



Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_053: Baricitinib (Olumiant) – Indikasjon III
Behandling av moderat atopisk eksem hos voksne som er
aktuelle for systemisk behandling.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

06.02.2023

Statens legemiddelverk

Forord

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

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Vurdering av Olumiant

Hva er Olumiant?

Olumiant er et legemiddel av type Janus-kinase (JAK)-hemmer, som bidrar til å redusere betennelse. Olumiant kan brukes ved behandling av atopisk eksem når tidligere systemisk behandling (tabletter eller sprøyter) ikke fungerer godt nok eller ikke tolereres. Olumiant er en tablett som tas en gang daglig.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Atopisk eksem gir sterk kløe, tørr og rød hud med hevelse og eventuelt små blemmer.

Atopisk eksem kan føre til en betydelig redusert livskvalitet på grunn av sterk kløe, søvnforstyrrelser og smerter. Det er mange faktorer som påvirker sykdommen, og som gjør at alvorligheten av sykdommen varierer over tid.

Hvem kan få behandling med Olumiant?

Man tror at mellom 12 000-24 000 voksne i Norge har moderat til alvorlig atopisk eksem. Olumiant og lignende legemidler brukes allerede i dag av omtrent 1 000 pasienter med alvorlig atopisk eksem. Nå gjelder vurderingen pasienter med moderat atopisk eksem. Legemiddelverket har fått innspill fra medisinske fageksperter som forteller at det kan være mellom 1 000-3 000 pasienter i Norge som har moderat atopisk eksem og som kan være aktuelle for behandling med Olumiant og lignende legemidler.

Hvilken nytte har Olumiant?

Olumiant hemmer JAK-enzymet som spiller en viktig rolle i betennelsesprosessen i huden ved atopisk eksem. Olumiant reduserer betennelse og kløe, og kan bedre sykdomsbildet og livskvaliteten hos en del av pasientene. Dagens behandling er daglig hudpleie med fuktighetskrem og kortisonkrem ved behov. Dette er sammenligningsgrunnlaget når vi vurderer nytten av Olumiant, brukt sammen med fuktighetskrem og kortisonkrem.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Olumiant ved moderat til alvorlig atopisk eksem er undersøkt i flere kliniske studier, deriblant studien BREEZE AD4. Denne studien inkluderte pasienter med Eczema Area Severity Index (EASI)-skår på minst 16. EASI er et måleverktøy som brukes av legen til å vurdere plagene som milde, moderate eller alvorlige. I studien ble pasientene trukket ut til å få behandling enten med Olumiant eller med placebo (juksemedisin), i tillegg til kortisonkrem. Etter 16 uker hadde 28 % av pasientene som fikk Olumiant, en bedring på minst 75 % i EASI-skår (EASI-75) sammenlignet med 17 % av pasientene som fikk behandling med placebo. Effekten ble studert i opptil 52 uker.

Legemiddelfirmaet Lilly har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Olumiant påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med moderat atopisk eksem. Modellen prøver å forutsi hva slags effekt og kostnader behandlingen har så lenge pasientene lever.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er atopisk eksem? Du kan lese om atopisk eksem på helsenorge.no [[Atopisk eksem](#)]

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Dokumentasjonen for Olumiant kommer fra den kliniske studien BREEZE AD4. Legemiddelverket har allerede vurdert denne studien da det ble besluttet at Olumiant kunne tas i bruk til pasienter med alvorlig atopisk eksem (sak ID2020_007). Det er derfor ingen ny dokumentasjon eller klinisk studie som vurderes i denne metodevurderingen. I sin beregningsmodell har Lilly inkludert resultater for alle pasientene fra BREEZE AD4 – også de med alvorlig eksem. Dette fordi de ikke kunne sortere ut resultater kun for pasientene med moderat eksem fra studien. Vi har derfor bare resultater for alle pasientene samlet fra den kliniske studien, det vil si både de med moderat og de med alvorlig atopisk eksem.

Legemiddelverket har derfor ikke vurdert studien og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet Lilly har laget. Legemiddelverket har allerede vurdert dataene og pasientgruppen i tidligere metodevurderinger (se ID2019_082 for Dupixent og ID2020_007 for Olumiant).

Hva koster Olumiant?

Det koster om lag 11 000 kroner for en måneds behandling med Olumiant, og 130 000 kroner for ett års behandling. Olumiant tabletter tas hver dag. I tillegg kommer kostnader til oppfølging hos spesialist og til fuktighetskrem og kortisonkremer. Sykehusene har forhandlet en pris på Olumiant som gjør at kostnaden blir lavere.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Forholdet mellom kostnader og nytten av Olumiant ved moderat til alvorlig atopisk eksem er tidligere vurdert av Legemiddelverket i sak ID2020_007 når Olumiant ble sammenlignet med et annet legemiddel til samme sykdom, Dupixent. Begge behandlingene er innført og inkludert i et anbud sammen, men kun til bruk for pasienter med alvorlig atopisk eksem.

For å kunne vurdere nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne kostnad og effekt ved behandling med Olumiant og kostnad og effekt av det som anses å være dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal få en helsegevinst som tilsvarer et «godt leveår»¹ ved behandling med Olumiant sammenlignet med behandlingen som gis til pasientene med dagens praksis. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer.

Selv med god behandling, vil ikke sykdommen alltid kunne bedres eller kan man oppleve tilbakefall. En person med atopisk eksem vil derfor kunne oppleve lavere livskvalitet enn en person helt uten sykdom, og vil dermed få færre «gode leveår» enn en helt frisk person. Vi har ikke beregnet kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Olumiant i denne metodevurderingen. Legemiddelverket vurderer at kostnaden for et «godt leveår» av Olumiant ved moderat til alvorlig atopisk eksem vil være omtrent den samme som kostnaden for et «godt leveår» som ble beregnet for Dupixent i sak ID2019_082. Vi beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Dupixent vil være i underkant av 800 000 kroner. Sykehusene har forhandlet en pris på Olumiant som gjør at kostnaden for et «godt leveår» blir lavere.

Hvem avgjør om Olumiant skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for

¹ På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, fatter den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

3-siders sammendrag

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Olumiant (baricitinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Olumiant i henhold til bestilling ID2020_053: «En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for baricitinib (Olumiant) til behandling av moderat atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling», og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Lilly.

Pasientgrunnlag i Norge

Det er estimert at 2-3 % av alle voksne i Norge har atopisk eksem/dermatitt, og at omtrent 10-20 % av disse har moderat til alvorlig sykdom. Dette tilsvarer 12 000 – 24 000 pasienter med moderat til alvorlig atopisk eksem i Norge i dag.

Pasienter med alvorlig atopisk eksem som ikke tåler eller ikke får god nok effekt av minst en systemisk behandling, kan få behandling med biologiske legemidler eller JAK-hemmere etter anbefalinger utarbeidet av Norsk Forening for Dermatologi og Venerologi (NFDV). I anbefalingene er kravet til alvorlighetsgrad satt til:

- EASI²-skår ≥ 21
- POEM³-skår ≥ 17 , og
- DLQI⁴-skår ≥ 11 .

Pasientene som oppfyller alle tre kriteriene, kan få behandling med Olumiant (baricitinib) i Norge i dag.

Denne metodevurderingen gjelder pasienter med moderat sykdom. Grensen mellom moderat og alvorlig atopisk eksem kan være uklar. I metodevurderingen har Legemiddelverket tatt utgangspunkt i pasientgruppen med EASI-skår ≥ 16 (reduisert fra EASI ≥ 21 , som er dagens krav for alvorlig atopisk eksem), men som ellers oppfyller NFDV-alvorlighetskriteriene POEM ≥ 17 og DLQI ≥ 11 . Denne avgrensningen er basert på innspill fra medisinske fagekspertene, og alvorlighetsgrad hos pasientene som var inkludert i kliniske studier.

Dette er trolig mellom 1 000-3 000 pasienter årlig.

Behandling i norsk klinisk praksis

Atopisk eksem behandles som regel med topikale kortikosteroider (TCS) i tillegg til fuktighetskrem og noen ganger kremer og salver som inneholder kalsineurinhemmere eller lysbehandling hos hudlege. Pasienter som ikke har adekvat effekt av disse behandlingalternativene er kandidater for systemisk medikamentell behandling, før eventuell behandling med det biologiske legemiddelet dupilumab (Dupixent) eller JAK-hemmerne abrocitinib (Cibinqo) og baricitinib (Olumiant), etter de veiledende anbefalingene fra NFDV (oppsummert ovenfor). Disse tre legemidlene er alle inkludert i TNF BIO-anbud

² Eczema Area Severity Index

³ Patient-oriented eczema measure

⁴ Dermatology Life Quality Index

2206b for alvorlig atopisk eksem/dermatitt. Upadacitinib (Rinvoq) er en annen JAK-hemmer som nylig ble innført til behandling av alvorlig atopisk eksem etter samme vilkår, og som vil inkluderes i TNF BIO-anbudet fra 01.02.2023.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har i forbindelse med metodevurderingen av Dupixent (dupilumab) vurdert at moderat til alvorlig atopisk eksem har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 QALYs. APT for kun moderat atopisk eksem er antakelig noe lavere enn 10 QALYs, men dette er usikkert.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

BREEZE AD4 er en av studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til baricitinib ved moderat til alvorlig atopisk eksem. BREEZE AD4 er en fase III randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie, som studerer effekten av baricitinib (2 mg og 4 mg daglig) i kombinasjon med TCS hos 463 pasienter i 52 uker. Pasientene i studien hadde sykdom av varierende alvorlighetsgrad (moderat til alvorlig atopisk eksem). Et inklusjonskriterium i BREEZE AD4 var EASI-skår ≥ 16 , og gjennomsnittlig EASI-skår ved baseline varierte fra 31 til 33 (i 2- og 4-mg-armen, ekskl. baricitinib 1mg behandlingsarmen). Det primære endepunktet er andelen pasienter som oppnår EASI-75 i uke 16 (dvs. minst 75 % reduksjon i EASI-skår fra baseline). Ved uke 16 hadde en større andel av pasientene som ble randomisert til baricitinib oppnådd EASI-75, IGA⁵ 0 eller 1 respons eller en forbedring på ≥ 4 poeng på pruritus NRS⁶, sammenlignet med placebo.

BREEZE AD4 er vurdert i en tidligere metodevurdering av baricitinib (ID2020_007). I denne metodevurderingen viste indirekte sammenlikninger med dupilumab lik effekt for endepunktene EASI-75, livskvalitet (POEM og DLQI) og kløe, men dårligere effekt for endepunktet EASI-50 + minst 4 poeng bedring i DLQI-skår. Dette er også endepunkter som har klinisk betydning.

Relativ effekt og sikkerhet av baricitinib sammenlignet med dupilumab ved behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem er tidligere vurdert av Legemiddelverket i sak ID2020_007. Før det har Legemiddelverket metodevurdert dupilumab ved behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem sammenlignet med støttebehandling i sak ID2019_082.

Sikkerhet

De vanligste rapporterte bivirkninger for baricitinib er hyperkolesterolemi, øvre luftveisinfeksjoner, hodepine, herpes simplex og urinveisinfeksjon.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt kostnad-per-QALY-analyse fra Lilly ettersom den er basert på en studiepopulasjon som inkluderer pasienter med både moderat og alvorlig sykdom, og med samme datagrunnlag som Legemiddelverket tidligere har vurdert i sak ID2020_007. For ID2020_007 ble det bestilt en relativ effekt-vurdering av baricitinib versus dupilumab, og det ble derfor ikke beregnet en IKER. Baricitinib ble besluttet innført av Beslutningsforum RHF, og ble inkludert i TNF-BIO-anbudet for alvorlig atopisk dermatitt, sammen med dupilumab.

⁵ IGA (Investigator Global Assessment) er en fempunktsskala som gir en global klinisk vurdering av alvorlighetsgraden av atopisk eksem/dermatitt.

⁶ Pruritus/ kløe NRS (Numeric rating scale): fra 0 "no itch" til 10, som betyr "worst imaginable itch".

Dupilumab hadde på et tidligere tidspunkt blitt metodevurdert og innført til bruk ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år (sak ID2019_082). Merkestnad av dupilumab sammenlignet med standard støttebehandling ble estimert til ca. 766 000 NOK (maksimal AUP ekskl. mva.), [REDACTED] per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) i sak ID2019_082. Effektdata som lå til grunn for analysene og IKER var basert på en studiepopulasjon med moderat til alvorlig sykdom, men dupilumab ble innført kun til behandling av alvorlig atopisk dermatitt (definert ved NFDV-kriteriene). IKER i ID2019_082 er derfor beregnet for hele studiepopulasjonen, og ikke bare populasjonen definert som alvorlig etter NFDV-kriteriene, som til slutt ble grunnlaget for innføring. Legemiddelverket vurderer at IKER for dupilumab fra ID2019_082 forventes å være omtrent av samme størrelse for baricitinib ved moderat til alvorlig atopisk eksem, med tilsvarende styrker og svakheter denne IKER-en ble vurdert å ha.

Budsjettkonsekvenser

Antall pasienter, og følgelig budsjettkonsekvensene, tar utgangspunkt i pasienter med EASI-skår ≥ 16 - < 21 (utvidet fra dagens NFDV-kriterier), samt POEM ≥ 17 og DLQI ≥ 11 (samme som dagens NFDV-kriterier).

