklusjonskriterier som gjenspeiler dagens praksis. Samtlige studier var placebokontrollerte.

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Pasienter i GLACIAL studien var i gjennomsnitt 43, 1 år og 71,9 % var kvinner. Median tid fra pasientene fikk diagnosen var 3,6 år (6 mnd-54 år). Inkluderte pasienter har hatt urticaria diagnosen i mer enn 6 måneder med symptomer som tilsvarer moderat til alvorlig urticaria (UAS \geq 16). Angioødem forekom hos 54,4 % (137/252) i omalizumabgruppen og 49,4 % (41/83) i placebogrupper. Pasientene har hatt utilstrekkelig respons på H1 antihistaminer (både standard og firedobbel dose) samt leukotrienereseptor antagonist og H2 antihistaminer, og på kombinasjon av disse.

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome



Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Det er GLACIAL studien som er mest relevant som dokumentasjon for klinisk effekt. Pasienter fikk 300 mg omalizumab (2 X 150 mg) subkutan injeksjon hver 4. uke. Dette gjenspeiler godkjent og anbefalt dosering for omalizumab ved CSU. Omalizumab ble gitt i kombinasjon med antihistaminer (anti-H1, anti-H2) og leukotrienreseptor antagonist. Pasienter har brukt 4-6 andre legemidler. Behandlingstid i GLACIAL var 24 uker (6 doser) etterfulgt av 16 ukers observasjonsperiode.

Komparator i forhold til klinisk praksis

GLACIAL var placebokontrollert (subkutan injeksjon hver 4. uke) men pasientene fikk fortsette behandling med antihistaminer (anti-H1, anti-H2) og leukotrienreseptor antagonist. Valg av placebo som komparator kan aksepteres siden det ikke finnes noen alternativ medikamentell behandling med godkjent indikasjon for CSU. I klinisk praksis forsøkes både kombinasjon med H2 antihistaminer og leukotrienreseptor antagonist. Flere pasienter bruker også kortison. Til tross for dette er det en mindre pasientgruppe som har utilfredsstillende respons og for disse er placebo riktig komparator.

Resultater

Valgte utfallsmål er i tråd med anbefalinger i retningslinjer.

Omalizumab 300 mg gitt sammen med antihistaminer reduserte symptomer og forekomsten av spontan urticaria i behandlingsperioden. Pasienter i omalizumab gruppen rapporterte om mindre kløe, og redusert antall vabler og betydelig lavere forekomst av angioødem sammenlignet med placebogruppen. Alle endringer var statistisk signifikante ($p < 0.001$). I gjennomsnitt hadde pasientene en baseline score på DLQI på mellom 13 og 14 som innebærer en betydelig sykdomsbyrde. Livskvalitetsendring fra utgangspunkt var et sekundært endepunkt i alle de tre studiene.

Resultater tyder på at også placebobehandling har effekt i denne pasientgruppen. Dette kan delvis forklares med svingende forløp av sykdommen og at enkelte studiepasienter fikk respons for gitt anbefalt standard behandling. Resultater tyder på at man kan vurdere prøveseponering av behandling etter 6 måneder med Xolair hos pasienter som har fått god respons.

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Dokumentasjon for effekt av omalizumab i relevant pasientgruppe bygger i all hovedsak på GLACIAL studien, men de to andre studiene (ASTERIA I og II) underbygger effektdata fra GLACIAL. Alle tre studiene er utført som randomiserte kontrollerte studier, er dobbeltblinde og er placebokontrollerte. Det er lite frafall i studiene. Studiene viser konsistens med hensyn på effektstørrelse i relevant populasjon og varighet av effekten. Valgte utfallsmål er pasientrelevante og i henhold til anbefalinger i CHMP.

Det finnes ikke studier med direkte sammenligning av omalizumab med andre potensielt relevante legemidler som brukes «off-label» i aktuell pasientgruppe.



2.2.3 Oppsummering

Omalizumab (Xolair 150 mg) har en vitenskapelig dokumentert og klinisk relevant virkning i aktuell pasientpopulasjon med kronisk spontan urticaria som har utilstrekkelig effekt av høye doser med antihistaminer.

Pasientpopulasjonen fra fase III programmet for Xolair, som inkluderer de tre kliniske studiene ASTERIA I, ASTERIA II og GLACIAL (7-9) antas å representere relevant populasjon i norsk klinisk praksis. Pasientene var i gjennomsnitt > 42 år og har hatt urticaria diagnosen i mer enn 6 måneder med symptomer som tilsvarer moderat til alvorlig urticaria (UAS \geq 16). Noen pasienter mellom 12 og 17 år ble også inkludert. Ingen studier er gjennomført på barn under 12 år. Pasienter i GLACIAL studien (N=252) er mest lik den gruppen av CSU pasienter som er relevante for søknaden om refusjon av behandling med omalizumab i norsk klinisk praksis. Det er pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på standard behandling og for kombinasjon av antihistaminer (H1+ H2) med leukotriener som representerer anbefalt «off-label» behandling.

Resultater i gruppen behandlet med 300 mg omalizumab subkutan injeksjon hver 4. uke viser bedring på flere pasientrapporterte utfall samsvarende med tilbakefall av symptomer: alvorlighet av kløe, alvorlighet av urticaria og livskvalitet. Forskjeller fra placebogruppen er vurdert som klinisk relevante og vedvarte fra første behandlingsuke og gjennom hele behandlingsperioden.

Gjennomsnittsverdiene mot slutten av oppfølgingsperioden på 16 uker i GLACIAL var tilsvarende de for placebogruppen, men lavere enn de respektive gjennomsnittsverdiene ved utgangsnivå. Siden omalizumab ikke har sykdomsmodifiserende effekt så bør sannsynligvis behandlingen være kontinuerlig for å opprettholde vedvarende resultat.

