

Hurtig metodevurdering

Apremilast ved psoriasisartritt

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

28-01-2016

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Otezla (apremilast) er et nytt legemiddel til behandling av psoriasisartritt. Det anslås at ca. 400 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten.

Alvorlighet og helsetap

Psoriasisartritt er vanligvis en livsvarig tilstand og pasientene har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen. Vi har gjort tentative alvorlighetsberegningene på gruppenivå. Basert på disse beregningene, ble psoriasisartritt klassifisert med middels alvorlighetsgrad når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling, og om man også sammenlikner med andre sykdommer med større tap av helse.

Effekt

Behandling med Otezla gir bedring av hovne og smertefulle ledd og bedrer livskvaliteten sammenliknet med behandling med placebo. Generelt gir Otezla dårligere klinisk respons ved psoriasisartritt enn behandling med biologiske betennelsesdempende legemidler.

Kostnadseffektivitet

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

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

Legemiddelverket mener at anslått ICER på mellom 550 000 og 600 000 NOK per QALY ligger høyere enn hva som regnes som kostnadseffektiv behandling, når man tar hensyn til både alvorlighetsberegningene og grad av usikkerhet i resultatene. En reduksjon i prisen for Otezla vil bedre kostnadseffektiviteten.

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

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

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

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

Pasientene

Voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt (PsA) som har hatt utilstrekkelig respons, eller som har vært intolerante ved tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Apremilast er indisert som monoterapi eller i kombinasjon med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Alvorlighet og prognosetap

PsA er en livslang residiverende tilstand. Alvorlighetsgraden varierer over tid og prognosen er avhengig av type PsA. Alvorlighetsberegninger på gruppenivå tilsier at PsA er en sykdom med middels alvorlighet når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling, og om en også sammenlikner med andre sykdommer med større helsetap. Tentative anslag viste at helsetapet for pasientene tilsvarte ca. 12 gode leveår, det vil si ca. 46 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Behandling

Ved milde plager er NSAIDs førstevalg. Sykdomsmodifiserende behandling med småmolekylære DMARDs (f.eks. metotreksat og sulfazalasin) startes dersom NSAIDs ikke gir sykdomskontroll. Lokale injeksjoner med glukokortikoider evt. systemiske glukokortikoider kan vurderes som tilleggsbehandling. Biologiske betennelsesdempende legemidler er aktuelle hos pasienter som har aktiv sykdom og som ikke har respondert på småmolekylære DMARDs.

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

Effekt

Apremilast har vist statistisk signifikant bedre effekt på andel pasienter med PsA som oppnår ACR20 (American College of Rheumatology, forbedringskriterier for leddgikt) og bedret helserelatert livskvalitet sammenliknet med placebo. Radiologisk evaluering av leddpåvirkning savnes. Mangel på aktive kontrollarmer i studiene gjør det vanskelig å plassere apremilast i behandlingsforløpet ved PsA både i forhold til småmolekylære DMARDs og i forhold til behandling med biologiske legemidler. Ved indirekte sammenlikninger har apremilast generelt vist dårligere klinisk respons enn biologiske legemidler ved PsA.

Sikkerhet

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

Relevans for norske forhold/overførbarhet

Pasientene i de kliniske fase 3 studiene antas å samsvare med aktuelle pasienter i klinisk praksis i forhold til sykdomsaktivitet og undergrupper av PsA, tidligere bruk av småmolekylære DMARDs og omfang av kombinasjonsbehandling med apremilast og småmolekylære DMARDs. I klinisk praksis vil det sannsynligvis være en større andel pasienter som tidligere er behandlet med biologiske legemidler.

Kostnadseffektivitet

Produsentens opprinnelige analyse

Celgene leverte en kostnadseffektivitetsanalyse der en behandlingslinje med apremilast før bruk av biologiske legemidler og senere støttebehandling/best supportive care (BSC) (apremilast → biologiske legemidler → BSC) sammenliknes med en behandlingslinje uten bruk av apremilast før biologiske legemidler og BSC (biologiske legemidler → BSC). Legemiddelverket vurderte at sekvensmodellen ikke er egnet som beslutningsgrunnlag, hovedsakelig fordi den ikke gjenspeiler hvordan apremilast vil bli brukt i klinisk praksis. Legemiddelverket valgte derfor å se bort fra den opprinnelige analysen.

Justert analyse/ Legemiddelverkets analyse

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

- *Scenario 1:* Pasienter med aktiv PsA som er intolerante eller ikke har respons på konvensjonelle DMARDs, hvor behandling med biologiske legemidler ikke er aktuelt. Apremilast sammenliknet med støttebehandling.
- *Scenario 2:* Pasienter med aktiv PsA som er behandlet med biologiske legemidler og som ikke har respons på eller er intolerante for biologiske legemidler. Apremilast sammenliknet med støttebehandling.
- I tillegg ble det sett på et *scenario 3:* En forenklet direkte sammenlikning av behandling med apremilast mot de mest aktuelle biologiske behandlingsoalternativene.