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle pasienter med Olumiant (baricitinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 155-272 millioner NOK med maks. AUP inkl. mva. hvert år. Den høyeste budsjettkonsekvensen tilfaller det første året, da Legemiddelverket har antatt at det vil være en innhentingspopulasjon. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Det foreligger forhandlet pris (LIS-AUP) for baricitinib og budsjettkonsekvensene ved bruk av denne legemiddelprisen er vist i Kap. 4.

Legemiddelverkets vurdering

Dupilumab og baricitinib ble metodevurdert til alvorlig atopisk eksem i henholdsvis ID2019_082 og ID2020_007. Studiedataene som ble brukt i begge disse metodevurderingene, representerer pasienter med moderat til alvorlig sykdom. Studiene for baricitinib og dupilumab til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hadde lignende design og inklusjon/eksklusjonskriterier med hensyn til sykdomsalvorlighet. I den innsendte dokumentasjonen til denne metodevurderingen har Lilly lagt til grunn studiedata fra BREEZE AD4 for pasienter med moderat til alvorlig atopisk eksem, en studie som også ble vurdert i ID2020_007. Dette er fordi det ikke kan gjøres robuste analyser ved å trekke ut studiedata kun for pasienter med moderat sykdom.

Studien og studiepopulasjonen er følgelig allerede vurdert av Legemiddelverket i sak ID2020_007, da også gjennom en indirekte sammenligning mot dupilumab. Indirekte sammenlikninger mellom baricitinib og dupilumab viste lik effekt for endepunktene EASI-75 (minst 75 % bedring i EASI), livskvalitet (POEM og DLQI) og kløe, men baricitinib hadde dårligere effekt for endepunktet EASI-50 + minst 4 poeng bedring i DLQI-skår. Dette er også endepunkter som har klinisk relevant betydning. Baricitinib har imidlertid lavere legemiddelkostnader enn dupilumab. Således vurderer Legemiddelverket at IKER for dupilumab fra ID2019_082 totalt sett kan være omtrent av samme størrelse for baricitinib ved moderat til alvorlig atopisk eksem. Etersom det i metodevurderingen av ID2019_082 ble påpekt at IKER kan ha vært overestimert for en populasjon med alvorlig atopisk eksem, vil IKER dermed trolig være underestimert for populasjonen med moderat atopisk eksem i denne metodevurderingen – uten at dette er mulig å tallfeste.

Baricitinib er i dagens anbud (LIS2006b) for alvorlig atopisk dermatitt rangert sammen med abrocitinib og dupilumab, og er rangert som andrevalg. Upadacitinib blir inkludert i anbudet fra 01.02.2023. Alle legemidlene i dette anbudet har markedsføringstillatelse til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem. Baricitinib er imidlertid det eneste legemiddelet hvor Nye Metoder har bestilt en separat metodevurdering av pasientpopulasjonen med moderat atopisk eksem. Legemiddelverket vurderer at denne metodevurderingen av baricitinib ved moderat atopisk eksem er overførbar også til de øvrige legemidlene i anbudet.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
VURDERING AV OLUMIANT	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	10
LOGG	12
ORDLISTE	14
1 BAKGRUNN	16
1.1 Problemstilling	16
1.2 Atopisk dermatitt (AD)	16
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	18
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	20
1.4 Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD) hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling	21
1.4.1 Behandling med baricitinib.....	21
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	22
1.4.3 Komparator	23
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	24
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	25
2.1.1 BREEZE AD4-studien	26
2.2 Andre studier som pågår	29
2.3 Legemiddelverkets vurdering av innsendt dokumentasjon	29
3 ØKONOMISK ANALYSE	32
4 BUDSJETTANALYSE	33
4.1 Bakgrunn for budsjettberegningene	33

4.1.1	Legemiddel- og behandlingskostnader	33
4.2	Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling.....	36
4.3	Estimat av pasientpopulasjon og budsjettkonsekvenser	39
4.3.1	Scenario 1	39
4.3.2	Scenario 2	40
4.4	Budsjettkonsekvenser - legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	42
5	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	43
	REFERANSER	47
	APPENDIKS 1 – NFDV-ANBEFALINGENE OG TIDLIGERE VURDERTE STUDIEPOPULASJONER... 48	
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	50

Logg

Bestilling:	ID2020_053: « <i>En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for baricitinib (Olumiant) til behandling av <u>moderat atopisk eksem</u> hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling</i> ».
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Lilly
Preparat:	Olumiant
Virkestoff:	Baricitinib
Indikasjon:	Baricitinib er indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter som er kandidater for systemisk behandling.
ATC-nr:	L04A A37
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	19-10-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-02-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	18-11-2021
Medisinske fagekspertene kontaktet for første gang	15-06-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	06-07-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	NA
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	NA

Rapport ferdigstilt:	06.02.2023
Saksbehandlingstid:	446 dager hvorav 7 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 439 dager.
Saksutredere:	Ida Kommandantvold Angeliki Louiza Politi
Fagekspert:	Sonali Hansen Nils-Jørgen Mørk
<p>Fagekspert 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. Fagekspert har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

Ordliste

Forkortelse	Forklaring
AD	Atopisk dermatitt
ADSS	Atopic Dermatitis Sleep Scale
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CsA	Ciklosporin
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARDs	sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler
DVT	Dyp venetrombose
EASI	Eczema Area and Severity Index
EMA	European Medicines Agency
EU	Den europeiske union
IGA	Investigator Global Assessment
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
JAK	Janus-kinase
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NFDV	Norsk forening for dermatologi og venerologi

NRS	Numeric rating scale
PBO	Placebo
PE	Lungeemboli
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SAE	Serious adverse events
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SD	Standardfeil
TCS	Topikale kortikosteroider

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk.

Opprinnelig ordlyd for bestillingen ble gitt i april 2020: «*En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for baricitinib (Olumiant) til behandling av både moderat og alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Dette kan leveres som to analyser, en for moderat og en for alvorlig*».

Bestillingsordlyden og ID-nummer i Nye Metoder ble imidlertid endret til å skille vurderingene av moderat atopisk dermatitt og alvorlig atopisk dermatitt i to ulike metodevurderinger.

Legemiddelverket har allerede utført en metodevurdering av baricitinib med den reviderte bestillingsordlyden: ID2020_007 - «*Forenklet metodevurdering med vurdering av relativ effekt mot dupilumab (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for behandling med baricitinib for alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling*». På bakgrunn av denne ble baricitinib besluttet innført av Beslutningsforum 14.12.2020 for behandling av alvorlig atopisk dermatitt i norsk klinisk praksis.

Bestillingsordlyden for denne metodevurderingen er ID2020_053: «*En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for baricitinib (Olumiant) til behandling av moderat atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling*».

Indikasjonen for moderat til alvorlig atopisk dermatitt er en indikasjonsutvidelse for baricitinib. Den aktuelle markedsføringstillatelsen (MT) ble gitt 19.10.2020. Den første indikasjonen for baricitinib var til behandling av revmatoid artritt, og er metodevurdert av Legemiddelverket og besluttet innført av Beslutningsforum.

Denne vurderingen tar utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra Lilly. Lilly har levert dokumentasjon til en hurtig metodevurdering som innebærer en kostnad-nytte-analyse av baricitinib til behandling av moderat atopisk dermatitt. I den innsendte analysen benyttes effektdata fra en av hovedstudiene som lå til grunn i søknaden om markedsføringstillatelsen av baricitinib, BREEZE AD4.

1.2 Atopisk dermatitt (AD)

Atopisk dermatitt (AD), også kjent som atopisk eksem, er en kronisk, fluktuerende hudsykdom, kjennetegnet av kløende rødt utslett og tørr hud. Sykdommen har en kompleks patogenese, hvor både genetisk disposisjon og miljøfaktorer spiller en sentral rolle i utviklingen av sykdommen. Sykdommen manifesterer seg før 5-års-alderen hos ca. 70 % av pasientene, og nesten like mange vokser av seg sykdommen før voksen alder. Tilbakefall kan likevel forekomme senere i livet. Sykdommen kan unntaksvis debutere hos større barn og voksne (1). AD påvirker livssituasjonen til den enkelte pasienten og kan medføre relativt stort tap av livskvalitet som et resultat av plagsom kløe, hudinflammasjon, hudinfeksjoner, søvnforstyrrelser samt funksjonsnedsettelse og psykiske plager (2).

Diagnosen stilles ut ifra kliniske symptomer. Kløe er ofte et fremtredende trekk. Huden kan være rød og inflammatorisk, fortykket og læraktig (lichenfication) og tørr med skjellignende plakk, sprekker, redusert evne til å holde på væske og redusert barrierefunksjon. Hudinfeksjoner kan også oppstå og fører til skorpebelagt, væskende eksem, eventuelt med pustler og ømhet i huden. Arvelig disposisjon eller mistanke om allergiske tilstander (f.eks. høysnue, astma og matallergier) bør tas hensyn til i tillegg til pasientens allmenntilstand (1, 3). Pasienten diagnostiseres med lett, moderat eller alvorlig atopisk eksem. Sykdommens utbredelse og alvorlighetsgrad varierer fra person til person, og varierer mellom gode og dårlige perioder.

Det er utarbeidet internasjonale klassifiseringer av alvorlighetsgrad for AD, med ulike sykdomsparameterskår for alvorlighet (Tabell 1). Ifølge en fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med er klassifisering av AD i norsk klinisk praksis i samsvar med disse internasjonale klassifiseringene.

Tabell 1. Internasjonale klassifikasjoner av alvorlighetsgrad av AD (fra innsendt dokumentasjon).

Sykdomsparameter	Intervall	Skår og tolkning
EASI (Eczema Area and Severity Index)	0-72	0: Klar 0,1–1,0: Nesten klar 1,1–7,0: Mild 7,1–21,0: Moderat 21,1–50,0: Alvorlig 50,1–72,0: Svært alvorlig
SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis)-	0-103	0-9,9: Fravær av aktive lesjoner 10,0-28,9: Mild AD 29,0-48,9: Moderat AD 49,0-103,0: Alvorlig AD
POEM (Patient-Oriented Eczema Measure)	0-28	0-2: Klar eller nesten klar 2-7: Mild eksem 8-16: Moderat eksem 17-24: Alvorlig eksem 25-28: Veldig alvorlig eksem
IGA (Investigator Global Assessment)	0-4	0: Fravær av aktive lesjoner 1: Minimal tilstedeværelse av aktive lesjoner 2: Mild AD 3: Moderat AD 4: Alvorlig AD
EASI-skår varierer fra 0 til 72, hvor høyere skår indikerer mer alvorlig sykdom; SCORAD skår varierer fra 0 til 103, hvor høyere skår, målt ved hjelp av spesialdesignet spørreskjema, også indikerer mer alvorlig sykdom; POEM er en validert, pasientrapportert skala som vurderer sykdomsalvorlighet hos AD pasienter. Totalt skår varierer fra 0 til 28, der høye tall viser til høyere alvorlighet; IGA er en fempunktsskala som gir en global klinisk vurdering av alvorlighetsgraden av AD. Det er primært disse skårene som ligger til grunn som kriterier når pasienter rekrutteres i internasjonale kliniske studier for legemidler til behandling til AD.		

1.2.1 Pasientgrunnlag

Det er estimert at 2-3 % av alle voksne i Norge har AD (1), og at omtrent 10-20 % av disse har moderat til alvorlig sykdom (4). Dette tilsvarer 12-24 000 pasienter med moderat til alvorlig AD i Norge i dag. Denne metodevurderingen gjelder kun pasienter med moderat AD.

Medisinske fagekspertene kontaktet i forbindelse med en annen metodevurdering for AD påpekte at grensen mellom moderat og alvorlig AD kan være uklar. Dette skyldes blant annet fluktuerende sykdomsaktivitet (5). Generelt er det utfordringer knyttet til skillene mellom moderat og alvorlig AD. Godkjent indikasjon for baricitinib er *moderat til alvorlig* AD. Baricitinib er allerede innført til bruk hos pasienter med alvorlig AD, med vilkår definert i anbefalingene til Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmere ved atopisk eksem, nærmere omtalt i Kapittel 1.4.2 (6). I disse anbefalingene er krav til alvorlighetsgrad satt til:

- Eczema Area Severity Index (EASI)-skår ≥ 21 ,
- Patient-oriented eczema measure (POEM)-skår ≥ 17 , og
- Dermatology Life Quality Index (DLQI)-skår ≥ 11 .

Det foreligger ikke norske retningslinjer eller anbefalinger med klassifiseringer spesielt rettet mot pasienter med moderat AD og det mangler nasjonalt register for AD som kan bidra med informasjon om antall pasienter med moderat sykdomsaktivitet per dags dato. Dette bidrar til utfordringer i estimeringen av antall pasienter som er aktuelle for behandling med baricitinib i denne metodevurderingen.

En av de fagekspertene, som Legemiddelverket har vært i kontakt med, oppgir at mange pasienter i norsk klinisk praksis har en lav livskvalitet på grunn av sykdommen. Dette er synlig i pasientrapporterte sykdomsskår (POEM- og DLQI-skår), men reflekteres ikke alltid godt nok gjennom EASI-skår. Det kan derfor være ønskelig å også behandle pasienter som oppfyller kriteriene til POEM- og DLQI-skår for alvorlig sykdom (etter NFDV-anbefalingene), men som har en lavere EASI-skår, dvs. mellom 7,1 og 21, tilsvarende moderat AD etter internasjonale klassifikasjoner av alvorlighetsgrad av AD (se Tabell 1).