Dette kan potensielt bety at det kan bli vanskelig å avbryte behandling etter 24 uker hos pasienter som responderer til tross for at dette er anbefalt.

Dokumentasjonen for effekt ved bruk utover 24 uker og etter fornyet oppstart av behandling er fortsatt begrenset.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV OMALIZUMAB (XOLAIR)

Søker har levert en helseøkonomisk analyse der behandling med omalizumab i tillegg til standard behandling er sammenlignet med standardbehandling behandling alene.

Standardbehandling er definert som bruk av antihistaminer i opptil 4-dobbel dose. Analysen er en cost-utility analyse (CUA) som beregner kostnader per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).



3.1 Modell, metode og forutsetninger

Den helseøkonomiske analysen er basert på en Markov modell med 4 ukers syklus lengde, som følger en hypotetisk kohort på 1000 pasienter gjennom et forløp med forskjellige helsetilstander basert på Urticaria Activity Score 7 (UAS7). Følgende helsetilstander er inkludert i modellen:

- Alvorlig urticaria (UAS7 28-42)
- Moderat urticaria (UAS7 16-27)
- Mild urticaria (UAS7 7-15)
- Kontrollert urticaria (UAS7 1-6)
- Fri for urticaria (UAS7 0)

Modellen tar for seg to identiske kohorter av pasienter som starter i modellen med moderat eller alvorlig urticaria til tross for standardbehandling. Pasientene fortsetter på standard behandling gjennom hele modellen uavhengig om man får omalizumab. Standard behandling seponeres kun når pasienten går i remisjon. Pasienter i omalizumab kohorten får månedlig behandling med Xolair 300 mg i 6 måneder i tillegg til standard behandling med antihistaminer. Etter dette seponeres behandling med omalizumab. Pasienter som har fått god respons (kontrollert urticaria eller fri for urticaria, UAS < 7) flyttes til en tilsvarende tilstand uten behandling (off treatment).

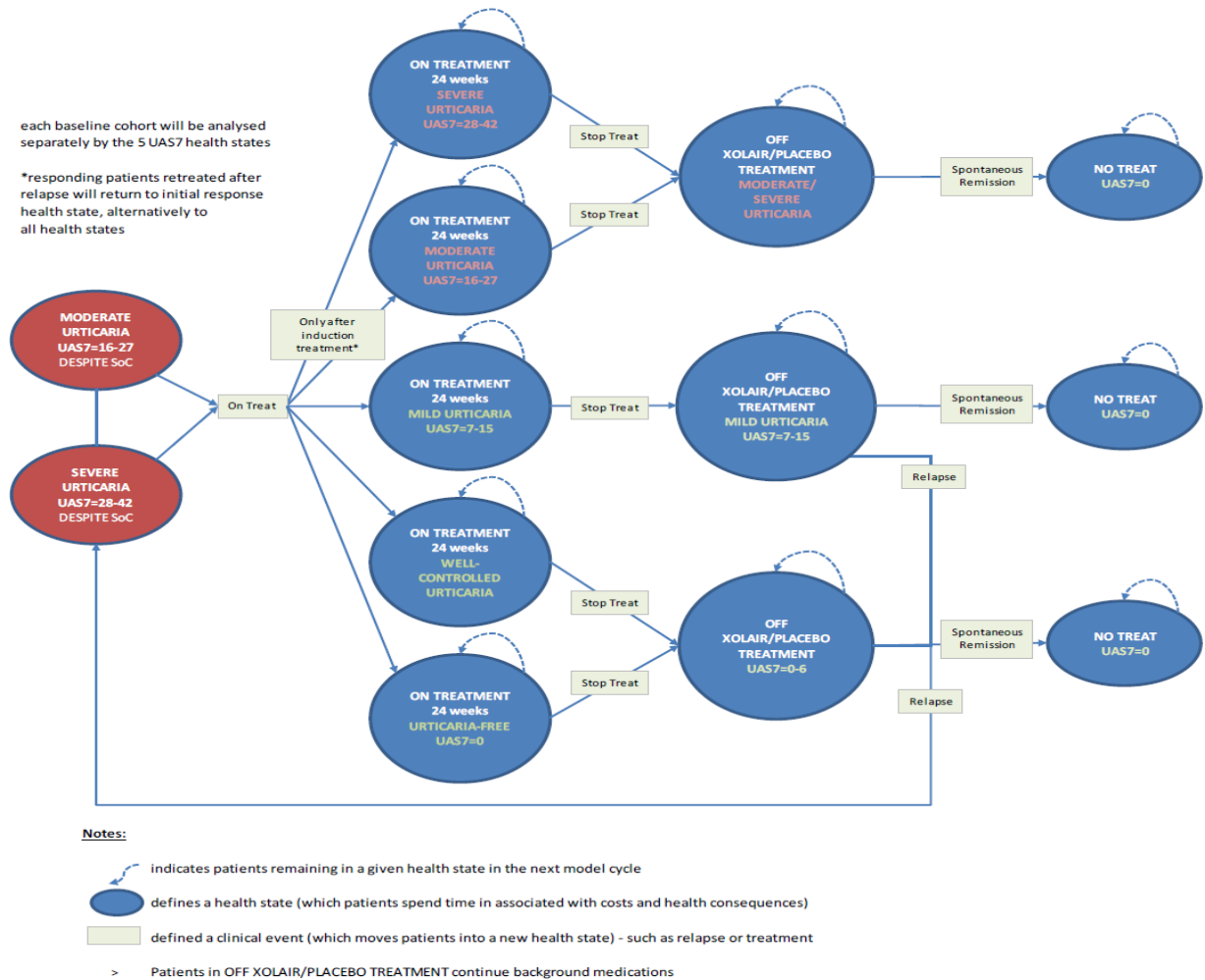
Pasientene vil ha en viss sannsynlighet for enten å forbli i tilstanden, få en forverring av symptomene eller få en spontan remisjon. Ved forverring av symptomer initieres nye 6 måneder med behandling og pasientene oppnår sin initiale respons. De flyttes så tilbake til tilstanden «off treatment». Ved remisjon anses sykdommen som kurert.