Basert på tilbakemeldinger fra kliniske eksperter og egne vurderinger ble det i tillegg gjort endringer i en del av forutsetningene for de helseøkonomiske analysene. De viktigste endringene var:

- Reduksjon tidshorisont fra 10 til 5 år
- Pris for apremilast basert på LIS anbudspriser for 2016
- Reduksjon i utvikling av sykdomsprogresjon (HAQ score) under støttebehandling
- Effekten av apremilast ble korrigert for placeboresponsen målt i kliniske studier.
- Reduksjon i ressursbruk/kostnader under støttebehandling
- Indirekte kostnader ved sykefravær ble utelatt

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

	Apremilast	Støttebehandling	Differanse
Totale kostnader	159 784	118 564	41 220
Totale QALYs	2,391	2,317	0,073
Merkostnad per vunnet QALY	560 000		

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

	Apremilast	Støttebehandling	Differanse
Totale kostnader	163 069	118 564	44 505
Totale QALYs	2,394	2,317	0,076
Merkostnad per vunnet QALY	580 000		

Det er svært høy usikkerhet i beregnet merkostnad per vunnet QALY. I de justerte analysene har Legemiddelverket har anslått en ICER på mellom 550 000 og 600 000 NOK per QALY når apremilast sammenliknes mot støttebehandling.

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

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

Resultat scenario 3: Apremilast sammenlignet med biologiske legemidler.

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

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk apremilast til behandling av PsA vil være om lag [REDACTED] NOK i det femte budsjettåret. Samlede budsjettkonsekvenser dersom apremilast også anbefales for bruk på indikasjonen psoriasis utgjør ca. [REDACTED] NOK i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING.....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG.....	4
LOGG.....	9
1 BAKGRUNN.....	10
1.1 PSORIASISARTRITT.....	10
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	10
1.3 BEHANDLING.....	11
1.3.1 <i>Behandling med apremilast (6)</i>	11
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger</i>	12
1.3.3 <i>Behandlingsalternativer</i>	13
1.3.4 <i>Pasientgrunnlag</i>	14
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	15
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	15
2.1.1 <i>Beskrivelse av primærstudier</i>	16
2.1.2 <i>Pågående studier</i>	20
2.2 SYSTEMATISKE OVERSIKTER, METAANALYSER, INDIREKTE SAMMENLIKNINGER.....	21
2.3 HELSERELATERT LIVSKVALITET.....	21
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	21
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO).....	21
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	22
3.2.1 <i>Primærstudier</i>	22
3.2.2 <i>Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger</i>	23
4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	23
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	23
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	24
4.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	25
4.1.3 <i>Intervensjon</i>	25
4.1.4 <i>Komparator (sammenliknende behandling)</i>	25
4.1.5 <i>Kostnader (input data)</i>	25
4.1.1 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)</i>	28
4.2 RESULTATER.....	30
4.2.1 <i>Kostnadseffektivitet</i>	30
4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	30
4.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	31
4.4.1 <i>Relevans av analysen mht bestilt PICO</i>	31
4.4.2 <i>Modellstruktur</i>	31
4.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	32
4.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	33
4.5 OPPSUMMERING.....	34
5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	34
5.1 NYE SCENARIOER MED JUSTERTE FORUTSETNINGER.....	34
5.2 RESULTATER JUSTERTE ANALYSER.....	36

5.3 KONKLUSJON	37
6 DISKUSJON	38
7 BUDSJETTKONSEKVENSER	39
VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	42
VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)	45
REFERANSER	46

LOGG

Bestilling:	ID-nr 2014_002: Apremilast (Otezla) ved psoriasisartritt	
Forslagstiller:	Celgene	
Legemiddelfirma:	Celgene	
Preparat:	Otezla	
Virkestoff:	Apremilast	
Indikasjon:	Psoriasisartritt : Otezla, alene eller i kombinasjon med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons eller som har vært intolerante ved tidligere DMARD-behandling	
ATC-nr:	L04A A32	
Prosess		
	Saksbehandlingstid: Saksbehandlingstid med fratrukket for tid brukt av MT-innehaveren for å besvare spørsmål:	233 dager 193 dager
	Rapport ferdigstilt:	28-01-2016
	Utredere:	Randi Krontveit Hilde Røshol Kristian Samdal
	Kliniske eksperter:	Clara Beate Gram Gjesdal Tore Kristian Kvien
	Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