Pasientene som får behandling med baricitinib i norsk klinisk praksis i dag må ha EASI-skår ≥ 21 (basert på NFDV-kriteriene nærmere omtalt i kapittel 1.4.2), mens pasientene i BREEZE AD4 (studien som utgjør dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen) måtte ha EASI-skår ≥ 16 ved studiestart. Legemiddelverket vurderer derfor at aktuell pasientpopulasjon for denne metodevurderingen er avgrenset til pasienter med et EASI-skår tilsvarende det som var inklusjonskriteriet i de kliniske studiene (se Kapittel 2). Dette støttes av fagekspertene Legemiddelverket har konferert med, når det gjelder forståelsen av indikasjonsordlyden *moderat til alvorlig*, at pasientene følgelig ligger i øverste sjiktet av moderat-skalaen.

En annen fagekspert Legemiddelverket har konferert med, forteller at nåværende NFDV-kriterier gjør at majoriteten av AD-pasientene har gode behandlingsalternativer i dagens praksis. Fageksperten peker på at NFDV-kriteriene åpner for skjønnsmessige vurderinger ved AD i særlig affiserte områder, og at man da kan avvike fra de bestemte kravene. Følgende merknad er gitt i NFDV-anbefalingene: «I helt spesielle tilfeller, f.eks. ved uttalt affeksjon av hode/hals, kan kravet om EASI ≥ 21 fravikes. Det anbefales likevel at kravet om POEM ≥ 17 og DLQI ≥ 11 er oppfylt». Fageksperten opplyser videre at det ikke er planlagt å revidere (senke) de sykdomsspesifikke kravene (EASI, POEM og DLQI) i NFDV-kriteriene i nærmeste fremtid.

Oppsummert har Legemiddelverket i denne metodevurderingen tatt utgangspunkt i pasientgruppen med EASI-skår ≥ 16 (reduisert fra EASI ≥ 21 , som er dagens krav), men som ellers oppfyller NFDV-alvorlighetskriteriene POEM ≥ 17 og DLQI ≥ 11 .

En fagekspert anslår at det i Norge er ca. 5 000 AD-pasienter med en EASI-skår mellom 7 og 21 (moderat sykdom), hvorav 2-3 000 kan ha en EASI-skår over 16. En annen fagekspert som ble konsultert vurderer at det er rimelig å anslå i overkant av 1 000 pasienter. Fagekspertene er tydelig på at estimatet er beheftet med stor grad av usikkerhet.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har ikke vurdert eller validert Lilly sin helseøkonomiske analyse på bakgrunn av vurderingen nærmere omtalt i Kapittel 2 og 3, og har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I forbindelse med en tidligere metodevurdering av dupilumab til behandling av moderat til alvorlig AD, har Legemiddelverket beregnet en alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling som tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 QALYs. Dette var basert på data fra pasienter med moderat til alvorlig AD. Gjeldende metodevurdering omfatter pasienter med moderat AD. Det er rimelig å anta at pasienter med en mildere sykdomsaktivitet ved baseline har en noe bedre prognose enn pasienter på samme alder med alvorlige plager, og at APT dermed antakelig er noe lavere enn 10 QALYs for aktuell pasientpopulasjon med moderat AD i denne metodevurderingen. Følgelig kan tidligere metodevurdering av *alvorlig* AD ha underestimert APT. Dette påpekes også i metodevurderingene av alvorlig AD. Samtidig forteller fagekspertene Legemiddelverket har konferert med, at når det gjelder forståelsen av indikasjonsordlyden *moderat til alvorlig*, at de aktuelle pasientene ligger i øverste sjiktet av moderat-skalaen.

1.4 Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD) hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling

1.4.1 Behandling med baricitinib

Indikasjon

Baricitinib er indisert til behandling av moderat til alvorlig AD hos voksne pasienter som er kandidater for systemisk behandling. Denne metodevurderingen omfatter kun pasienter med moderat AD.

Baricitinib er også indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller som er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Baricitinib kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

Baricitinib er også indisert for behandling av alvorlig alopecia areata hos voksne pasienter.

Virkningsmekanisme

Baricitinib er en selektiv, reversibel hemmer av Janus-kinase JAK1 og JAK2. JAK er enzymer som overfører intracellulære signaler fra reseptorer på celleoverflaten av en rekke cytokiner og vekstfaktorer involvert i hematopoese, inflammasjon og immunfunksjon. Baricitinib hemmer JAK1 og JAK2, og fører til redusert signalering av cytokiner involvert i patogenesen av AD.

Dosering

Baricitinib kommer i tablettform av 2 mg og 4 mg. Anbefalt dose av baricitinib er 4 mg én gang daglig. For pasienter ≥ 75 år samt pasienter med økt risiko for infeksjoner og nedsatt nyrefunksjon, anbefales det en lavere dose på 2 mg én gang daglig. Dersom pasienter ikke responderer etter 8 uker med behandling, bør behandlingen seponeres. Pasienter som oppnår vedvarende kontroll på sykdomsaktiviteten, bør vurderes for dosereduksjon til 2 mg én gang daglig.

Baricitinib kan brukes alene eller sammen med topikale kortikosteroider. Sistnevnte kan forsterke den generelle effekten av baricitinib. Når vurdert som hensiktsmessig, kan topikale kalsinevrinhemmere også brukes.

Bivirkninger

De vanligste rapporterte bivirkninger for baricitinib er økt LDL-kolesterol, øvre luftveisinfeksjoner, hodepine, herpes simplex og urinveisinfeksjon.

Det henvises til preparatomtalen til Olumiant for ytterligere informasjon og beskrivelse av baricitinib (7).

Produktinformasjonen (også for øvrige JAK-hemmere som brukes til behandling av kroniske inflammatoriske sykdommer) vil bli oppdatert med nye anbefalinger og advarsler knyttet til risiko for alvorlige bivirkninger ved behandling med JAK-hemmer⁷. I tillegg vil opplæringsmateriellet for pasienter og helsepersonell bli revidert tilsvarende.

⁷ [Janus Kinase inhibitors \(JAKi\) | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europeanmedicinesagency.eu)

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes ikke nasjonale behandlingsretningslinjer for AD utarbeidet av Helsedirektoratet. Behandlingen for AD retter seg mot å fjerne kløe, dempe inflammasjon og normalisere hudbarrieren. Triggerfaktorer bør unngås. I klinisk praksis behandles pasienter ut ifra symptomkontroll og effekt/toleranse av tidligere og pågående behandling.

Topikale kortikosteroider (TCS) er førstevalgsbehandling, i tillegg til fuktighetskrem, fordi de har raskt innsettende kløestillende effekt og demper inflammasjon effektivt. Langtidsbruk av TCS er imidlertid frarådet fordi huden kan bli atrofisk. Dersom full sykdomskontroll ikke oppnås med periodisk bruk av TCS eller behandling med TCS er kontraindisert, kan behandling med topikale kalsineurinhemmere (takrolimus og pimecrolimus) benyttes. Pasienter med store plager kan tilbys lysbehandling hos hudlege, når det vurderes som hensiktsmessig (1, 3).

Pasienter som ikke har adekvat effekt av topikale legemidler og UV-behandling, er kandidater for systemisk medikamentell behandling. Systemisk terapi som brukes ved moderat til alvorlig AD, inkluderer ciklosporin (CsA), azatioprin, mykofenolatmofetil og metotreksat. Av disse er det kun ciklosporin som har atopisk eksem som godkjent behandlingsindikasjon. Resten av medikamentene brukes off-label (8).

Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) har utformet veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler/JAK-hemmere ved atopisk eksem, oppdatert i september 2021 (8). Basert på anbefalinger fra NFDV kan biologiske legemidler forskrives av spesialister i hud- og veneriske sykdommer med god kjennskap til behandling av atopisk eksem og vurdering (skåring) av alvorlighetsgrad. Forskrivingen skal godkjennes av fagmiljøet ved et offentlig eller ikke-kommersielt privat sykehus med minst to spesialister i hud- og veneriske sykdommer. Kriteriene som ligger til grunn for vurdering av behandling med biologiske legemidler/JAK-hemmere i norsk klinisk praksis er vist i Tabell 2.

I tillegg til de sykdomsspesifikke skårene som må ligge til grunn, sier retningslinjene at behandlingen bør seponeres etter 12 måneder dersom pasientene har god effekt av behandlingen og har minimal sykdomsaktivitet på dette tidspunktet. Ved residiv kan behandling gjenopptas (8). Videre oppgis at dersom pasienten ikke har adekvat respons⁸ på behandlingen, bør denne stoppes etter 16 uker.

Abrocitinib (Cibinqo), baricitinib (Olumiant) og dupilumab (Dupixent) er tilgjengelige til systemisk behandling av alvorlig AD i Norge etter vilkår basert på NFDV-anbefalingene. De to førstnevnte er JAK-hemmere og sistnevnte er et biologisk legemiddel. Det er anbuds konkurranse på dette sykdomsområdet som forvaltes av Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler. Alle tre legemidlene over inngår i TNF BIO-anbudet 2206b for alvorlig AD hos voksne over 18 år. Upadacitinib (Rinvoq) er en annen JAK-hemmer som nylig ble innført til behandling av alvorlig atopisk eksem etter samme vilkår, og vil inkluderes i TNF BIO-anbudet fra 01.02.2023⁹. Det finnes foreløpig ikke tilbud for moderat AD.

⁸ Adekvat respons defineres som minimum 50% reduksjon i EASI-skår (EASI-50) sammenlignet med oppstart behandling og minimum 4 poeng reduksjon i DLQI/CDLQI og/eller minimum 4 poeng reduksjon i POEM.

⁹ <https://nyemetoder.no/metoder/upadacitinib-rinvoq-indikasjon-iv->

Tabell 2. Kriterier for behandling av AD med biologiske legemidler og JAK-hemmere, basert på NFDV-anbefalinger.

NFDV-kriterier	
Krav til alvorlighetsgrad av AD:	
EASI-skår	≥ 21*
POEM-skår	≥ 17
DLQI ¹⁰ -skår	≥ 11
Andre krav:	
<ul style="list-style-type: none"> • Alvorlig grad av sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder. Perioder komplisert med infeksjon er unntatt. • Minimum én annen systemisk behandling skal være forsøkt, i anbefalt dosering og adekvat varighet, og vanligvis i minst 3 måneder • Dersom pasienten ikke har hatt adekvat respons på behandlingen, bør denne stoppes etter 16 uker. Adekvat respons defineres som: Minimum 50 % reduksjon i EASI sammenlignet med oppstart behandling og minimum 4 poeng reduksjon i DLQI/CDLQI og/eller minimum 4 poeng reduksjon i POEM. • Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 måneder bør det vurderes å avslutte behandlingen. Ved residiv kan behandling gjenopptas. 	

* I helt spesielle tilfeller, f.eks. ved uttalt affeksjon av hode/hals, kan kravet om EASI ≥ 21 fravikes.

I NFDV-anbefalingene står det at behandlingen bør stoppes etter 16 uker dersom pasienten ikke har hatt adekvat respons på behandlingen. I preparatomtalen til baricitinib er det imidlertid anbefalt at behandlingen seponeres etter 8 uker derom pasientene ikke responderer. Dette for å unngå unødvendig eksponering for baricitinib ifølge EMA. I beregning av legemiddelkostnader for baricitinib har Legemiddelverket tatt utgangspunkt i NFDV-anbefalingene, se kapittel 4.

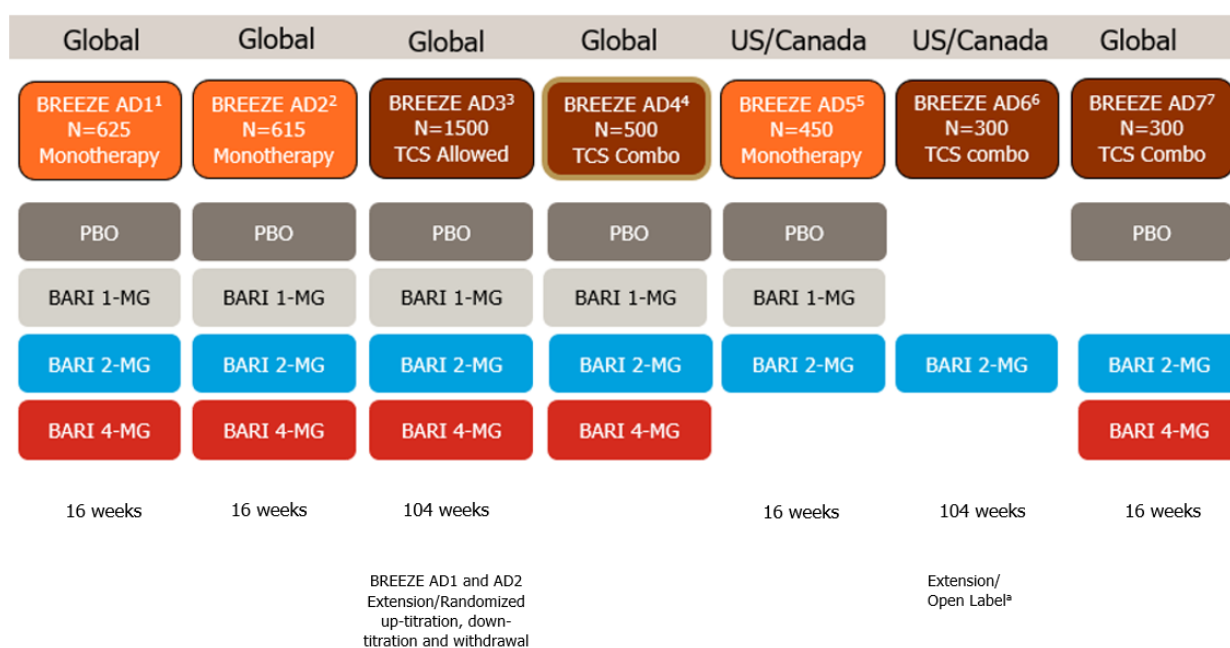
1.4.3 Komparator

Baricitinib, dupilumab, abrocitinib og upadacitinib har alle MT til behandling av *moderat til alvorlig* AD, men alle er innført kun til behandling av alvorlig AD etter vilkår basert på de veiledende anbefalingene fra NFDV. For pasienter med mindre alvorlig sykdom, vil standard støttebehandling (BSC) i form av fuktighetskrem og topikale kortikosteroider (TCS) være en relevant komparator. Dette var også komparatoren i metodevurderingen av dupilumab, som var det første biologiske legemiddelet som ble innført til behandling av alvorlig AD.