Pasienter som ikke får respons av behandling (UAS \geq 16) flyttes til tilsvarende tilstand uten behandling. Pasientene vurderes som ikke-respondere, og vil ikke få videre tilbud om behandling med omalizumab. De vil ha en mulighet for å oppnå spontan remisjon. Pasienter som oppnår delvis respons (oppnår mild urticaria etter 6 måneder) kan enten behandles som ikke-respondere (pasienter i gruppen moderat eller alvorlig urticaria etter 6 måneder) eller behandles som respondere med hensyn på re-behandling ved forverring.

I hovedanalysen behandles pasienter som oppnår delvis respons som ikke-respondere, det vil si at de ikke er aktuelle for re-behandling ved en eventuell forverring av symptomer. Overgangssannsynligheter mellom helsetilstandene er basert på respons rapportert i kliniske studier. En grafisk oversikt over modellen vist i figur 3.



Figur 3: Modellstruktur (fra søknaden)



Modellen kan kjøres i to scenarier, basecase og early stop scenario, der forskjellen er at i early stop scenariet vil pasienter som ikke responderer ned til mild urticaria innen 12 uker seponere behandling. Base case scenariet er valgt som hovedanalyse, og søker har vurdert dette scenariet å være mest relevant i forhold til klinisk praksis.

Søker har vurdert basecase scenariet som konservativt i forhold til at modellen i dette scenariet vil overestimere kostnadene til pasienter som får omalizumab fordi ikke-responderer behandles unødvendig lenge. Forutsetninger som ligger til grunn i base case analysen er vist i tabell 2. Modellen er åpen og fleksibel i den forstand at forutsetninger og input data kan endres, slik at det muliggjør egne analyser.



Tabell 2: Forutsetninger Base case

Kohort	1000 pasienter
Tidsperspektiv	10 år
Diskontering (kostnader og helseeffekter)	4%
Startalder i modell	42 år
Andel av kohort med alvorlig urticaria	70%
Andel av kohort med moderat urticaria	30%
Indirekte kostnader (produktivitetstap)	Ekskludert
Kilde for klinisk effekt	GLACIAL-studien

3.1.1 Analyseperspektiv

Basecase analysen har et begrenset samfunnsperspektiv med en tidshorisont på 10 år. Med et begrenset samfunnsperspektiv menes, i dette tilfellet, at merverdiavgift for legemidler og indirekte kostnader i form av produktivitetstap er utelatt. I modellen er det mulig å endre disse forutsetningene til å inkludere produktivitetstap, samt variere tidsperspektivet på analysen.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasientpopulasjonen i modellen tilsvarende pasientene fra fase III programmet for Xolair, som inkluderer de tre kliniske studiene ASTERIA I, ASTERIA II og GLACIAL (8-10).

Pasientene har ikke hatt tilstrekkelig respons på antihistaminer (både standard og firedobbel dose) og prøver Xolair som tredjebehandling mot urticaria. Det antas at de har hatt urticaria diagnosen i mer enn 6 måneder, og at de har symptomer som tilsvarende moderat til alvorlig urticaria (UAS \geq 16). 70 % av pasientene starter modellen med alvorlig urticaria og 30 % moderat urticaria. Gjennomsnittlig alder ved start av modellen er 42 år. Dette er i samsvar med studiepopulasjonene til fase III studiene.

3.1.3 Intervensjon

300 mg omalizumab gitt som subcutan injeksjon hver 4. uke i tillegg til standardbehandling med antihistaminer i opptil 4-dobbel dose.

3.1.4 Komparator

Standardbehandling med antihistaminer i opptil 4-dobbel dose.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Klinisk effekt

Behandlingseffekt ble definert som andel pasienter som oppnådde forskjellige responskriterier basert på UAS7 og tilsvarende tilstandene i Markov modellen.

Pasientene ble stratifisert i to grupper avhengig av om de ved studiestart hadde moderat urticaria (UAS7 mellom 16 og 27) eller alvorlig urticaria (UAS7 mellom 28 og 42).

Effekt ble beregnet separat for hver gruppe, og responsrater er presentert etter uke 4,8,12,16,20 og 24 for hver behandlingsarm. Modellen skiller også pasienter som starter



med moderat eller alvorlig urticaria, og forskjellige responsrater med hensyn på initial sykdomsbyrde er tatt hensyn til.

I basecase analysen har søker basert klinisk effekt på resultater fra GLACIAL studien, da denne er antatt å være mest representativ for klinisk praksis i Norge. Legemiddelverket er enige i denne vurderingen. I modellen er det mulig å endre kilde til klinisk effekt til å være basert på ASTERIA I eller en kombinasjon av studiene ASTERIA I og ASTERIA II.

I tillegg til klinisk effekt tar modellen hensyn til drop-out rater i hver behandlingsarm, sannsynlighet for tilbakefall av sykdom og sannsynlighet for spontan remisjon (dvs at pasienten ansees å være kurert). Drop-out rater og sannsynlighet for tilbakefall av sykdom er basert på GLACIAL studien, mens remisjonsrater er basert på en studie av Beltrani et al. (6). Det ble utført et litteratursøk på spontan remisjon ved CSU, og søker valgte å bruke studien til Beltrani et al., da den viste remisjonsrater som lå mellom remisjonsratene presentert i de andre studiene. Da remisjonsratene er like i begge behandlingsarmene, vil endringer i disse ha begrenset betydning for resultatene.