1 BAKGRUNN

1.1 Psoriasisartritt

Psoriasisartritt (PsA) er en type kronisk spondyloartritt som forekommer hos 8 til 21 % av pasienter med psoriasis. PsA er den nest hyppigste leddgiktsykdommen i befolkningen etter leddgikt (revmatoid artritt, RA). Prevalensen i Norge er ikke fullstendig kartlagt, men ligger antagelig på omtrent 0,2 % av befolkningen. Omtrent 85 % av pasienter med PsA har samtidig aktiv psoriasis. PsA er karakterisert av inflammasjon i ledd og omliggende ligamenter og sener. Leddene i hender og vrist er oftest affisert, men også ledd i føtter, ankler, knær, hofter og skuldre kan affiseres og ofte asymmetrisk i motsetning til ved reumatoid artritt. Omtrent 95 % av pasientene har perifer leddmanifestasjon, men 20 til 50 % har samtidig affeksjon av ryggraden. Hudmanifestasjonen er karakterisert av rødt utslett med skjellende skorper. Mest typisk angripes ryggen og strekksidene på albuer og knær. Men utslettet kan finnes overalt på huden, inkludert hodebunn, negler, ører og kjønnsorganer. Utslettet kan forekomme i store, sammenhengende områder, som mindre flekker eller som små, spredte "knopper". De fleste har også kløe.

Det er flere undergrupper av PsA med ulike dominerende sykdomstegn

- Klassisk PsA med artritt i småledd, spesielt i ytterledd i hender og føtter.
- Asymmetrisk leddgikt som rammer få ledd, ofte småledd ("pølsefinger").
- Seronegativ, symmetrisk leddgikt som rammer flere enn 5 ledd og ligner reumatoid artritt.
- "Artritts mutilans" som er en sjelden, men svært deformerende og destruktiv leddgikt.
- "Ankyloserende spondylitt" (betennelse i ryggsøylen) med eller uten artritt i andre ledd.

Vanligvis opptrer PsA i alderen mellom 30 og 50 år, og forekomsten er likt fordelt mellom kvinner og menn. Sykdommen kan ha en gradvis utvikling over tid, men også raskt innsettende med rask progresjon forekommer.

Det antas at PsA er underdiagnostisert og at omtrent 50 % av pasienter med psoriasis har udiagnostisert PsA. PsA regnes som en autoimmun sykdom, og det antas at sykdommen skyldes både arvelige (genetiske), miljømessige og immunologiske faktorer (1, 2).

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Psoriasis artritt er en livslang residiverende tilstand. Alvorlighetsgraden varierer over tid. Prognosen er avhengig av type psoriasis artritt. Ved affeksjon av få ledd er forløpet ofte mildt. Ved affeksjon av mange ledd, og høy inflammasjonsaktivitet, kan det utvikles ledd-destruksjoner, feilstillinger, og betydelig påvirkning på funksjonsnivå og livskvalitet. Det er ikke nødvendigvis samsvar mellom alvorlighetsgraden av psoriasis og artritten. Forløpet er vanskelig å forutsi og prognosen vil avhenge av en rekke faktorer.

Alvorlighetsgraden av psoriasis artritt på gruppenivå, når man tar hensyn til dagens standardbehandling, er underbygget av følgende tentative/utprøvende anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden. Beregningen tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av

sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen). Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling.

For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå (3, 4). Beregningene av prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling er basert på den helseøkonomiske modellen innsendt av Celgene og presentert i tabell 1. Beregningene tar utgangspunkt i en pasientpopulasjon med gjennomsnittsalder på ca. 50 år, som har opplevd behandlingssvikt med, eller har kontraindikasjon mot biologiske legemidler. Standardbehandling er definert som støttebehandling (BSC). Tallene er usikre og må tolkes forsiktig.

Tabell 1: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	50,3
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	24,9
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	13,4
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	11,5
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	46%

Beregning av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 46 %. Sammenlignet med tilsvarende alvorlighetsberegninger for andre pasientgrupper¹, kan psoriasis artritt denne pasientgruppen klassifiseres som en sykdom med middels alvorlighetsgrad når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling.

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

1.3 Behandling

Klinisk manifestasjon av PsA er heterogen og valg av behandling avhenger av utbredelsen og alvorlighetsgraden av leddinflammasjonen. Det overordnede målet er reduksjon av inflammasjon og å vedlikeholde pasientenes funksjonsevne. PsA behandles primært med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), glukokortikoider eller småmolekylære DMARDs (metotreksat, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin) før eventuelle biologiske betennelsesdempende legemidler (adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab) vurderes. I tillegg til dette vil fysioterapi mm være aktuelt.

1.3.1 Behandling med apremilast (6)

Apremilast er indisert som monoterapi eller i kombinasjon med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons, eller som har vært intolerante ved tidligere DMARD-behandling.

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

Virkningsmekanisme

Apremilast er en oral, småmolekylær fosfodiesterase 4 (PDE4) -hemmer, som virker intracellulært ved å modulere et nettverk av proinflammatoriske og antiinflammatoriske mediatorer. PDE4 er en syklisk adenosinmonofosfat (cAMP)-spesifikk PDE og dominerende PDE i inflammatoriske celler. PDE4-hemming øker intracellulært cAMP-nivå, som igjen nedregulerer inflammatorisk respons ved å modulere uttrykk av TNF- α , IL-23, IL-17 og andre inflammatoriske cytokiner. Disse pro- og antiinflammatoriske mediatorene er involvert ved PsA og psoriasis.