¹⁰ DLQI er et pasientrapportert verktøy bestående av et validert spørreskjema. Responser varierer fra 0 «ikke i det hele tatt» til 3 «veldig mye». Det totale skåret varierer fra 0 til 30, der høy skår tyder på høy påvirkning på livskvalitet.

2 Innsendt klinisk dokumentasjon

Det er bestilt en metodevurdering av baricitinib til behandling av voksne pasienter med moderat AD som er aktuelle for systemisk behandling. Bestillingen gjelder dermed kun for deler av den markedsførte indikasjonen til baricitinib, som også inkluderer alvorlig AD i tillegg til moderat AD. Effekten av baricitinib i monoterapi og kombinasjonsterapi hos pasienter med moderat til alvorlig AD er studert i 7 kliniske studier, BREEZE AD1-7, som vist i figuren under.



Figur 1. Kliniske studier med baricitinib i mono- og kombinasjonsterapi. TCS= topikale kortikosteroider; PBO= placebo

Dokumentasjonsgrunnlaget for MT baseres på 3 hovedstudier: BREEZE-AD1 (JAH, [NCT03334396](#)), BREEZE-AD2 (JAHM, [NCT03334422](#)) og BREEZE-AD7 (JAIY, [NCT03733301](#)). Alle disse er fase III randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, 16 ukers studier. Studiene inkluderte pasienter over 18 år, med moderat til alvorlig AD som tidligere hadde hatt utilstrekkelig respons på eller var intolerante overfor topikal behandling. I studiene BREEZE-AD1 og BREEZE-AD2 ble baricitinib gitt i monoterapi, mens i BREEZE-AD7 fikk alle pasientene samtidig behandling med topikale kortikosteroider, og pasientene kunne bruke topikale kalsinevrinhemmere. BREEZE AD4-studien var den eneste studien som inkluderte pasienter med utilstrekkelig respons på TCS som var intolerante overfor eller hadde en kontraindikasjon mot oral CsA-behandling. Studieresultater fra BREEZE AD4 bekreftet effekten av baricitinib i denne populasjonen, og var en del av MT-søknaden. Pasienter som fullførte disse studiene kunne delta i en langtids forlengelsesstudie (BREEZE-AD3) i opptil 2 år med fortsatt behandling.

Lilly har gjennomført et systematisk litteratursøk i relevante databaser for å identifisere kliniske studier med relevant komparator ved behandling av moderat til alvorlig AD, og valgte å basere sin helseøkonomiske modell på effektdata fra BREEZE AD4, hvor komparator representeres av placeboarmen. Dette fordi BREEZE AD4 inkluderer pasienter med utilstrekkelig respons på TCS som var intolerante overfor eller hadde en kontraindikasjon mot oral CsA-behandling, og derfor ble ansett som mest relevant

for denne metodevurderingen. Lilly skriver i innsendt dokumentasjon at BREEZE AD4-studien var designet for å ha statistisk styrke til å vise effekten av baricitinib versus placebo hos pasienter med moderat til alvorlig AD. Det var ikke mulig å skille ut pasientene i BREEZE AD4-studien med moderat AD uten at utvalgsstørrelsen ble så liten at det ikke kunne vises til statistisk signifikante resultater. Lilly har følgelig levert en kostnad-per-QALY-analyse basert på hele studiepopulasjonen i BREEZE AD4, det vil si pasienter med moderat til alvorlig AD.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for denne metodevurderingen:

Tabell 3. Oversikt over BREEZE AD4-studien (fra innsendt dokumentasjon).

Studie	BREEZE AD4, JAIN (NCT03428100)
Studiedesign	Fase III randomisert, dobbelblindet, multisenter, placebokontrollert studie.
Populasjon	Pasienter over 18 år med moderat til alvorlig AD med utilstrekkelig respons på TCS og uten respons på eller kontraindikasjon for CsA n=500
Intervensjon	Baricitinib 4 mg (n=92) Baricitinib 2 mg (n=185) Baricitinib 1 mg (n=93) Kombinasjonsterapi med TCS
Komparator	Placebo Kombinasjonsterapi med TCS n=93
Primære utfallsmål	EASI-75 ¹¹ i uke 16
Sekundære utfallsmål	IGA 0 eller 1; endring i EASI fra baseline; kløe NRS ≥ 4 ; ADSS, hudsmertes NRS; DLQI-bedring ≥ 4 ; POEM i uke 16
Tidsperspektiv	Pågående, estimert avsluttet 2. mai 2023
<p><i>TCS; topikale kortikosteroider, CsA; ciklosporin, EASI; Eczema Area Severity Index, IGA; Investigator Global Assessment, NRS; numeric rating scale (fra 0 "no itch" til 10, som betyr "worst imaginable itch"), ADSS; Atopic Dermatitis Sleep Scale; DLQI; Dermatology Life Quality Index, POEM; Patient-Oriented Eczema Measure</i></p>	

¹¹ Andel pasienter som oppnår minst 75 % reduksjon i EASI-skår fra baseline

2.1.1 BREEZE AD4-studien

BREEZE AD4 er en fase III randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie, som evaluerer effekten av baricitinib (1, 2 og 4 mg daglig) i kombinasjon med topikale kortikosteroider hos 463 pasienter i 52 uker. Pasientene hadde moderat til alvorlig AD, definert etter «Investigator's Global Assessment» (IGA)-skår > 2, EASI-skår \geq 16 og minimum affisert kroppsoverflate (BSA) \geq 10 %. De hadde videre behandlingssvikt (n=173), var intolerante (n=75) eller hadde en kontraindikasjon (n=126) mot oral ciklosporin (CsA)-behandling. Studiens primære endepunkt var andelen pasienter som oppnådde EASI-75 ved uke 16.

2.1.1.1 Pasientkarakteristika

Per inklusjonskriteriene måtte pasientene i BREEZE AD4 ha et EASI-skår på minst 16 (2). Ved baseline varierte gjennomsnittlig EASI-skår i studien fra 31 til 33 (i 2- og 4-mg-armen, ekskl. baricitinib 1mg behandlingsarmen). Videre var det rapportert en gjennomsnittlig DLQI mellom 13,6 og 14,5 og POEM-skår på 21. En oppsummering av pasientkarakteristika ved baseline vises i Tabell 4.

Tabell 4. Pasientkarakteristika ved baseline i BREEZE AD4 (fra innsendt dokumentasjon).

Patient characteristics	Comparator	Intervention		
		Baricitinib 1 mg + TCS N=93	Baricitinib 2 mg + TCS N=185	Baricitinib 4 mg + TCS N=92
Age (years), mean (SD)	38.7 (14)	38.9 (14)	37.3 (14)	38.7 (13)
Female, %	47%	38%	28%	38%
Race				
Caucasian, %	80%	75%	78%	77%
Asian, %	17%	20%	20%	20%
Other, %	3%	4%	2%	3%
Duration since AD diagnosis (years), mean (SD)	27 (16)	25 (16)	25 (14)	28 (16)
Weight (kg), mean (SD)	75 (17)	72 (16)	77 (17)	77 (20)
Body mass index (kg/m ²), mean (SD)	26 (5)	25 (5)	26 (6)	26 (6)
Geographic region				
Europe, %	70%	70%	69%	70%
Japan, %	16%	17%	17%	17%
Rest of world, %	14%	13%	14%	13%
Patient Baseline Illness Severity				

Patient characteristics	Comparator	Intervention		
		Baricitinib 1 mg + TCS N=93	Baricitinib 2 mg + TCS N=185	Baricitinib 4 mg + TCS N=92
IGA of 4 at screening, Visit 1, %	44.1	34.4	39.5	31.5
IGA of 4 at baseline, Visit 2, %	54	51	51	51
EASI, mean (SD), %	31 (11.6)	34 (13.5)	31 (12.4)	33 (13.7)
SCORAD, mean (SD)	69 (13.0)	71 (14.1)	68 (13.4)	69 (13.4)
BSA affected, mean (SD)	48 (21.3)	57 (23.8)	50 (22.2)	54 (23.8)
POEM, mean (SD)	21 (5.7)	21 (6.0)	21 (5.9)	21 (6.0)
ADSS Item 2, mean (SD)	1.6 (1.6)	2.2 (2.7)	1.9 (3.1)	2.1 (1.8)
DLQI, mean (SD)	14.5 (6.9)	14.3 (8.3)	13.6 (7.4)	14.0 (8.1)
Itch NRS, mean (SD)	7.1 (1.9)	6.7 (2.3)	6.7 (1.9)	6.7 (2.3)
Skin Pain NRS, mean (SD)	6.5 (2.3)	6.3 (2.7)	6.1 (2.4)	6.1 (2.6)
PGI-S-AD, mean (SD)	4.1 (0.7)	4.0 (0.8)	3.9 (0.7)	4.0 (0.9)
HADS anxiety, mean (SD)	6.9 (4.2)	6.0 (3.9)	5.9 (4.1)	6.4 (3.9)
HADS depression, mean (SD)	5.6 (4.5)	4.9 (4.0)	4.9 (4.0)	5.0 (3.6)

2.1.1.2 Effekresultater

Baricitinibs godkjente doseringer ved behandling av moderat til alvorlig AD er 2 mg og 4 mg (se kapittel 1.4.1). En større andel av pasientene som ble randomisert til baricitinib 2 mg og 4 mg i BREEZE-AD4, oppnådde EASI-75, IGA 0 eller 1 respons eller en forbedring på ≥ 4 poeng på pruritus NRS, sammenlignet med placebo ved uke 16. Resultater for det primære endepunktet og noen av de viktigste sekundære endepunktene ved uke 16 er oppsummert i Tabell 5.

Tabell 5. Effekt av baricitinib i kombinasjon med TCS i uke 16 i BREEZE-AD4 (FAS)^b (7).

	Placebo ^a (n=93)	Baricitinib 2 mg ^a (n=185)	Baricitinib 4 mg ^a (n=92)
EASI-75, % respondere ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 eller 1, % respondere ^{c, e}	9,7	15,1	21,7*
Itch NRS (≥ 4 poeng forbedring), % respondere ^{c, f}	8,2	22,9*	38,2**
Endring i DLQI gjennomsnitt (SE) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

^a Samtlige pasienter fikk samtidig behandling med topikale kortikosteroider og pasientene kunne bruke topikale kalsinevrinhemmere.

^b Fullt analysesett (FAS) inkluderer alle randomiserte pasienter. C Ikke-responderimputasjon: Pasienter som mottok tilleggsbehandling eller hvor det manglet data ble vurdert som ikke-respondere.

^d Data samlet etter tilleggsbehandling eller etter permanent seponering av legemidlet ble ansett som manglende. LS means er fra Mixed Model med Repeated Measures (MMRM) analyser.

^e Responder ble definert som en pasient med IGA 0 eller 1 («tilhelet» eller «nesten tilhelet») med en reduksjon på ≥ 2 poeng på en IGA-skala fra 0-4.

^f Resultater vist i undergrupper av pasienter kvalifisert for vurdering (pasienter med pruritus NRS ≥ 4 ved baseline).

*statistisk signifikant vs placebo uten korreksjon for multiplisitet;

**statistisk signifikant vs placebo med korreksjon for multiplisitet.

Lilly viser til tilgjengelige «data on file» som stadfester stabil respons (endringer i EASI-skår) fram til uke 52. Andelen pasienter som oppnådde en forbedring på ≥ 4 poeng på pruritus NRS, var numerisk lavere i uke 52 enn uke 16 for pasienter behandlet med 4 mg baricitinib, men forble signifikant høyere sammenlignet med pasienter i placeboarmen. Det ble i tillegg observert en høyere seponeringsfrekvens og større bruk av TCS i placeboarmen. Ved uke 52 hadde 29 % (n=27) av baricitinib 4 mg behandlende pasienter seponert behandling med baricitinib, de fleste på grunn av manglende effekt (n=21), og 3,3 % (n=3) på grunn av bivirkninger. Dataene er ikke gjort tilgjengelige for Legemiddelverket. I EPAR refereres det til at effekten av baricitinib i stor grad opprettholdes i opptil 52 uker hos pasienter som fortsetter på behandling med baricitinib, enten som monoterapi eller i kombinasjonsbehandling (2).

2.1.1.3 Sikkerhet

Ifølge innsendt dokumentasjon fra Lilly var bivirkninger rapportert i BREEZE AD4 lik bivirkninger rapportert i de andre studiene til baricitinib. Av de pasientene som mottok baricitinib 4 mg opplevde 72,8 % (n=67) behandlingsrelaterte bivirkninger og 10,9 % (n=10) av pasientene opplevde alvorlige bivirkninger (SAEs).