Bivirkninger

Omalizumab har vært godt tolerert i kliniske studiene, og det har ikke blitt registrert bivirkninger av en alvorlighet og/eller hyppighet som vil kunne påvirke den legemiddeløkonomiske analysen i særlig grad. Den helseøkonomiske modellen tar derfor ikke hensyn til bivirkninger bortsett fra som årsak til seponering av behandling.

Helsenytte

EQ-5D verdier ble innhentet i alle fase III studiene for Xolair. Estimerte nytteverdier per UAS7 gruppe ble beregnet ved å analysere pasientdata som ble innhentet ved uke 0, 12 og 40 i ASTERIA II og GLACIAL studiene samt uke 0, 12 og 28 i ASTERIA I. Alle dataene ble slått sammen, og det ble justert for tilstedeværelse av angioødem, varighet av sykdom og antall tidligere CSU behandlinger. Nytteverdiene per UAS7 gruppe som er brukt i modellen er vist i tabell 4.

Tabell 4: QALY-vekter brukt i modellen (11)

Health State	Utility	Standard Deviation	Standard Error	N
SEVERE urticaria (UAS7 = 28-42)	0.712	0.011	0.31	783
MODERATE urticaria (UAS7 = 16-27)	0.782	0.011	0.26	538
MILD urticaria (UAS7 = 7-15)	0.845	0.017	0.24	211
WELL-CONTROLLED urticaria (UAS7 = 1-6)	0.859	0.017	0.24	209
URTICARIA-FREE (UAS7 = 0)	0.897	0.015	0.25	289



Søker utførte også et systematisk litteratursøk i EMBASE med søkordene «*urticaria*» og «*quality of life*». Det ble ikke identifisert andre studier som oppga livskvalitet per UAS7 gruppe som slik det ble gjort i de kliniske studiene for omalizumab.

3.1.6 Kostnader (input data)

Kostnadskomponentene som er inkludert i modellen består av legemiddelkostnader, administrasjons- og oppfølgingskostnader samt indirekte kostnader. Søker utførte litteratursøk i EMBASE for å identifisere og kvantifisere relevante kostnader.

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene består av kostnader ved bruk av Xolair (omalizumab) og antihistaminer. I søknaden er legemiddelkostnadene hentet fra Legemiddelverket sin prisdatabase i desember 2014, og er presentert som AUP eksklusiv merverdiavgift. Xolair 150 mg hadde en AUP eks mva på 2 925,70 kr slik at kostnad for anbefalt dosering på 300 mg var satt til 5 851,40 kr. I den legemiddeløkonomiske analysen ble det tatt utgangspunkt i anbefalt dosering på 300 mg, tatt som subcutan injeksjon.

Siden søknaden ble innsendt har Legemiddelverket gjennomført en revurdering av prisen på Xolair. Gjeldende AUP for Xolair 150 mg per 1.mai 2015 er på 3837,00 kr. Oppdaterte legemiddelkostnader basert på nye priser er vist i tabell 5, som AUP eks mva.

Legemiddelkostnadene ved bruk av antihistaminer er basert på doseringen av antihistaminer som ble brukt i GLACIAL studien. I GLACIAL studien brukte 40 % av pasientene standard dose, 32 % dobbel dose, 12 % tredobbel dose og 16 % firedobbel dose.

Legemiddelkostnad relatert til antihistaminene ble beregnet på bakgrunn av et vektet gjennomsnitt av denne fordelingen, og basert på trinnspris for cetirizin. Dette ga en gjennomsnittspris på 1,29 kr per dag.

Tabell 5: Legemiddelkostnader (AUP eks mva)

	Enhetspris	Pris per mnd
Xolair per injeksjon (300 mg) ⁴	6139,20 kr	6139,20 kr
Antihistaminer per dag	1,29 kr	38,70 kr

Antihistamin kostnaden er svært lav, sammenlignet med prisen på omalizumab, og vil gis til begge armene i modellen. Den vil derfor ha liten betydning for resultatene i analysen.

Administrasjonskostnader (omalizumab)

Omalizumab tas som en subkutan injeksjon i overarm eller låret. Legemiddelet kommer i en ferdigfylt sprøyte og settes vanligvis hos fastlegen av en legesekretær eller sykepleier. Det antas at injeksjon av 2 x 150 mg vil ta maksimalt 10 minutters arbeidstid. Basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase er det benyttet en timesats på kr 374 (2013 kroner) for sykepleier tid. Søker har estimert en lønnsøkning på 3,5 % i 2014, og 10 minutter sykepleier tid tilsvarer da en kostnad på ca 65 kroner. Søker justerte denne kostnaden til 70

⁴ Injeksjon en gang per 4 uker



kr som et konservativt estimat. Det antas at hver 6. injeksjon tas i forbindelse med et oppfølgingsbesøk hos spesialist med en kostnad på kr 640. Dette besøket kommer i tillegg til oppfølgingskostnader siden denne kostnaden er unik for Xolair pasientene.

Gjennomsnittlig administrasjonskostnad for omalizumab: 165 kr per gang.

Oppfølgingskostnader

Det antas at pasienter med fortsatt moderat til alvorlig urticaria vil følges opp av spesialist, mens pasienter med mild og bedre sykdomsstatus vil få videre oppfølging av sin fastlege. Søker estimerte oppfølgingskostnader per UAS7 gruppe som vist i tabell 6. Kostnadene ble beregnet i henhold til Legemiddelverkets anbefalinger om å benytte en reell kostnad som tilsvarer det dobbelte av legetaksten. Alle konsultasjonstakster er hentet fra Den norske legeförening sin normaltariff 2014-2015. I tillegg ble det estimert at alle pasienter som får behandling med omalizumab har to årlige ekstra besøk hos spesialist for å vurdere effekt av legemiddelet. Pasienter som seponerer behandling og får tilbakefall av sykdommen ble registrert med et ekstra spesialist besøk med en kostnad på kr 640. Antall konsultasjoner i hver UAS7 gruppe var basert på søker sine antagelser. Antagelsene i de mest alvorlige UAS7 gruppene var i henhold til gjennomførte undersøkelser av pasienter med CSU (12-14).