Dosering og administrasjonsmåte

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

Behandling med Otezla skal innledes av spesialister med erfaring innen diagnostisering og behandling av psoriasis eller PsA.

Bivirkninger

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

1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger

Det er ikke utarbeidet generelle nasjonale retningslinjer for behandling av PsA, men det finnes en nasjonal faglig retningslinje for bruk av TNF- α hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologiske diagnoser som innebefatter PsA (7).

I norsk klinisk praksis følges anbefalingene fra EULAR (European League Against Rheumatism) i behandlingen av PsA (8). Overordnet er det en behandlingsalgoritme med fire faser bestående av NSAIDs, lokale glukokortikoidinjeksjoner, småmolekylære DMARDs, systemisk glukokortikoidbehandling og biologiske DMARDs. Siden klinisk manifestasjon er så heterogen, vil behandlingen individ tilpasses, avhengig av utbredelse og samtidig oppreden av hudsymptomer.

- Ved milde plager er NSAIDs førstevalg
- Sykdomsmodifiserende behandling med småmolekylære DMARDs startes dersom NSAIDs ikke gir sykdomskontroll
- Ved polyartikulær sykdom anbefales tidlig start av småmolekylære DMARDs
- Lokale injeksjoner med glukokortikoider kan vurderes som tilleggsbehandling, evt. systemiske glukokortikoider i lav dose

- Hos pasienter med perifer artritt og utilstrekkelig respons på småmolekylære DMARDS skal bruk av biologiske DMARDS vurderes

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

-Krav til sykdomsaktivitet: Telling av antall hovne og ømme ledd og bruk av sammensatt sykdomsaktivitetsskår, fortrinnsvis DAS28². Vanligvis skal pasienter ha moderat eller høy sykdomsaktivitet, dvs. DAS28 > 3,2.

-For spondyloartritt anbefales skåringer med BASDAI³ og evt. BASFI⁴. Ofte anbefales en BASDAI verdi på mer enn 40 (VAS format), men indikasjonen bør ofte også vurderes ut fra andre forhold (aktivitet ved MR undersøkelse, akutt fase reaktanter, perifere artritter og entesitter).

-For både perifere og aksiale artrittsykdommer bør man også benytte funksjonsskår (for eksempel HAQ⁵) samt måle smerte, tretthet og pasient- og leges totalvurdering av sykdomsaktivitet uttrykt på VAS-skala. Vurderingen skal også baseres på sykdommens utvikling (progresjon) og tilstedeværelse av prognostiske markører.

-Krav til tidligere gjennomført behandling: Det skal være forsøkt minst ett sykdomsmodifiserende legemiddel, fortrinnsvis metotreksat som skal være forsøkt i dose opp til 20 - 25 mg ukentlig per oralt eller i injeksjonsform så fremt det ikke foreligger kontraindikasjon.

Valg av biologisk legemiddel skal gjøres basert på LIS avtaler (9).

1.3.3 Behandlingsalternativer

Behandling med apremilast er iht. godkjent bruk avgrenset til voksne pasienter med aktiv PsA alene eller i kombinasjon med DMARDs, som ikke har respondert på eller er intolerante overfor annen systemisk DMARD behandling.

Studiene som ligger til grunn for godkjenning av apremilast er placebokontrollerte. Det er foreløpig ikke utført direkte sammenliknende studier av apremilast med annen aktiv behandling, hverken konvensjonell systemisk behandling (småmolekylære DMARDS) eller biologiske betennelsesdempende legemidler.

² DAS-28: The 28-Joint Disease Activity Score

³ BSDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

⁴ BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

⁵: HAQ Disability Index (HAQ-DI) som brukes som mål på funksjonshemming. Minimumsskåre er 0, maksimum 3. Lav skåre betyr god funksjonsevne

Upublisererte indirekte sammenlikninger viser at apremilast har lavere sannsynlighet for respons på bl.a ACR20⁶ enn de biologiske behandlingsalternativene (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksimab og ustekinumab).

Versus biologiske legemidler:

Plassering av apremilast i behandlingsforløpet ved PsA er foreløpig ikke avklart. Iht. til godkjent bruksområde som gir føringer mht. alvorlighetsgrad og tidligere behandling, kan apremilast havne på tilsvarende plass i behandlingsforløpet som biologiske betennelsesdempende legemidler. Grunnet moderat behandlingseffekt på mange kliniske utfallsmål, vil det ikke være aktuelt å bruke apremilast som en erstatning for biologiske legemidler. Kliniske eksperter vurderer at apremilast i hovedsak vil bli brukt hos pasienter som har kontraindikasjoner eller intoleranse for biologisk behandling eller behandlingssvikt på biologisk behandling. Dette støttes i nylig publiserte europeiske retningslinjer (8).