Under MT-utstedelsen konkluderte EMA med at sikkerhetsprofilen til baricitinib allerede er godt kjent fra kliniske studier hos pasienter med revmatoid artritt (RA) og ingen ny sikkerhetsinformasjon ble oppdaget for pasienter med AD. Behandlingsrelaterte bivirkningene i AD-studiene rapportert hos ≥ 2 % av

pasientene behandlet med baricitinib som monoterapi eller i kombinasjon med topikale kortikosteroider, var ganske lik bivirkningene observert ved RA. Økt LDL kolesterol var derimot hyppigere rapportert i RA-studiene (33,6 % mot 13,2 % ved AD), mens herpes simplex var noe hyppigere rapportert i AD-studiene (6,1 % mot 1,4 % ved RA) (2).

2.2 Andre studier som pågår

Lilly oppgir følgende pågående studier av baricitinib ved AD:

Tabell 6. Andre relevante studier med baricitinib som pågår (fra innsendt dokumentasjon).

Studie	BREEZE AD6 JAIX (NCT03559270)	BREEZE AD3 JAHN (NCT03334439)	BREEZE AD PEDS JAIP (NCT03952559)
Studiedesign	Fase III multisenter, enarmet, åpen studie	Fase III multisenter, dobbelblindet, randomisert, placebo-kontrollert forlengelsesstudie	Fase III multisenter, dobbelblindet, randomisert, placebo-kontrollert studie
Populasjon	Voksne pasienter med moderat til alvorlig AD N=374	Voksne pasienter med AD og utilstrekkelig respons på eller intoleranse mot topikal behandling N=1425	Pasienter fra 2 til 17 år med moderat til alvorlig AD og utilstrekkelig respons på topikal behandling
Intervensjon	Baricitinib	Baricitinib	Baricitinib
Komparator	NA	Placebo	Placebo
Primære utfallsmål	EASI-75 i uke 16	IGA 0 eller 1 i uke 16, 36 og 52	IGA 0 eller 1 og ≥ 2 poeng forbedring i uke 16
Tidsperspektiv	Avsluttet 13. juni 2022	Estimert avsluttet 7. august 2023	Estimert avsluttet 15. januar 2027

2.3 Legemiddelverkets vurdering av innsendt dokumentasjon

Den generelle kliniske effekten av baricitinib til behandling av AD er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. BREEZE AD4 var en støttende studie under MT-prosessen.

Sikkerhet ved behandling av moderat til alvorlig AD med baricitinib ble også vurdert under MT-prosessen. EMA har vurdert at baricitinib gir en nytte som overstiger risikoen ved den relevante godkjente indikasjonen. Tilfeller av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) er blitt rapportert hos pasienter som behandles med baricitinib, og det er videre mulig at eksponering for baricitinib kan føre til maligniteter. EMAs sikkerhetskomité (PRAC) har utarbeidet en felles vurdering av alle JAK-hemmere

godkjent til behandling av inflammatoriske sykdommer i EU, som per 11.11.2022 bekrefter at disse legemidlene, inkludert baricitinib, er forbundet med økt risiko for DVT, kardiovaskulære hendelser, alvorlige infeksjoner, maligniteter og høyere dødelighet. Det er utarbeidet informasjon til pasienter og helsepersonell (9). Produktinformasjonen for alle JAK-hemmere som brukes til behandling av kroniske inflammatoriske sykdommer vil bli oppdatert med nye anbefalinger og advarsler.

BREEZE AD4, ([NCT03428100](#)), er en relevant studie for denne metodevurderingen, ettersom den inkluderer baricitinibs godkjente doseringer (2 mg og 4 mg), relevant intervensjon og komparator (kombinasjonsterapi med TCS), og en pasientpopulasjon som hadde prøvd og sviktet på eller var intolerant for oral CsA-behandling. Studiens primære endepunkt er andelen pasienter som oppnådde EASI-75 ved uke 16, og er et klinisk relevant utfallmål i denne sammenhengen.

Pasientene i BREEZE AD4 hadde sykdom av varierende alvorlighetsgrad (moderat til alvorlig AD), men majoriteten hadde alvorlig grad av AD. Legemiddelverket har vært i kontakt med to medisinske fagekspertter som bekrefter at studiepopulasjonen fra BREEZE AD4 i svært stor grad reflekterer de pasientene som allerede får behandling med biologisk legemiddel/JAK-hemmer i dag i norsk klinisk praksis med hensyn til gjennomsnittlig EASI-, DLQI- og POEM-skår ved baseline i studien. Bestillingsordlyden for denne metodevurderingen gjelder imidlertid kun pasienter med moderat AD. Både Lilly og Legemiddelverket vurderer at det ikke er mulig å trekke ut data for subgruppen med moderat sykdom fra BREEZE AD4-studien, for å beregne nytten for pasienter med moderat AD alene.

Baricitinib er innført til bruk for behandling av alvorlig AD i norsk klinisk praksis fra desember 2020. Beslutningsgrunnlaget består av [ID2020_007](#) «En forenklet metodevurdering av baricitinib til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling (løp B)». Vurderingen var basert på studier hos voksne pasienter med moderat til alvorlig AD, inkludert BREEZE AD4. For pasienter med alvorlig AD var relevant komparator dupilumab. Indirekte sammenlikninger mellom baricitinib og dupilumab som ble vurdert i ID2020_007 viste lik effekt for endepunktene EASI-75, livskvalitet (POEM og DLQI) og kløe, men at baricitinib hadde dårligere effekt enn dupilumab på endepunktet EASI-50 + minst 4 poeng bedring i DLQI-skår. Dette er også endepunkter som har klinisk relevant betydning (4).

Dupilumab hadde tidligere blitt metodevurdert og innført til bruk ved alvorlig AD hos voksne over 18 år ([ID2019_082](#)¹²). Bestillingsordlyden spesifiserte at målpopulasjonen for metodevurderingen av dupilumab var pasienter med alvorlig AD. Legemiddelverket utredet saken basert på data fra kliniske studier som inkluderte pasienter med moderat til alvorlig AD. Avviket mellom målpopulasjonen i bestillingsordlyden og vurdert populasjon var metodologisk, med tilsvarende begrunnelse – at utvalgsstørrelsen i studiene var for små til å gjøre separate beregninger av nytte for alvorlig AD. utfordringer og vurderinger knyttet til aktuell pasientpopulasjon ble også påpekt av Legemiddelverket i metodevurderingen av baricitinib ved alvorlig AD:

¹² Dette er en samlet rapport for både ID2019_082 Dupilumab (Dupixent) til behandling av alvorlig AD hos voksne > 18 år (revurdering av ID2017_055) og ID2019_015 Dupilumab (Dupixent) til behandling av atopisk eksem hos pasienter 12-17 år. Nye effektdata med lengre oppfølgingstid var grunnen for at en revurdering ble aktuell.

«Sak ID2019_082 vart vedtatt innført for ei subgruppe av den metodevurderte populasjonen; metodevurdert populasjon var moderat til alvorleg AD aktuell for systemisk behandling og metoden vart innført for populasjonen med alvorleg AD definert etter kriteria frå NFDV.»

Videre skriver Legemiddelverket at:

«Sidan metodevurderinga av komparator, dupilumab, er gjort for heile studiepopulasjonen moderat og alvorleg, vil resultat frå denne populasjonen ligge til grunn i denne metodevurderinga, sjølv om metodevurderinga berre gjeld populasjonen med alvorleg AD.»

Legemiddelverket konkluderer derfor med at en utredning av den innsendte helseøkonomiske analysen fra Lilly av baricitinib ved moderat til alvorlig AD basert på data fra BREEZE AD4 ikke vil tilføre ytterligere verdi eller en annen konklusjon enn den som er gitt i tidligere metodevurderinger. Det henvises til metodevurderingene ID2019_082 (dupilumab) og ID2020_007 (baricitinib) hvor studiedataene som ble brukt i analysene var basert på pasienter med moderat til alvorlig sykdom. Følgelig innebærer dette at kostnadseffektiviteten i tidligere saker representerer kostnadseffektiviteten i gruppen *moderat til alvorlig AD* som helhet (med grunnlag i baselinekarakteristika fra relevante studier – Appendiks 1). For mer informasjon se også kapittel 3.

3 Økonomisk analyse

Lilly har i innsendt dokumentasjon levert inn en kostnad-per-QALY analyse hvor baricitinib i kombinasjon med standard støttebehandling (BSC) sammenlignes med BSC alene hos pasienter med moderat til alvorlig atopisk dermatitt. Den helseøkonomiske modellen bygger på data fra BREEZE-AD4.

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt kostnad-per-QALY-analyse fra Lilly ettersom den er basert på en studiepopulasjon som inkluderer pasienter med både moderat og alvorlig sykdom, og er det samme datagrunnlaget som Legemiddelverket tidligere har vurdert i sak ID2020_007. For ID2020_007 ble det bestilt en relativ effekt-vurdering av baricitinib versus dupilumab, og det ble derfor ikke beregnet en IKER. Baricitinib ble besluttet innført av Beslutningsforum RHF, og ble inkludert i TNF-BIO-anbudet for alvorlig atopisk dermatitt, sammen med dupilumab.

Dupilumab har på et tidligere tidspunkt blitt metodevurdert og innført til bruk ved alvorlig AD hos voksne over 18 år (sak [ID2019_082](#)). Merkostnad av dupilumab sammenlignet med standard støttebehandling ble i denne saken estimert til ca. 766 000 NOK (maksimal AUP ekskl. mva.), [REDACTED] per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). Kostnadseffektiviteten for dupilumab ble beregnet med komposittendepunktet EASI-50 og minst 4 poeng bedring i DLQI. Effektdata som lå til grunn for analysene og IKER representerte pasienter med moderat til alvorlig sykdom, men dupilumab ble innført kun til behandling av alvorlig AD (definert ved NFDV-kriteriene). IKER i ID2019_082 er altså beregnet for hele studiepopulasjonen, og ikke bare populasjonen definert som alvorlig etter NFDV-kriteriene, som til slutt ble grunnlaget for innføring, som forklart i Kapittel 2.3.

I sammenligningen mellom baricitinib og dupilumab i ID2020_007 viste indirekte sammenlikninger med dupilumab lik effekt for endepunktene EASI-75, livskvalitet (POEM og DLQI) og kløe, men dårligere effekt for endepunktet EASI-50 + minst 4 poeng bedring i DLQI-skår. Dette er også endepunkter som har klinisk betydning. Baricitinib har imidlertid lavere legemiddelkostnader enn dupilumab. Således vurderer Legemiddelverket at IKER fra ID2019_082 totalt sett kan være omtrent av samme størrelse for baricitinib ved moderat til alvorlig AD.

Det ble i ID2019_082 påpekt at kostnadseffektiviteten av dupilumab hos populasjonen med alvorlig AD, som definert etter NFDV-kriteriene, forventes å være bedre enn den som ble presentert i den aktuelle metodevurderingen (4). Ettersom det i metodevurderingen av ID2019_082 ble påpekt at IKER kan ha vært overestimert for en populasjon med alvorlig AD, vil IKER dermed trolig være underestimert for populasjonen med moderat AD i denne metodevurderingen – uten at dette er mulig å tallfeste.

En eventuell utvidelse av baricitinib til bruk hos *pasientgruppen med EASI-skår ≥ 16 (reduisert fra EASI ≥ 21 , som er dagens krav), men som ellers oppfyller NFDV-alvorlighetskriteriene POEM ≥ 17 og DLQI ≥ 11* innebærer imidlertid en vesentlig utvidelse fra dagens pasientpopulasjon. Det er derfor utført egne budsjettberegninger for denne metodevurderingen, se Kap. 4.

4 Budsjettanalyse

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene er beregnet. 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.

4.1 Bakgrunn for budsjettberegningene

Legemiddelverket mener at et av de største usikkerhetsmomentet i denne metodevurderingen er antall pasienter med *moderat til alvorlig* AD som vil kunne bli behandlet med baricitinib og følgelig budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenesten. Vi har derfor valgt å utføre scenarioanalyser med hensyn til budsjett. Uavhengig av hvilket av scenarioene som legges til grunn, er legemiddelkostnaden pr. pasient for Olumiant+BSC og BSC alene, for både respondere og ikke-respondere den samme. Legemiddelverket presenterer legemiddel- og behandlingskostnadene først (Kap. 4.1.1), før en mer detaljert vurdering av størrelsen på den totale pasientpopulasjonen (Kap. 4.2). Scenarioene oppsummeres og begrunnes under hvert av scenario- og budsjettkapitlene (Kap. 4.3).

4.1.1 Legemiddel- og behandlingskostnader

Ifølge preparatomtalen er anbefalt dosering av baricitinib 4 mg én gang daglig. For pasienter som har oppnådd vedvarende kontroll på sykdomsaktiviteten med 4 mg én gang daglig, pasienter ≥ 75 år og pasienter med kroniske eller tilbakevendende infeksjoner, kan det vurderes å redusere dosen til 2 mg én gang daglig. Ettersom prisen er den samme for 2 mg og 4 mg, har det ingen betydning for legemiddelkostnaden hvorvidt dosereduksjon/økning forekommer eller ikke. Kostnaden for baricitinib er vist i Tabell 7.

Tabell 7. Pakningsstørrelse, dose og kostnad for baricitinib (maks. AUP inkl. mva.).