Tabell 6: Medisinske oppfølgingskostnader per UAS7 gruppe benyttet i modellen

UAS7 gruppe	Antall legebesøk pr år	Kostnader per år (NOK)	Kilde
> 16, moderat til alvorlig CSU	4 besøk til spesialist	2560	Antagelse, (12-14)
7 – 15 (mildere symptomer)	1 besøk til spesialist 1 besøk til fastlege	926	Antagelse, (14)
1-6 (velkontrollert urticaria)	1 besøk til fastlege	286	Antagelse
0 (fri for urticaria)	Ingen legebesøk	0	Antagelse

Indirekte kostnader

Gjennomsnittlig alder for pasienter med CSU var ca. 40 år i de kliniske studiene. Dette innebærer at pasientgruppen i stor grad er i arbeidsfør alder. Indirekte kostnader, i form av sykefravær, vil derfor være relevant å inkludere i en norsk legemiddeløkonomisk analyse. Søker fant ingen norske eller skandinaviske data på sykefravær relatert til urticaria. Data på sykefravær er derfor basert på den pågående ASSURE-CSU undersøkelsen i Storbritannia (12), som tilsier at pasienter med moderat og alvorlig CSU har et sykefravær på ca. 3 dager per måned. De indirekte kostnadene ble beregnet ved å multiplisere andel sykefravær hentet fra Assure-CSU (14,5 % for alvorlig CSU, 14,7 % for moderat CSU, 0,3 % for mild CSU og 0 % for velkontrollerte og urticaria frie pasienter) med arbeidskraftkostnad⁵ på 685 000 kr per år korrigert for 80 % yrkesdeltagelse, som er på linje med resten av befolkningen i Norge.

⁵ Arbeidskraftkostnaden ble beregnet ved ved å multiplisere antatt gjennomsnittslønn i Norge med en faktor på 1,3.



3.2 Resultater

Resultatene fra den innsendte helseøkonomiske analysen er vist i kapittel 3.2.1 – 3.2.3, og er basert på basecase scenario med forutsetningene som vist i tabell 2, og med et tidsperspektiv på 10 år. Søker har brukt et tidsperspektiv på 10 år i sine analyser, og Legemiddelverket er enig i at dette er det mest relevante tidsperspektivet med hensyn på sykdommens naturlige forløp. Legemiddelverket baserte derfor sine vurderinger basert på et tidsperspektiv på 10 år i den helseøkonomiske analysen. I resultatene er behandling med omalizumab sammenlignet med standard behandling (SoC). Modellen presenterer resultater fra deterministisk og probabilistisk tilnærming.

3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs

Søker har levert en cost-utility analyse der helsegevinsten er oppgitt i vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY). Modellen gjør det mulig å presentere resultatene i vunne leveår (LY) også, men dette er ikke tatt hensyn til da det er antatt at CSU ikke påvirker dødelighet. Forventet helsegevinst basert på den helseøkonomiske modellen er vist i tabellen under. Resultatene er diskontert med en diskonteringsrate på 4 % for både kostnader og helsegevinster.

Tabell 7: Helsegevinst per pasient (QALY)

Behandlingsalternativ	QALY
Omalizumab	7,17
SoC	7,04
Differanse	0,13

3.2.2 Kostnader

Kostnader forbundet med behandling av CSU er presentert etter kostnadskomponentene som inngikk i analysen, og er vist i tabellene under. Resultatene er vist med og uten indirekte kostnader, og er presentert i norske kroner (NOK) med tidsperspektiv på 10 år og livstid. Kostnadene er diskontert med en diskonteringsrate på 4 %.

Tabell 8: Kostnader per pasient uten indirekte kostnader (NOK)

Kostnader	Omalizumab	SoC
Legemiddelkostnader	59 374	1 435
Administrasjonskostnader	1 637	0
Oppfølgingskostnader	7 028	8 645
Total u/indirekte kostnader	68 039	10 080
Differanse omalizumab vs SoC	57 959	-

Tabell 9: Kostnader per pasient med indirekte kostnader (NOK)

Kostnader	Omalizumab	SoC
Indirekte kostnader	174 504	237 317
Total m/indirekte kostnader	242 543	247 397
Differanse	-4 854	-



3.2.3 Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektiviteten av å bruke omalizumab sammenlignet med standardbehandling med opptil 4-dobbel dose antihistaminer beskriver forholdet mellom differansen i kostnader og differansen i helsegevinsten mellom de to tiltakene. Resultatene fra base case analysen, presentert som inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER), er vist i tabell 10, med og uten indirekte kostnader. Resultatene er basert på deterministiske beregninger.

Tabell 10: Kostnadseffektivitet av omalizumab sammenlignet med standardbehandling (IKER)

	IKER
Omalizumab vs SoC uten indirekte kostnader	443 109
Omalizumab vs SoC med indirekte kostnader	Dominant

Resultatene fra base case analysen viser at IKER ligger på ca. 440 000 kr per vunnet QALY når indirekte kostnader utelates. Dersom man inkluderer indirekte kostnader i form av sykefravær, viser resultatene at omalizumab er et dominant behandlingsalternativ sammenlignet med standardbehandling. Det betyr at omalizumab anses å være et rimeligere og mer effektivt behandlingsalternativ sammenlignet med standard behandling.