Pasientenes evt. preferanser for legemiddelform (tablett fremfor injeksjon/infusjon) og frykt for potensielle bivirkninger av biologiske legemidler, vil også kunne påvirke behandlingsvalget. Erfaringer fra kliniske eksperter er at slike forhold helt unntaksvis er årsak til at pasientene ikke starter behandling med biologiske legemidler. Ved PsA gis TNF-hemmere som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

En del av pasientene vil få apremilast i kombinasjon med småmolekylære DMARDS.

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

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

1.3.4 *Pasientgrunnlag*

Produsenten har anslått at om lag 600 pasienter (inkluderer både psoriasis og PsA), som av ulike årsaker ikke kan behandles med biologiske legemidler, er aktuelle for behandling med apremilast. Av disse antas det at ca. 400 pasienter vil ha PsA, se Kap 7.

⁶ ACR20: American College of Rheumatology, forbedringskriterier for leddgikt. Kriteriene er basert på prosentvis endring i hovne og ømme ledd, og i tre av fem andre kliniske utfall:
 ≥ 20% bedring i antall ømme ledd (TJC),
 ≥ 20% bedring i antall hovne ledd (SJC),
 Og ≥ 20% bedring i 3 av følgende 5 parametre: Smerte VAS, Pasientens globale, Legens globale, Fysisk funksjon (MHAQ), Akutfasereaktant (SR eller CRP)

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Hovedstudiene for vurdering av effekt og sikkerhet og godkjenning av legemidlet er tre multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier (PALACE 1-3). De inkluderte totalt 1493 pasienter med aktiv PsA (10-12).

I tillegg har produsenten utført indirekte sammenlikninger av apremilast og biologiske legemidler ved bruksområdet PSA vha. nettverksmetaanalyser. Analysene er basert på 17 RCT'er funnet ved systematiske litteratursøk etter studier med apremilast og ulike biologiske legemidler.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 2: Oversikt over kliniske studier

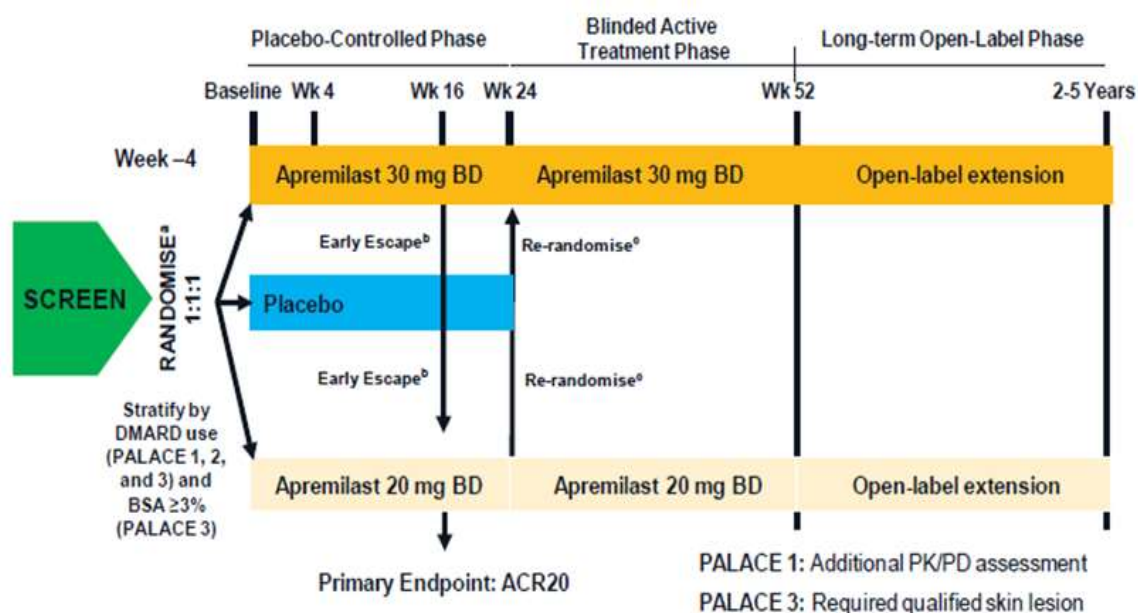
Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
PALACE 1	DMARD erfarne pasienter med aktiv PsA og liten effekt av DMARDs	Apremilast	Placebo
PALACE 2	DMARD erfarne pasienter med aktiv PsA og liten effekt av DMARDs	Apremilast	Placebo
PALACE 3	DMARD erfarne pasienter med aktiv PsA og samtidig psoriasis med liten effekt av DMARDs	Apremilast	Placebo
PALACE 4	DMARD naïve pasienter med aktiv PsA. Pågående	Apremilast	Placebo
CC-10004-PSA-006	Pasienter med aktiv PsA som er behandlingsnaïve for ikke biologiske DMARDs og TNF-hemmere. Pågående	Apremilast	Placebo
CC-10004-PSA-001	Pasienter med aktiv PsA. Samtidig behandling med metotreksat	Apremilast	Placebo

2.1.1 Beskrivelse av primærstudier

Sikkerhet og effekt av apremilast ble evaluert i 3 studier (studiene PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3) med tilsvarende design hos voksne pasienter med aktiv PsA (≥ 3 hovne ledd og ≥ 3 ømme ledd) til tross for tidligere behandling med småmolekylære eller biologiske DMARDs. De tre studiene inngår i PALACE fase 3 programmet og beskrives samlet.