Preparat	Virkestoff	Pakning	Styrke	Pris pr. pakning
Olumiant	Baricitinib	28 stk. (blister)	2 mg	10 685,5
		98 stk. (blister)		37 308,8
		28 stk. (blister)	4 mg	10 685,5
		98 stk. (blister)		37 308,8

Lilly har inkludert kostnader for TCS og fuktighetskrem, i sin budsjettanalyse for BSC, og disse er vist i Tabell 8. Prisene er vist som maks AUP inkl. mva., slik de inngår i budsjettberegningene.

Tabell 8. Kostnader for standard støttebehandling ved BSC, samt tilleggsbehandling ved bruk av baricitinib. Pris maks. AUP inkl. mva.

	Pakningsstr. (mg)	Pris pr. pakning	Pris pr. dag	Pris pr. uke
Emollients (Canoderm)	500	kr 358,80	kr 17,06	kr 119,40
TCS (Mildison Lipid, Locoid)	100	kr 123,90	kr 11,29	kr 79,05
TCI (Pimecrolimus)	30	kr 337,10	kr 2,81	kr 19,66
TCI (Tacrolimus)	30	kr 279,10	kr 2,33	kr 16,28
BSC (snittpris)		<i>kr 274,73</i>		<i>kr 110,18</i>

Tabell 9 viser årskostnaden for baricitinib+BSC og BSC alene, som tilsvarer kostnadene som ligger til grunn for beregningen av budsjettvirkningene. Kostnader for de 16 første ukene er lagt som en egen kostnadspost, for å reflektere forbruk og kostnader for de pasientene som forsøker behandling med baricitinib, men som på grunn av manglende respons seponerer behandlingen (i tråd med kriterier fra NFDV). Dette er som en forenkling lagt inn som en egen kostnad i budsjettberegningene for å hensynta de som seponerer baricitinibbehandling, men inngår i den totale årskostnaden for de pasientene som responderer og fortsetter behandling utover 16 uker. Prisene er vist som maks AUP inkl. mva., slik de inngår i budsjettberegningene.

Tabell 9. Årskostnaden for behandling med baricitinib+BSC og BSC alene. Per pasient. Inkl. mva.

	Baricitinib+BSC	BSC
Kostnad for baricitinib (16 uker)	Kr 42 742,40	NA
Årskostnad for baricitinib (52 uker)	Kr 138 912,80	NA
Årskostnad for BSC (52 uker)	5 729,12	kr 5 729,12
Totale behandlingkostnader	Kr 144 642	5 729,12

Lilly har i sin budsjettanalyse også inkludert kostnader for behandling av utvalgte bivirkninger. Legemiddelverket benytter imidlertid ikke kostnad-per-QALY-analysen hvor frekvensen og forekomsten av bivirkninger er inkludert, og vurderer at disse kostnadene kan utelates fra budsjettkonsekvensanalysen som en forenklet tilnærming da disse har liten innvirkning på det totale budsjettet.

Baricitinib kan brukes alene eller sammen med standard støttebehandling. Effekten av baricitinib kan bli forsterket når det gis sammen med topikale kortikosteroider. Legemiddelverket vurderer at det vil være tilstrekkelig å beregne den budsjettmessige merkostnaden av å introdusere baricitinib til behandling av moderat AD, da kostnaden for BSC stort sett vil være den samme uavhengig av om baricitinib blir innført eller ikke. Denne kostnaden er vist i Tabell 9 – og er på omtrent NOK 5 800 (maks AUP inkl. mva.) årlig per pasient i begge behandlingsarmer.

Legemiddelkostnaden pr. pasient (avhengig av om du er responder eller ikke responder) er vist i Tabell 10, dersom Olumiant blir tatt i bruk.

Tabell 10. Legemiddelutgifter for Olumiant (uten BSC) per pasient – dersom Olumiant blir tatt i bruk. Priser med maks AUP inkl. mva.

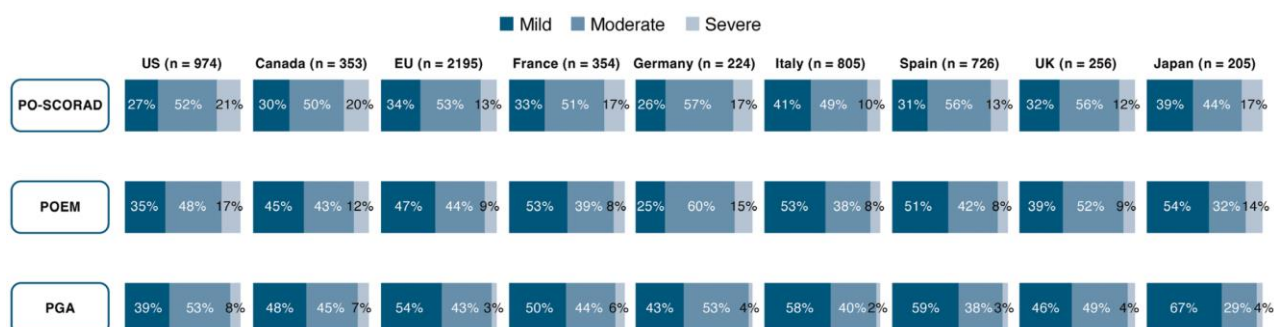
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Olumiant (baricitinib), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 1 – ikke respondere	kr 42 742	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
Olumiant (baricitinib), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 1 - respondere	kr 138 913	kr 138 913	kr 138 913	kr 138 913	kr 138 913
Olumiant (baricitinib), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 2 – ikke respondere		kr 42 742	kr 0	kr 0	kr 0
Olumiant (baricitinib), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 2 - respondere		kr 138 913	kr 138 913	kr 138 913	kr 138 913
Olumiant (baricitinib), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 3 – ikke respondere			kr 42 742	kr 0	kr 0
Olumiant (baricitinib), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 3 - respondere			kr 138 913	kr 138 913	kr 138 913
Olumiant (baricitinib), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 4 – ikke respondere				kr 42 742	kr 0
Olumiant (baricitinib), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 4 - respondere				kr 138 913	kr 138 913

Olumiant (baricitinib), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 5 – ikke respondere					kr 42 742
Olumiant (baricitinib), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 5 - respondere					kr 138 913

4.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

I den forrige metodevurderingen av baricitinib ble det anslått et pasientgrunnlag på om lag 1 000 voksne pasienter som er aktuelle for behandling med biologiske legemidler og JAK-hemmere per år i Norge basert på kriteriene fra NFDV (alvorlig AD) (4).

Lilly har benyttet Legemiddelverkets tidligere anslag på at omtrent 1 000 pasienter har alvorlig AD og vil oppfylle kriteriene til NFDV, til å regne seg bakover til en estimert størrelse på pasientpopulasjonen med moderat AD. De har benyttet andeler av de ulike alvorlighetsgradene hentet fra internasjonal litteratur, vist i Figur 2. Internasjonale undersøkelser av distribusjonen mellom de ulike alvorlighetsgradene varierer sterkt mellom land og områder, og med hensyn til hvilken sykdomsparameter som er brukt for å klassifisere alvorlighetsgraden. Basert på internasjonale tall, med utgangspunkt i 1 000 pasienter med alvorlig AD, har Lilly estimert at omtrent 3 353 – 4 900 pasienter har moderat AD, som vist i Tabell 11.



Figur 2. Andelen pasienter med mild, moderat eller alvorlig atopisk dermatitt i ulike land/områder, basert på internasjonale tall og klassifiseringsverktøy (fra innsendt dokumentasjon).

Tabell 11. Estimert antall pasienter med moderat AD i Norge (Kilde: Lilly - innsendt dokumentasjon).

	Moderate AD			Severe AD			Moderate AD (severe N=1000)		
	IT* %	DE** %	EU %	IT* %	DE** %	EU %	IT → N	DE → N	EU → N
SCORAD	49	57	53	10	17	13	4,900	3,353	4,077
POEM	38	60	44	8	15	9	4,750	4,000	4,889

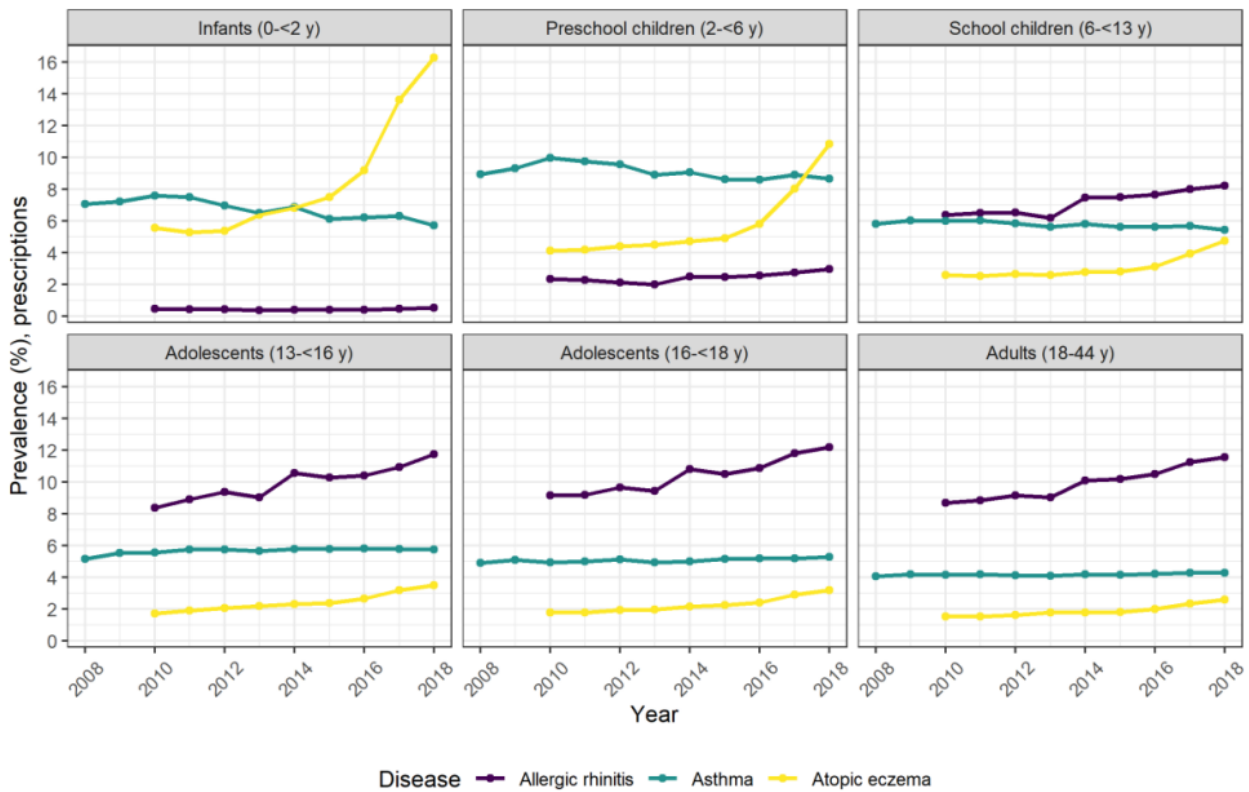
IT: Italia, DE: Tyskland, EU: Europeiske union, N: Norge.

*representerer laveste estimat (low)

**estimerer høyeste estimat (high)

Legemiddelverket vurderer at Lillys fremgangsmåte ved å benytte anslaget på 1 000 pasienter for alvorlig AD er krevende å validere. Estimaten beror på NFDV-kriteriene for bruk av biologiske legemidler som tar for seg både hvorvidt alvorlighetsgraden av sykdommen berettiger bruk av biologiske legemidler eller JAK-hemmer, men som også beror på retningslinjer knyttet til seponering og start/stopp-kriterier. Seponeringsraten og start/stopp-kriteriene er ikke nødvendigvis overførbare til denne metodevurderingen, da det ikke foreligger behandlingsretningslinjer som beskriver bruken av biologiske legemidler eller JAK-hemmer for pasienter med moderat AD. Pasientantallet på 1 000 fra tidligere vurderinger er basert på at det til enhver tid vil kunne være 1 000 pasienter som står på behandling, med kun en mindre stigning i insidens grunnet befolkningsvekst. Videre er det ikke konsistens mellom bruken av sykdomsparametere som er brukt for å klassifisere alvorligheten (PO-SCORAD, SCORAD) når det legges til grunn internasjonale estimater.

Folkehelseinstituttet (FHI) fikk i 2018 i oppdrag fra Helsedirektoratet å kartlegge forekomsten av astma og allergi i Norge. FHI undersøkte primært økning av astma og allergi hos barn og voksne under 44 år. Figuren under viser utviklingen i uttak av resepter med refusjon fra norske apotek mellom 2010-2018 for allergisk rhinitt, astma og atopisk eksem, fordelt på aldersgrupper. Her ser man en tydelig tendens til økende forbruk av legemidler hos barn, men kun en liten økning hos voksne mellom 18-44 år. FHI konkluderte med at antall pasienter under 44 år som har fått utskrevet medisiner mot atopisk eksem og høysne synes å ha økt i perioden 2010-2018. Legemiddelverket legger til grunn en årlig økning på 3 % begrunnet med økning i insidens.



Figur 3. Uttak av resepter med refusjon fra norske apotek for aldersgruppen 0-44 år i perioden 2010 til 2018 for astma, allergisk rhinitt og atopisk eksem fordelt på aldersgrupper (FHI, 2018).