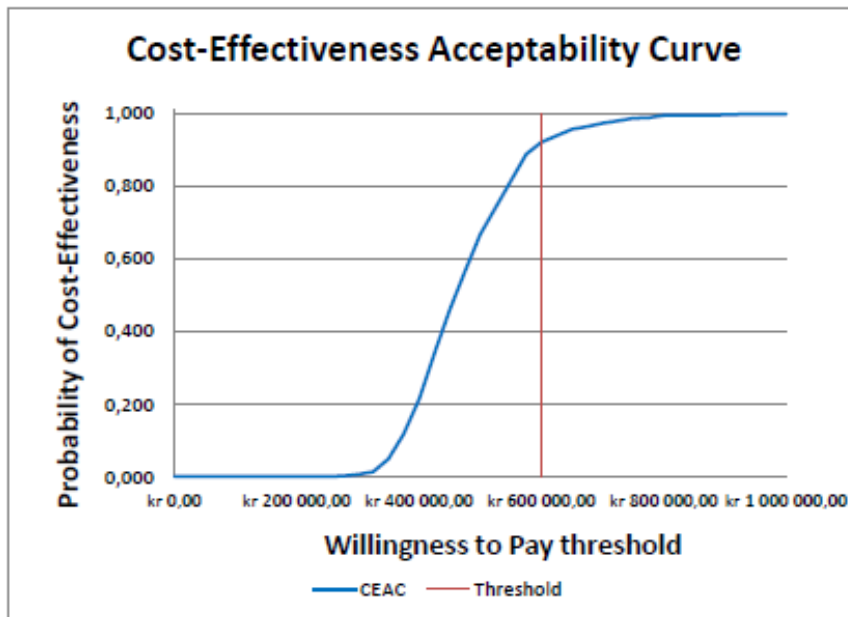
Resultater fra modellen⁶ basert på en probabilistisk tilnærming (PSA) med 1000 simuleringer ga en IKER på 473 216 (95 % konfidensintervall 467 352 – 479 080). Gitt en betalingsvillighet på 600 000 per vunnet QALY tilsier disse resultatene en sannsynlighet på 92 % for at behandling med omalizumab er et kostnadseffektivt alternativ. Dersom antatt betalingsvillighet endres (opp eller ned), så endres også sannsynligheten for at omalizumab er kostnadseffektivt. Dette er vist i figur 4, som: *Cost-Effectiveness Acceptability Curve (CEAC)*.

Dersom man antar at betalingsvillighet påvirkes av sykdommens alvorlighetsgrad, kan det argumenteres for at betalingsvilligheten for omalizumab vil være lavere enn 600 000 per vunnet QALY på bakgrunn av utførte alvorlighetsberegninger. Dersom antatt betalingsvillighet reduseres fra 600 000 til 400 000 kr per vunnet QALY, viser CEAC at sannsynligheten for at omalizumab er kostnadseffektivt reduseres fra ca. 90 % til ca. 20 %.

⁶ Indirekte kostnader ekskludert.



Figur 4: Sannsynlighet for at Xolair er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ som funksjon av betalingsvillighet. Resultat fra PSA 1000 simuleringer i et helsetjeneste perspektiv.



3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har levert deterministiske⁷ og probabilistiske sensitivitetsanalyser. Enveis sensitivitetsanalyser ble presentert i et tornado diagram som identifiserte variablene i modellen som hadde størst innvirkning på resultatene. Når indirekte kostnader var utelatt viste sensitivitetsanalysene at resultatene var mest sensitive til følgende parametere:

- rebehandling av pasienter med milde symptomer
- valg av kliniske data
- diskonteringsrater
- legemiddelkostnad for omalizumab.

I et utvidet perspektiv der indirekte kostnader er inkludert hadde produksjonseffekter relatert til sykefravær størst innvirkning på resultatene. Enveis sensitivitetsanalyser er vist i tabell 11.

⁷ Enveis sensitivitetsanalyser



Tabell 11: Enveissensitivitetsanalyser

	ICER	
	Minimum	Maksimum
Inkluder indirekte kostnader/50 % reduksjon i indirekte kostnader	1	202 993
Re-behandling av milde pasienter	443 109	538 880
Diskonteringsrate 0/10 % nytte	403 311	498 553
Kliniske data fra Asteria 1	443 109	538 230
Legemiddelkostnad +/- 10 %	398 732	487 487
Sannsynlighet for spontan remisjon (van der Walk/Toubi)	444 191	491 523
Early stop (12 ukers behandling for non-respondere)	396 074	443 109
Diskonteringsrate 10/0 % kostnader	425 154	457 853
Nytteverdier (større forskjell/lavere forskjell)	429 602	457 493

3.4 Legemiddelverkets vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Legemiddelverket mener at pasientpopulasjonen, intervensjonen, komparatoren og endepunktene som er brukt i den helseøkonomiske analysen er relevante.

3.4.2 Modellstruktur

Legemiddelverket mener modellstrukturen som er brukt for de helseøkonomiske analysene er relevant.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Den helseøkonomiske modellen gjør det mulig å velge mellom forskjellige kilder til den kliniske effekten av omalizumab, basert på de gjennomførte kliniske studiene Asteria I, Asteria II og GLACIAL. Resultatene i modellen er følsomme i forhold til hvilke kilder som velges. Søker tok utgangspunkt i resultatene fra GLACIAL studien, og Legemiddelverket har, som beskrevet i kapittel 2.2.1 vurdert denne studien for å være mest relevant i forhold til klinisk praksis, og mener derfor et scenario basert på klinisk effekt fra GLACIAL studien for å være mest sannsynlig. Helsenyttedata som er brukt i modellen virker plausible, og er basert på livskvalitetsmålinger med EQ-5D fra kliniske studier. Søker har i tillegg gjennomført systematiske litteratursøk i EMBASE for å supplere helsenyttedata som ble brukt i modellen. Det ble imidlertid ikke identifisert andre studier som oppga nytteverdier per UAS7 gruppe, slik det ble gjort i de kliniske studiene til omalizumab. Enveissensitivitetsanalyser viste at endringer i helsenyttedata hadde liten innvirkning på resultatene.