Totalt 1493 pasienter ble randomisert og behandlet med placebo, 20 mg apremilast eller 30 mg apremilast gitt oralt to ganger daglig. Studiene er designet som randomiserte dobbelt-blindet placebokontrollerte med parallelle grupper. Primært utfallsmål var American College of Rheumatology criteria 20⁷ (ACR20) ved uke 16 som angir hvor stor andel av pasientene som oppnår en 20 % bedring i tilstanden. Figuren viser en skjematisk oversikt over studiedesignet.

Figur 1: Oversikt over studiedesign PALACE 1-3



^aAll doses were titrated in the first week (days 1-5).

^bPlacebo patients whose tender and swollen joint counts had not improved by at least 20% at week 16 were re-randomised to apremilast 20 mg or 30 mg BD.

^cAt week 24, all remaining placebo patients were re-randomised to apremilast 20 mg or 30 mg BD.

Pasientene i studiene hadde hatt diagnosen PsA i minst 6 måneder. Én kvalifiserende psoriasishudlesjon (minst 2 cm i diameter) var også påkrevd i PALACE 3. Apremilast ble brukt som monoterapi (34,8 %) eller i kombinasjon med stabile doser av småmolekylære DMARDs (65,2 %). Pasientene fikk apremilast i kombinasjon med én eller flere av følgende: metotreksat

⁷ ARC20: American College of Rheumatology, forbedringskriterier for leddgikt Kriteriene er basert på prosentvis endring i hovne og ømme ledd, og i tre av fem andre kliniske utfall:

≥ 20% bedring i antall ømme ledd (TJC)

≥ 20% bedring i antall hovne ledd (SJC)

Og ≥ 20% bedring i 3 av følgende 5 parametre: Smerte VAS, Pasientens globale, Legens globale, Fysisk funksjon (MHAQ), Akuttfasereaktant (SR eller CRP)

(MTX, ≤ 25 mg/uke, 54,5 %), sulfasalazin (SSZ, ≤ 2 g/døgn, 9,0 %) og leflunomid (LEF, ≤ 20 mg/døgn, 7,4 %). Samtidig behandling med biologiske DMARDs, inkludert TNF-blokkere, var ikke tillatt. Pasienter med hver av PsA-subtypene ble inkludert i de 3 studiene, inkludert symmetrisk polyartritt (62,0 %), asymmetrisk oligoartritt (26,9 %), distal interfalang (DIP) leddgikt (6,2 %), arthritis mutilans (2,7 %) og dominerende spondylitt (2,1 %). Pasienter med underliggende entesopati (63 %) eller underliggende daktylitt (42 %) ble inkludert. Totalt 76,4 % av pasientene var tidligere behandlet med kun småmolekylære DMARDs, og 22,4 % av pasientene var tidligere behandlet med biologiske DMARDs, inkludert 7,8 % som hadde hatt behandlingssvikt med en tidligere biologisk DMARD. Median varighet av PsA-sykdom var 5 år. Tabellen under viser oversikt over de tre PALACE studiene.

Tabell 3: Oversikt over PALACE studiene

	PALACE 1, 2, 3
Design	Fase 3, randomisert dobbelt-blindet Parallele grupper Re-randomisering av non-respondere ved uke 16
Pasientpopulasjon	Aktiv PsA Tidligere behandlet med DMARDs PALACE 3: med psoriasis N = 504 (PALACE 1), N = 488 (PALACE 2), N = 505 (PALACE 3)
Intervensjon	Randomisering 1:1:1 til følgende behandlinger - apremilast 20 mg x 2 - apremilast 30 mg x 2
Komparator	- placebo
Primære utfallsmål	ACR20 uke 16
Sekundære utfallsmål	HAQ-DI uke 16 Generelle ACR skår (20, 50, 70) ACR komponent skår (TJC, CJC, PGA, EGA, HAQ-DI, CRP, pasientvurdert smerte)

	Andre mål på sykdomsaktivitet (PASI-50 og 75, DAS28, EULAR respons, modifisert PsACR respons, daktylitt, MASES, BASDAI)
	Livskvalitet: bl.a. HAQ-DI, SF-36, EQ-5D,
	Bivirkninger

Randomiseringen var stratifisert på bl.a. baseline DMARD bruk.

Det primære endepunktet ACR20 ble registrert ved uke 16. Pasienter i placebogruppen uten respons ved uke 16 ble re-randomisert til hhv apremilast 20 mg x 2 eller apremilast 30 mg x 2 mens alle resterende pasienter i placebogruppen ble re-randomisert til de to doseringene av apremilast ved 24 uker. Studiene har en åpen forlengelse med oppfølging i 2 - 5 år. Pasientkarakteristika fra PALACE studiene er vist i tabell 4.