Legemiddelverket har vært i kontakt med en fagekspert som anslår at i Norge er det ca. 5 000 pasienter med en EASI-skår mellom 7 og 21, hvorav 2-3 000 har en EASI-skår over 16 og under 21. En annen fagekspert som ble konsultert mente at det er rimelig å anslå i overkant av 1 000 pasienter (EASI 16-21). Fagekspertene presiserer at det er svært krevende å anslå et pasientantall, og at tallene er forbundet med stor grad av usikkerhet.

Legemiddelverket har lagt til grunn at 3000 pasienter med moderat AD vil forsøke behandling med Olumiant innledningsvis, som et anslag mellom Lilly sine estimater og estimatet fra den ene fageksperten. Imidlertid vil antallet pasienter som står på behandling over tid være betraktelig lavere grunnet manglende effekt og seponering etter 16 uker, jf. responsrater fra BREEZE AD4.

Legemiddelverket velger å presentere ulike budsjettberegninger, i hovedsak basert på omfanget av pasientpopulasjonen ved å variere antagelser knyttet til seponeringsgrad.

4.3 Estimat av pasientpopulasjon og budsjettkonsekvenser

4.3.1 Scenario 1

Ved en innføring av Olumiant til moderat atopisk eksem, vil denne være det eneste legemiddelet innført til rutinemessig bruk i spesialisthelsetjenesten (av biologiske legemidler/JAK-hemmere) for behandling av denne pasientgruppen i Norge.

I dette scenario legger vi til grunn antall pasienter som forventes å bli behandlet med Olumiant i henhold til tilbakemeldinger fra en av fagekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med (3 000 pasienter). Det må forventes en stor innhentingspopulasjon, for deretter å kun anta en stabil videre utvikling i bruk med hensyn til befolkningsvekst og generell økning i insidens og prevalens.

Seponeringsraten er antatt å være 65 % ved 16 uker, hvorav det følgelig er 35 % av pasientene som fortsetter behandlingen utover 16 uker. Dette er i tråd med studiedata for andel pasienter som oppnår respons ved 16-ukers målepunktet, som er i tråd med tidspunktet for evaluering av respons i NFDV-anbefalingene.

Som en forenkling har Legemiddelverket derfor antatt at 3000 pasienter er aktuelle for behandling og forsøker behandling i år 1, hvorav kun respondere fortsetter utover 16 uker. Etter år 1 vil nye pasienter kun inkludere befolkningsvekst (1 % årlig) og generell økning i insidens (antatt 3 % årlig). Disse nye pasientene vil igjen også kun få behandling videre i tråd med respons (35 %)/ikke-responstraten (65 %) fra BREEZE AD4.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Olumiant (baricitinib), samt pasientflyten, presenteres i Tabell 12. Dette gjelder for situasjonen der Olumiant (baricitinib) besluttes å tas i bruk.

Tabell 12. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Olumiant og BSC over den neste femårs-perioden – dersom Olumiant tas i bruk. Lillys anslag av markedsandel og seponeringsrate i hht. BREEZE AD4.

	2022	2023	2024	2025	2026
Totalt antall nye pasienter aktuelle for behandling med Olumiant	3000	120	125	130	135
Antall behandlet med Olumiant som er ikke-respondere år 1	1950	1950	1950	1950	1950
Antall behandlet med Olumiant som er respondere år 1	1050	1050	1050	1050	1050
Antall behandlet med Olumiant som er ikke-respondere år 2		78	78	78	78
Antall behandlet med Olumiant som er respondere år 2		42	42	42	42
Antall behandlet med Olumiant som er ikke-respondere år 3			81	81	81
Antall behandlet med Olumiant som er respondere år 3			44	44	44
Antall behandlet med Olumiant som er ikke-respondere år 4				84	84






Antall behandlet med Olumiant som er respondere år 4				45	45
Antall behandlet med Olumiant som er ikke-respondere år 5					88
Antall behandlet med Olumiant som er respondere år 5					47
SUM (kumulativt antall pasienter som vil ha forsøkt behandling)	3000	3120	3245	3375	3510
Sum totalt (kumulativ) antall respondere	1050	1092	1136	1181	1228
Sum totalt (kumulativ) antall ikke-respondere hvert år	1950	2028	2109	2193	2281

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden i henhold til scenario 1 er presentert i Tabell 13 med priser på Olumiant basert på maks AUP inkl. mva., samt vist i Tabell 14 med LIS-AUP inkl. mva.

Tabell 13. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon - Scenario 1. Maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budsjettvirkning av anbefaling	kr 229 206 120	kr 155 026 685	kr 161 227 752	kr 167 676 862	kr 174 383 937

Tabell 14. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon - Scenario 1. LIS-AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budsjettvirkning av anbefaling					

4.3.2 Scenario 2

Scenario 2 bygger på stort sett de samme resonnementene som i scenario 1, men her endres andelen respondere og ikke-respondere til 50 % i hver gruppe. Det er svært usikkert om responsraten fra BREEZE AD4 er overførbart til pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen, altså pasienter med moderat AD som er kandidater for systemisk behandling og som har EASI-skår ≥ 16 (og under 21), men ellers oppfyller NFDV-alvorlighetskriteriene. Dette er fordi responsraten fra BREEZE AD4 er basert på totalpopulasjonen i studien (pasienter med moderat til alvorlig AD).

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Olumiant (baricitinib), samt pasientflyten, presenteres i Tabell 15. Dette gjelder for situasjonen der Olumiant (baricitinib) besluttes å tas i bruk.

Tabell 15. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Olumiant og BSC over den neste femårs-perioden – dersom Olumiant tas i bruk. Legemiddelverkets anslag av markedsandel og seponeringsrate i hht BREEZE AD4 (35/65) – Scenario 2

	2022	2023	2024	2025	2026
Totalt antall nye pasienter aktuelle for behandling med Olumiant	3000	120	125	130	135
Antall behandlet med Olumiant som er ikke-respondere år 1	1500	1500	1500	1500	1500
Antall behandlet med Olumiant som er respondere år 1	1500	1500	1500	1500	1500
Antall behandlet med Olumiant som er ikke-respondere år 2		60	60	60	60
Antall behandlet med Olumiant som er respondere år 2		60	60	60	60
Antall behandlet med Olumiant som er ikke-respondere år 3			62	62	62
Antall behandlet med Olumiant som er respondere år 3			62	62	62
Antall behandlet med Olumiant som er ikke-respondere år 4				65	65
Antall behandlet med Olumiant som er respondere år 4				65	65
Antall behandlet med Olumiant som er ikke-respondere år 5					67
Antall behandlet med Olumiant som er respondere år 5					67
SUM (kumulativt antall pasienter som vil ha forsøkt behandling)	3000	3120	3245	3375	3510
Sum totalt (kumulativ) antall respondere	1500	1560	1622	1687	1755
Sum totalt (kumulativ) antall ikke-respondere hvert år	1500	1560	1622	1687	1755

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden i henhold til scenario 2 er presentert i Tabell 13 med priser på Olumiant basert på maks AUP inkl. mva., samt vist i Tabell 14 med LIS-AUP inkl. mva.

Tabell 16. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon - Scenario 2. Maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budsjettvirkning av anbefaling	kr 272 482 800	kr 219 268 512	kr 228 039 252	kr 237 160 823	kr 246 647 255

Tabell 17. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon - Scenario 2. LIS-AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budsjettvirkning	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

av anbefaling					
---------------	--	--	--	--	--

4.4 Budsjettkonsekvenser - legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

Pasientpopulasjonen, og følgelig budsjettkonsekvensene, tar utgangspunkt i inklusjonskriteriene fra BREEZE AD4-studien, dvs. EASI-skår ≥ 16 . Dermed avviker pasientpopulasjonen fra indikasjonsordlyden, *moderat til alvorlig* AD dersom denne tolkes til å også kunne gjelde pasienter med EASI-skår ≥ 7 , som er det internasjonale kriteriet som skiller pasienter med *mild* AD fra *moderat* AD. Imidlertid vurderer Legemiddelverket at utgangspunktet for vurderingen er BREEZE-AD4 og tilhørende pasientpopulasjon/ inklusjonskriterier. Dette støttes av fageksperter Legemiddelverket har konferert med, når det gjelder forståelsen av indikasjonsordlyden *moderat til alvorlig*, at aktuelle pasienter for behandling med baricitinib ligger i øverste sjiktet av moderat-skalaen.

Antall pasienter, og følgelig budsjettkonsekvensene, tar derfor utgangspunkt i pasienter med EASI-skår $\geq 16 - < 21$ (utvidet fra dagens NFDV-kriterier), samt POEM ≥ 17 og DLQI ≥ 11 (samme som dagens NFDV-kriterier).

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Olumiant (baricitinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 155-272 millioner NOK med maks. AUP inkl. mva. I samtlige budsjettscenarier er budsjettkonsekvensene størst det første året, begrunnet med en stor innhentingspopulasjon. Det foreligger rabatterte priser for Olumiant (LIS-priser). Med disse prisene anslås budsjettvirkningene til [redacted] millioner NOK (LIS-AUP inkl. mva.). Budsjettberegningene er usikre og forenklete. I budsjettscenario 1 tilsvarer dette at om lag 1280 pasienter står på aktiv behandling i år 5 med Olumiant (opparbeidet gjennom hele perioden fra år 1-5), men også at 2280 pasienter har forsøkt, men seponert, behandlingen på grunn av utilstrekkelig respons.

Baricitinib (Olumiant) er i dagens anbud (LIS2006b) for alvorlig AD rangert sammen med abrocitinib (Cibinqo) og dupilumab (Dupixent), og er rangert som andrevalg. Upadacitinib (Rinvoq) blir inkludert i anbudet fra 01.02.2023. Alle legemidlene i dette anbudet har MT til behandling av moderat til alvorlig AD. Baricitinib er imidlertid det eneste legemiddelet hvor Nye Metoder har bestilt en separat metodevurdering av pasientpopulasjonen med moderat AD. Legemiddelverket vurderer at denne metodevurderingen av baricitinib ved moderat AD er overførbar også til de øvrige legemidlene i anbudet ved alvorlig AD.

5 Oppsummering og diskusjon

Atopisk dermatitt (AD), også kjent som atopisk eksem, er en kronisk hudsykdom, kjennetegnet av kløende rødt utslett og tørr hud. Diagnosen stilles ut ifra kliniske symptomer og sykdommens utbredelse og alvorlighetsgrad varierer fra person til person, samt mellom gode og dårlige perioder. Sykdommen kan medføre relativt stort tap av livskvalitet. Det er estimert at mellom 2-3 % av alle voksne i Norge har AD og at over 10-20 % av disse har moderat til alvorlig sykdom.

Baricitinib er en janus-kinase (JAK)-hemmer som fikk markedsføringstillatelse (MT) 19.10.2020 til behandling av moderat til alvorlig AD hos voksne pasienter som er kandidater for systemisk behandling.

Legemiddelverkets vurdering av nytte:

Baricitinib er tidligere metodevurdert (se ID2020_007) for bruk til moderat til alvorlig AD, hvor nytte blant annet ble vurdert basert på data fra BREEZE AD4-studien. Det er denne studien som også ligger til grunn for effektdata og beregning av legemiddelkostnader i denne metodevurderingen.

BREEZE AD4 er en fase III randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie, som studerer effekten av baricitinib (2 mg og 4 mg daglig) i kombinasjon med topikale kortikosteroider (TCS) hos 463 pasienter i 52 uker. Pasientene måtte ha EASI-skår ≥ 16 ved baseline og hadde prøvd og sviktet på eller var intolerante for oral ciklosporin (CsA)-behandling. Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde EASI-75 i uke 16. Ved uke 16 hadde en større andel av pasientene som ble randomisert til baricitinib oppnådd EASI-75, IGA 0 eller 1 respons eller en forbedring på ≥ 4 poeng på pruritus NRS, sammenlignet med placebo.

Pasientene i studien hadde sykdom av varierende alvorlighetsgrad (moderat til alvorlig AD). Den metodevurderte populasjonen i ID2020_007 var dermed pasienter med moderat til alvorlig AD, men baricitinib ble kun innført for pasienter med *alvorlig* AD, definert etter veiledende anbefalinger utformet av Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV). NFDVs anbefalinger avgrensner AD-populasjonen som er aktuell for behandling med biologiske legemidler og JAK-hemmere i dagens kliniske praksis. I anbefalingene er kravet til alvorlighetsgrad satt til:

- EASI¹³-skår ≥ 21
- POEM¹⁴-skår ≥ 17 , og
- DLQI¹⁵-skår ≥ 11 .

I sak ID2020_007 vurderte Legemiddelverket nytten av baricitinib ved behandling av moderat til alvorlig AD sammenlignet med dupilumab. Før det hadde Legemiddelverket vurdert nytten av dupilumab ved behandling av moderat til alvorlig AD sammenlignet med støttebehandling i sak ID2019_082. Begge legemidlene er innført kun til behandling av alvorlig AD. Imidlertid representerer studiedataene som inngikk i metodevurderingene pasienter med moderat til alvorlig sykdom. Denne metodevurderingen gjelder imidlertid kun pasienter med moderat AD. Både Lilly og Legemiddelverket vurderer at det ikke er

¹³ Eczema Area Severity Index

¹⁴ Patient-oriented eczema measure

¹⁵ Dermatology Life Quality Index

mulig å trekke ut data for en subgruppe av pasienter med moderat sykdom fra BREEZE AD4-studien, for å beregne nytten for pasienter med moderat AD alene.