3.4.4 Kostnadsdata

Data på kostnader som er inkludert i modellen ble av Legemiddelverket vurdert å være plausible.



3.4.5 Resultater av analysen

Resultatene av de helseøkonomiske analysene virker å være robuste i den forstand at ingen av parameterene i modellen gjør ekstreme utslag på resultatene dersom de varieres innen angitte intervaller. Legemiddelverket mener de angitte intervallene som ligger til grunn for sensitivitetsanalysene virker å være plausible. Resultatet av analysen, representert som IKER, ligger på et nivå som vanligvis anses å være kostnadseffektivt. Utførte alvorlighetsberegninger (kapittel 1.2), viser imidlertid at CSU er forbundet med lav alvorlighetsgrad. På bakgrunn av sykdommens lave alvorlighetsgrad mener Legemiddelverket derfor at IKER ligger i overkant av hva som anses å være en kostnadseffektiv behandling for denne sykdommen, når indirekte kostnader utelates.

3.4.6 Sensitivitetsberegninger

Søker har, i tillegg til scenarioanalyser, levert deterministiske og probabilistiske sensitivitetsanalyser. Analysene er relevante og tilfredsstillende Legemiddelverket sine retningslinjer i henhold til helseøkonomiske analyser. Søker har også levert en fleksibel modell med muligheter for Legemiddelverket til å endre parametere i modellen og gjøre egne analyser.

3.5 Legemiddelverkets egne beregninger

Prisen på Xolair ble revurdert, og fikk ny pris fra 1. mai 2015. Legemiddelverket har derfor utført egne beregninger basert på nye priser (AUP eks mva). Prisen per injeksjon med omalizumab tilsvarte da 6139,20kr⁸. Basecase scenariet med tidsperspektiv på 10 år og uten indirekte kostnader ble lagt til grunn for beregningene. Resultatene presentert som IKER er vist i tabell 12, etter både deterministisk og probabilistisk tilnærming.

Tabell 12: Resultater fra Legemiddelverkets egne beregninger

	IKER	Sannsynlighet for kostnadseffektivitet	
		400 000*	600 000*
Deterministisk	464 936	-	-
Probabilistisk	491 838	15 %	88 %

*Betalingsvillighet per vunnet QALY

Legemiddelverket mente at IKER i basecase analysen lå overkant av hva som regnes som kostnadseffektiv behandling når man tok hensyn til alvorlighetsberegningene forbundet med CSU. Økt pris på Xolair ga en ytterligere økning i IKER, og søker ble derfor bedt om å revurdere prisen på Xolair. På bakgrunn av dette foreslo firma ny refusjonspris for Xolair. Tilbudt refusjonspris var basert på en reversering av prisøkningen fra 1. mai 2015, noe som tilsvarer en prisreduksjon på ca. 5 % i forhold til dagens priser.

Ved å inkludere indirekte kostnader viste resultatene at omalizumab fortsatt var et dominant behandlingsalternativ sammenlignet med standardbehandling.

⁸ Pris per injeksjon i opprinnelig søknad: 5 851,40kr



3.6 Oppsummering

Når indirekte kostnader i form av sykefravær er utelatt fra den helseøkonomiske analysen, mener Legemiddelverket at behandling med omalizumab ligger i overkant av hva som anses som kostnadseffektiv behandling når man tar hensyn til alvorlighetsgrad. Ved å inkludere indirekte kostnader i analysene er imidlertid omalizumab et kostnadseffektivt/kostnadsbesparende behandlingsalternativ. Etter en helhetsvurdering mener Legemiddelverket derfor at merkostnadene ved bruk av omalizumab står i et rimelig forhold til helsegevinsten.

Legemiddelverket anser at det foreligger sannsynlighetsovervekt for at tilleggsbehandling med omalizumab er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenlignet med standardbehandling hos pasienter med kronisk spontan urticaria som får utilstrekkelig respons på behandling med antihistaminer. Legemiddelforskriftens faglige kriterier med hensyn på kostnadseffektivitet §14-3 anses derfor som oppfylt.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Utbrudd av moderat til alvorlig urticaria vurderes av pasientene, leger og pårørende som en alvorlig sykdom som påvirker livskvalitet i negativ grad. Kronisk spontan urticaria er en sykdom som er sterkt invalidiserende for de pasientene som ikke får tilstrekkelig effekt av behandling med antihistaminer. Sykdommen fører ikke til redusert livslengde, men gir periodevis tap i livskvalitet som kun i mindre grad påvirker beregning av helsetap sammenlignet med for eks. tap av forventet levetid. Sykdommen går ofte over av seg selv og en del pasienter blir helt bra med tiden. Det er en mindre gruppe pasienter med kronisk systemisk urticaria som per i dag ikke har behandlingstilbud. Det er de pasientene som ikke responderer på antihistaminbehandling, eller annet anbefalt standard kombinasjon av antihistaminer og/ eller leukotriene reseptor antagonister. Denne pasientgruppen har uttalt behov for alternativ behandling (*unmet need*) hvor kombinasjonsbehandling med omalizumab synes å være rett alternativ med godt dokumentert effekt.

Legemiddelverket mener derfor at kronisk spontan urticaria bør kunne betraktes som alvorlig sykdom hos pasienter som har utilfredsstillende effekt av antihistaminer og hvor alternativ behandling ikke fører frem. Det er dokumentert at sykdommen krever langvarig behandling.

Effekten av omalizumab i relevant pasientgruppe er hovedsakelig dokumentert gjennom GLACIAL studien og støttes av resultater fra ASTERIA I og ASTERIA II studiene. Samtlige studier var placebokontrollerte. Det er ikke utført studier med direkte sammenligning av omalizumab med potensielle andre alternativer som antihistaminer H2 eller leukotriene reseptor antagonister og kombinasjon av disse. Omalizumab er den eneste med godkjent indikasjon for behandling av CSU, samtlige alternativer er bruk som eksperimentell behandling (off-label).