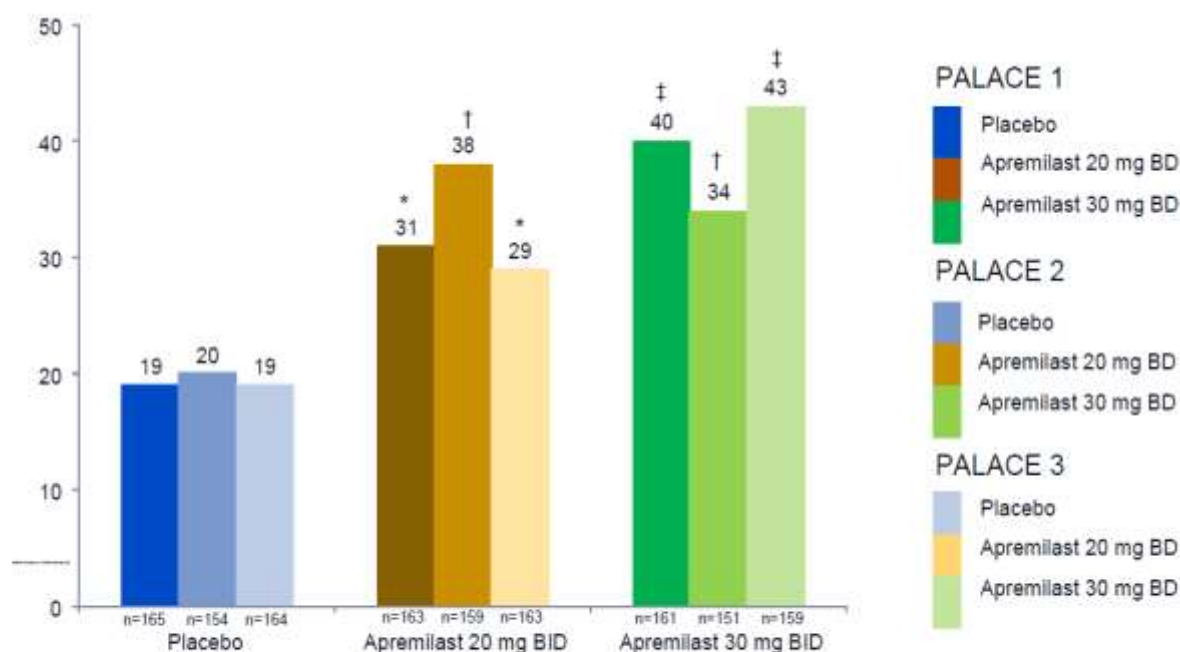
Tabell 4: Baseline pasientkarakteristika i behandlingsarmene i PALACE studiene

Pooled Data PALACE 1, 2 and 3	PLACEBO			APREMILAST 30MG BD		
	PAL 1 (n=168)	PAL 2 (n=159)	PAL 3 (n=169)	PAL 1 (n=168)	PAL 2 (n=162)	PAL 3 (n=167)
Age, mean, yrs	51.5	51.2	49.5	51.4	50.5	49.9
Female, %	47.6	53.5	53.8	54.8	58.6	52.7
White, %	91.1	95.6	93.5	90.5	96.9	97.6
BMI, mean, kg/m ²	31.1	29.5	29.5	30.6	29.2	29.2
PsA duration, mean, years	7.3	7.8	6.8	8.1	6.8	7.5
SJC (0-78), mean	12.8	9.2	11.1	12.8	10.3	11.6
TJC (0-78), mean	23.3	18.0	18.3	23.1	21.8	20.9
HAQ-DI (0-3), mean	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
PASI score (in patients ≥3 BSA), median	5.5	5.4	5.15	5.8	5.6	5.8
Prior use of DMARDs only, %	71.4	84.9	71.6	73.8	82.7	74.3
Prior use of biologics, %	24.4	14.5	28.4	24.4	14.2	25.7
Baseline DMARD use, %	65.5	71.1	59.8	63.1	69.8	60.5

Resultater effektmål

I uke 16 og 24 ble det sett bedring i perifere aktivitetskarakteristika ved PsA (f.eks. antall hovne ledd, antall smertefulle/ømme ledd, daktylitt og entesititt). Apremilast 20 og 30 mg to ganger daglig viste signifikant bedre ACR20 respons ved 16 uker sammenliknet med placebo i alle de tre PALACE studiene som angitt i figur 2. Andelen som oppnådde ACR20 var også signifikant bedre enn placebo i relevante undergrupper og uavhengig av tidligere behandling og baseline pasientkarakteristika.

Figur 2: Andelen pasienter som oppnådde ACR20 på uke 16 i PALACE 1, 2 og 3



Per-protocol population, NRI. Per-protocol population includes all randomised patients who received ≥1 dose of study medication and had 1 post-treatment ACR evaluation and no critical protocol violations.