Legemiddelverkets vurdering av ressursbruk:

I ID2019_082 ble det beregnet en merkostnad for dupilumab sammenlignet med støttebehandling på ca. 766 000 NOK (maksimal AUP uten mva.) per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) [REDACTED]. Merkostnaden per vunnet QALY er basert på data fra kliniske studier som inkluderte pasienter med moderat til alvorlig AD. For ID2020_007 ble det bestilt en relativ effekt-vurdering av baricitinib versus dupilumab, og det ble derfor ikke beregnet en IKER. Baricitinib ble besluttet innført av Beslutningsforum RHF, og ble inkludert i TNF-BIO-anbudet for alvorlig atopisk dermatitt, sammen med dupilumab.

I den innsendte helseøkonomiske analysen har Lilly lagt til grunn studiedata fra BREEZE AD4 hos pasienter med moderat til alvorlig AD. Legemiddelverket konkluderer med at en vurdering av den helseøkonomiske analysen ikke vil opplyse saken ytterligere med hensyn til kostnadseffektivitet, utover de vurderingene som er gjort tidligere i sak ID2019_082 (dupilumab) og ID2020_007 (baricitinib).

Indirekte sammenlikninger mellom baricitinib og dupilumab som ble vurdert i ID2020_007 viste lik effekt for endepunktene EASI-75 (minst 75 % bedring i EASI), livskvalitet (POEM og DLQI) og kløe, men at baricitinib hadde dårligere effekt enn dupilumab på endepunktet EASI-50 + minst 4 poeng bedring i DLQI-skår. Dette er også endepunkter som har klinisk relevant betydning. Legemiddelkostnaden for baricitinib er imidlertid lavere enn for dupilumab. Legemiddelverket vurderer følgelig at IKER fra ID2019_082 totalt sett er av samme størrelse i denne metodevurderingen. Imidlertid er det usikkert hva som egentlig er merkostnaden per vunnet QALY for pasienter med moderat AD alene, på samme måte som det ble påpekt i ID2019_082 at det er usikkert hva merkostnaden per vunnet QALY er for pasienter med alvorlig AD alene. Ettersom det i ID2019_082 ble påpekt at IKER fra metodevurdering kan ha vært overestimert for en populasjon med alvorlig AD, vil IKER dermed trolig være underestimert for populasjonen med moderat AD i denne metodevurderingen – uten at dette er mulig å tallfeste.

Det koster om lag 11 000 kroner (maks. AUP, inkl. mva.) for en pakning med baricitinib, som tilsvarer en måneds forbruk. I tillegg kommer kostnader knyttet til oppfølging hos spesialist og annen støttebehandling (BSC), slik som fuktighet- og kortisonkremer. Baricitinib tas en gang daglig, noe som tilsvarer en årlig behandlingskostnad på omtrent 130 000 (maks. AUP, inkl. mva.). Sykehusene har forhandlet en pris på Olumiant som gjør at kostnaden blir lavere.

Legemiddelverkets vurdering av alvorlighet:

Legemiddelverket har i forbindelse med metodevurderingen av dupilumab vurdert at moderat til alvorlig AD har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 QALYs. Vi har ikke gjort egne beregninger av alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen. Det er rimelig å anta at pasienter med en mildere sykdomsaktivitet ved baseline har en noe bedre prognose enn pasienter på samme alder som har alvorlige plager, og at APT for pasienter med moderat sykdom dermed antakelig er noe lavere enn 10 QALYs. Samtidig er det i samtaler mellom Legemiddelverket og fageksperter blitt diskutert og vurdert, at når det gjelder forståelsen av indikasjonsordlyden moderat til alvorlig, ligger trolig pasientene i øverste sjiktet av moderat-skalaen, gitt inklusjonskriteriet i de aktuelle studiene som ligger til grunn for MT.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle pasienter med Olumiant (baricitinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 155-272 millioner NOK med maks. AUP inkl. mva. hvert år. Den høyeste budsjettkonsekvensen tilfaller det første året, da Legemiddelverket har antatt at det vil være en innhentingspopulasjon. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og er basert på flere antagelser og begrensninger. Det foreligger forhandlet pris (LIS-AUP) for Olumiant.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Det finnes ingen norske retningslinjer eller anbefalinger om behandling av moderat AD med biologiske legemidler/JAK-hemmere. Basert på NFDV-kriteriene har pasientene behandlet med baricitinib i dag blant annet EASI-skår ≥ 21 . Moderat AD defineres med blant annet EASI-skår mellom 7-21. En fagekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt oppgir at mange pasienter i norsk klinisk praksis har en lav livskvalitet som er synlig i de pasientrapporterte sykdomsskårene POEM og DLQI, men som ikke reflekteres godt nok gjennom EASI-skår. Det er derfor ønskelig å også kunne behandle pasienter med lavere EASI-skår med biologiske legemidler eller JAK-hemmere. Den kliniske effekten og sikkerheten av baricitinib ved moderat til alvorlig AD er dokumentert gjennom kliniske studier med AD-pasienter som har EASI-skår ≥ 16 . Aktuell pasientpopulasjon for denne metodevurderingen er derfor avgrenset av et tilsvarende EASI-skår. Dette støttes også av fagekspertene som Legemiddelverket har konferert med, med hensyn til godkjent indikasjonsordlyd (*moderat til alvorlig AD*).

I forbindelse med en tidligere metodevurdering av dupilumab til behandling av moderat til alvorlig AD, har Legemiddelverket beregnet en alvorlighetsgrad som tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 QALYs. Fagekspertene sammen med Legemiddelverket har diskutert at forståelsen av indikasjonsordlyden *moderat til alvorlig*, trolig gjelder de pasientene som ligger i øverste sjiktet av moderat-skalaen. Det er rimelig å anta at pasienter med en mildere sykdomsaktivitet ved baseline har en noe bedre prognose enn pasienter på samme alder med alvorlige plager, og at APT dermed antakelig er noe lavere enn 10 QALYs – uten at dette kan tallfestes.

I sammenligningen mellom baricitinib og dupilumab i ID2020_007 viste indirekte sammenlikninger med dupilumab lik effekt for endepunktene EASI-75, livskvalitet (POEM og DLQI) og kløe, men dårligere effekt for endepunktet EASI-50 + minst 4 poeng bedring i DLQI-skår. Dette er også endepunkter som har klinisk betydning. Baricitinib har imidlertid lavere legemiddelkostnader enn dupilumab. Således vurdere Legemiddelverket at IKER fra ID2019_082 totalt sett kan være omtrent av samme størrelse for baricitinib ved moderat til alvorlig AD. Imidlertid vil IKER trolig være underestimert for populasjonen med moderat AD i denne metodevurderingen – uten at dette er mulig å tallfeste.

Legemiddelverket har beregnet de budsjettmessige konsekvensene av å introdusere baricitinib som et behandlingsalternativ også for voksne pasienter med moderat AD som er kandidater for systemisk behandling. Det vil si for pasienter med EASI-skår ≥ 16 (reduisert fra EASI ≥ 21 , som er dagens krav), men som ellers oppfyller NFDV kriteriene (POEM ≥ 17 og DLQI ≥ 11). Legemiddelverket har estimert at 1 000-3 000 pasienter faller innenfor denne definisjonen, etter konferering med medisinske fagekspertene. Som en forenkling har Legemiddelverket lagt til grunn at 3000 pasienter forsøker behandling med baricitinib innledningsvis, men dette antallet synker raskt grunnet en høy seponeringsrate. Den reelle størrelsen på populasjonen som til enhver tid står på behandling er derfor i overkant av 1000. Der er imidlertid usikkerhet knyttet budsjettkonsekvensene med hensyn til utviklingen av pasientpopulasjonen over tid,

størrelsen på innhentingpopulasjonen, andelen pasienter som vil seponere behandling grunnet manglende respons, samt den generelle behandlingsvarigheten over tid for pasientene med tilfredsstillende respons. Uavhengig av overnevnte usikkerhetsmomenter vil konsekvensene av å introdusere baricitinib som et behandlingsalternativ også for voksne pasienter med moderat AD som er kandidater for systemisk behandling (EASI-skår ≥ 16 (redusert fra EASI ≥ 21 , som er dagens krav), men som ellers oppfyller NFDV kriteriene (POEM ≥ 17 og DLQI ≥ 11)) medføre en betydelig utvidelse fra dagens innførte bruksområde for baricitinib.

Olumiant er i dagens anbud (LIS2006b) for alvorlig AD rangert sammen med Cibinqo og Dupixent, og er rangert som andrevalg. Rinvoq blir inkludert i anbudet fra 01.02.2023. Alle legemidlene i dette anbudet har MT til behandling av moderat til alvorlig AD. Baricitinib er imidlertid det eneste legemiddelet hvor Nye Metoder har bestilt en separat metodevurdering av pasientpopulasjonen med moderat AD. Legemiddelverket vurderer at denne metodevurderingen av baricitinib ved moderat AD er overførbar også til de øvrige legemidlene i anbudet.

Statens legemiddelverk, 06-02-2023

Anette Grøvan
Fung. enhetsleder

Ida Kommandantvold
Angeliki Louiza Politi
saksutredere

Referanser

1. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). Atopisk eksem [21.03.2022] [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/atopisk-eksem#pasientinformasjon>].
2. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). Olumiant - EPAR [publisert 27.10.2020] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/olumiant-h-c-4085-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
3. Norsk legemiddelhåndbok. T16.2.2 Atopisk eksem [publisert 15.09.2021] [Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T16.2.2/Atopisk_eksem].
4. Statens Legemiddelverk. Forenklet metodevurdering av baricitinib til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne [04.11.2020] [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_007_Baricitinib_Olumiant_hurtig%20metodevurdering%20off%20versjon%20oppdatert.pdf].
5. Statens Legemiddelverk. Forenklet metodevurdering av abrocitinib til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling [07.01.2022] [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/C/Cibinqo_moderat_til%20alvorlig%20atopisk%20eksem_2022.pdf].
6. Nye Metoder. Samelt rapport for ID2019_082 of ID2019_015: Dupilumab (Dupixent) til alvorlig atopisk dermatitt [24.02.2020] [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/dupilumab-dupixent>].
7. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). Olumiant - Preparatomtale [oppdatert 20.06.2022] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_no.pdf].
8. Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV). Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmere ved atopisk eksem [oppdatert 15.09.2021] [Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/9b5fda44a03743be86b50f4b4d7c394e/anbefalinger-v-3.0-biologisk-behandling-og-jak-hemmere-ad-150921.pdf>].
9. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). Janus Kinase inhibitors (JAKi) [sist oppdatert 10.06.2022] [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>].

Appendiks 1 – NFDV-anbefalingene og tidligere vurderte studiepopulasjoner.

	NFDV-kriterier	Vurdert studiepopulasjon for dupilumab	Vurdert studiepopulasjon for baricitinib	Vurdert studiepopulasjon for abrocitinib
EASI	≥ 21	≥ 32 (gj.snitt ved baseline)	≥ 31 (gj.snitt ved baseline)	≥ 25 (gj.snitt ved baseline)
POEM	≥ 17	≥ 19 (gj.snitt ved baseline)	≥ 21 (gj.snitt ved baseline)	≥ 21 (gj.snitt ved baseline)
DLQI	≥ 11	≥ 13 (gj.snitt ved baseline)	≥ 13 (gj.snitt ved baseline)	≥ 15 (gj.snitt ved baseline)
Andre hensyn/ inklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> I helt spesielle tilfeller, f.eks. ved uttalt affeksjon av hode/hals, kan kravet om EASI ≥ 21 fravikes. alvorlig grad av sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder minimum én annen systemisk behandling skal være forsøkt, i anbefalt dosering og adekvat varighet, og vanligvis i minst 3 måneder <p>behandling bør avsluttes dersom det etter 16 uker ikke er god nok respons, definert som</p> <ul style="list-style-type: none"> EASI-50 (minst 50% bedring i EASI score) minst 4 poeng reduksjon i DLQI og/eller minst 4 poeng reduksjon i POEM <p>Ved god behandlingseffekt og minimal sykdomsaktivitet siste 12 måneder tilrås NFDV å stoppe behandlinga fram til eventuelt residiv.</p>	<p>Voksne pasienter med alvorlig AD, hvor ciklosporin (CSA) ikke har demonstrert adekvat effekt, har hatt uakseptable bivirkninger eller ikke er medisinsk tilrådelig. >20 EASI</p> <p>Voksne pasienter med moderat-alvorlig AD, hvor topikale kortikosteroider (TSA) ikke har demonstrert adekvat effekt. Kronisk AD</p>	<p>Pasienter fra 18 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt som:</p> <ul style="list-style-type: none"> har forsøkt minst en annen systemisk behandling hatt atopisk dermatitt i minst 12 måneder manglende effekt av topikale steroider innen 6 måneder før studiestart 	<p>Pasienter fra 18 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (≥ 10 % av kroppsoverflaten affisert, IGA ≥ 3, EASI ≥ 16 og kløe NRS ≥ 4)</p>

Indikasjonsordlyd	NA	<p>Dupixent er indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre som er aktuelle for systemisk behandling.</p> <p>Dupixent er indisert til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos barn fra 6 til 11 år som er aktuelle for systemisk behandling.</p>	Baricitinib er indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter som er kandidater for systemisk behandling.	Cibinqo er indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.
-------------------	----	--	---	---

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent (vedlagt separat)

Firma har ikke levert/ønsket å levere vedlegg.