Resultater i gruppen behandlet med 300 mg omalizumab subkutan injeksjon hver 4 uke viser bedring på flere pasientrapporterte utfall samsvarende med tilbakefall av symptomer: alvorlighet av kløe, alvorlighet av urticaria og livskvalitet. Forskjeller fra placebogruppen er vurdert som klinisk relevante og vedvarte fra første behandlingsuke og gjennom hele behandlingsperioden. Omalizumab har vært godt tolerert i kliniske studiene.

Dokumentasjonen for effekt ved bruk utover 24 uker og etter fornyet oppstart av opalizumab er begrenset. Seponering av behandlingen etter 24 uker hos pasienter som responderer på behandling kan bli vanskelig i praksis fordi omalizumab ikke har sykdomsmodifiserende effekt.

De fire faglige kriteriene i forhold til refusjonsverdighet, 1) krav om alvorlig sykdom, 2) behov for langsiktig behandling, 3) dokumentert effekt i relevant studiepopulasjon og 4) kostnadseffektivitet, ble vurdert på følgende måte:

1. Legemiddelverket sine alvorlighetsberegninger antydte at kronisk spontan urticaria er forbundet med lav alvorlighetsgrad, når man sammenligner mot andre sykdommer. Hovedårsaken til dette er at CSU ikke påvirker dødelighet, er preget av periodevise utbrudd, samt at de fleste pasientene opplever spontan remisjon over tid. Under utbruddene reduseres imidlertid pasientenes livskvalitet i betydelig grad, og Legemiddelverket anser derfor kriteriet med hensyn på sykdommens alvorlighet for å være oppfylt.
2. Behandling med omalizumab oppfyller kravet om langsiktig behandling, da gjentatt behandling over en langvarig periode er i iht. godkjent bruksområde og kliniske retningslinjer.
3. Kravet om dokumentert klinisk effekt i relevant studiepopulasjon er tilfredsstilt gjennom de randomiserte kontrollerte studiene GLACIAL, ASTERIA I og ASTERIA II (ref).
4. Etter en helhetsvurdering av resultatene fra de helseøkonomiske analysene (med og uten indirekte kostnader) samt tilbudt refusjonspris, konkluderte Legemiddelverket med at det var sannsynlighetsovervekt for at behandling med omalizumab var et kostnadseffektivt alternativ sammenlignet med standardbehandling, definert som opptil 4-dobbel dose med antihistaminer. Kravet om at kostnadene skal være i et rimelig forhold til helsegevinstene anses derfor for å være oppfylt.



5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Det finnes lite gode epidemiologiske data som kan gi grunnlag for å beregne en målpopulasjon for omalizumab med stor grad av nøyaktighet. Søker har beregnet antall pasienter som vil kunne være aktuelle for behandling med omalizumab til ca. 2000 per år. Denne populasjonen forventes å øke i takt med befolkningsveksten på 1,1 % per år. Basert på dette antallet pasienter, og en gjennomsnittskostnad per pasient per år på 58 513,60 kr i AUP (tilsvarende 8 behandlinger med omalizumab per år), har søker beregnet de budsjettmessige konsekvensene for folketrygden som vist i tabell 13.

Tabell 13: Budsjettmessige konsekvenser av å innvilge generell refusjon for omalizumab (fra søknad)

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Estimert salg ved generell refusjon (AUP, 1000. kr)	18 116	30 525	37 033	43 681	47 946	51 025
Estimert salg ved individuell refusjon (AUP, 1000. kr)	18 116	29 304	35 799	42 433	46 685	49 749
Budsjettmessige konsekvenser ved generell refusjon	0	1 221	1 234	1 248	1 262	1 276

Tabellen viser at utgiftene for folketrygden er begrenset til ca. 1,2 millioner kroner i år 5 etter at eventuell generell refusjon innvilges. Årsaken til de lave budsjettkonsekvensene er at pasientene i dag i stor grad får omalizumab på individuell refusjon. Legemiddelverket har ikke gjort egne budsjettberegninger da antagelsene som ligger til grunn virker troverdige, i tillegg til at de beregnede budsjettvirkningene ligger langt under dagens bagatellgrense.

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med omalizumab (Xolair) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 16-06-2015

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Kristian Samdal
Krystyna Hviding
saksbehandlere



REFERANSER

1. Zubier et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014.
2. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaco-economic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-xArneberg.pdf?sequence=1>.
3. Statens legemiddelverk. Pertuzumab (Perjeta) til behandling av tidligere ubehandlet HER2-positiv metastatisk brystkreft 2014.
4. Donnel et al. The impact of chronic urticaria on quality of life. *British Journal of Dermatology*. 1997.
5. Silvaes MR, Fortes MR, Miot HA. Quality of life in chronic urticaria: a survey at a public university outpatient clinic, Botucatu (Brazil). *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(5):577-82. Epub 2011/10/21.
6. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2002;23(2):147-69. Epub 2002/09/12.
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC): Xolair 150 mg. 2014.
8. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bulbul Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *The Journal of investigative dermatology*. 2015;135(3):925. Epub 2014/12/17.
9. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *The New England journal of medicine*. 2013;368(10):924-35. Epub 2013/02/26.
10. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(1):101-9. Epub 2013/07/03.
11. Stull DM, D., Balp, M. Patient preferences for health: the value patients place on differential severity of chronic spontaneous (Idiopathic) urticaria (CSU/CIU). 2014.
12. Novartis. ASSURE-CSU. Resultater fra Storbritannia. Data on file.
13. Sun et al. Chronic idiopathic/spontaneous urticaria: Patient characteristics and resource use. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. Conference: 2014 Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology. Conference Publication: 17(7). 2014.
14. Delong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Archives of dermatology*. 2008;144(1):35-9. Epub 2008/01/23.