*p<0.05; †p<0.005; ‡p<0.0001 vs. placebo

BD=twice daily, NRI=non-responder imputation; ACR20=20% improvement per the American College of Rheumatology

Cutolo M et al. Poster presented at ACR/ARHP Annual Meeting, October 26-30, 2013, San Diego, CA [Abstract #317]

Apremilast 30 mg x 2 gav statistisk signifikant bedre fysisk funksjon, vurdert ved endring fra baseline av funksjonshemmingsindeksen i spørreskjemaet Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI)⁸, sammenlignet med placebo i uke 16 i PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 og i studiene vurdert samlet. Resultat sammenliknet med placebo ved uke 16 i PALACE 1 er vist i figur 3.

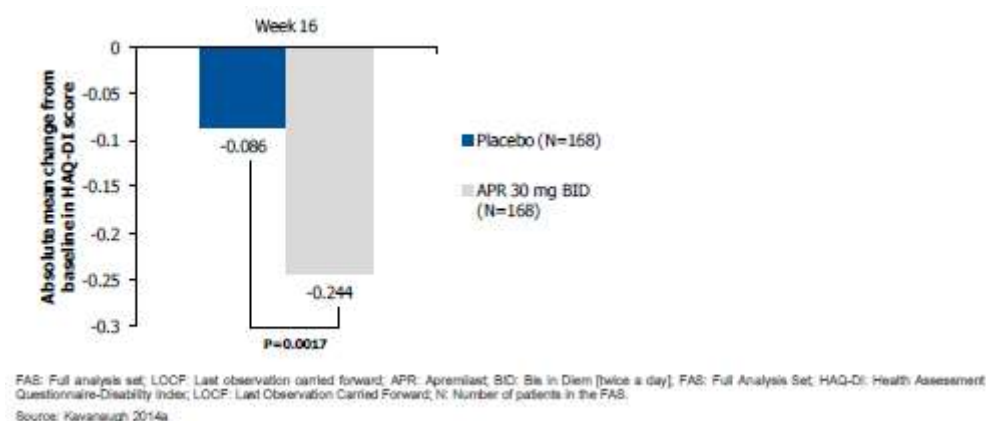
Sammenslåtte data fra alle de tre PALACE studiene viste tilsvarende statistisk signifikant bedring i HAQ-DI (p<0,0001). Denne effekten vedvarte til 52 uker. Alle tre PALACE studiene viste signifikant reduksjon i DAS 28-CRP⁹ ved uke 24. Sammenslåtte data fra alle PALACE studiene viste signifikant reduksjon i MASES¹⁰ og daktylitt score ved uke 24.

⁸ HAQ Disability Index (HAQ-DI) som brukes som mål på funksjonshemming. Minimumsskåre er 0, maksimum 3. Lav skåre betyr god funksjonsevne

⁹ DAS-28: "The 28-Joint Disease Activity Score"

¹⁰ MASES: "Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score"

Figur 3: HAQ score apremilast vs placebo ved uke 16



Det var ingen radiografisk evaluering hos pasienter med PsA, men tilgjengelige kliniske (og ikke kliniske) data hos pasienter med revmatoid artritt gir ingen indikasjon på uventede skadelige effekter på brusk, ben eller ledd ved behandling med apremilast.

Langtidseffekten av apremilast i PALACE studiene ble vurdert ved uke 52. Effekten målt som ACR20, ACR50, ACR70, ACR komponent skåre, DAS28-CRP, HAQ-DI, entesitt og daktylitt skår vedvarte til uke 52 for de pasientene som fikk apremilast 30 mg innledningsvis. Det ble observert vedvarende effekt også på livskvalitet (SF-36v2 PF og PCS).

Pasientene i PALACE programmet blir fulgt opp i fem år, og resultater fra PALACE 1 viser at effektene som ble observert ved uke 16, 24 og 52 vedvarte til uke 104.

Resultater bivirkninger

Sammenslått data fra PALACE 1, 2 og 3 viste at apremilast 30 mg hadde en gunstig sikkerhetsprofil. De vanligste bivirkningene oppsto tidlig i behandlingen og var forbigående. Andelen pasienter som opplevde minst én bivirkning i perioden til uke 16 var 54 % i apremilastgruppen og 44,2 % i placebogruppen. Vanligst rapporterte bivirkninger for apremilast 30 mg i denne perioden var diaré (13,9 %), kvalme (11,7 %) og hodepine (2,8 %). Dette var sammenliknbart med vanligste bivirkninger i placebogruppen (kvalme (4,4 %), hodepine (4 %), diaré (2,8 %), hypertensjon (2,8 %)). En høy andel av bivirkningene var milde (28,2 %) eller moderate (26,2 %). Det var få alvorlige bivirkninger (3,6 %).

2.1.2 Pågående studier

Det pågår tre dobbelt blindede randomiserte placebokontrollerte studier for å undersøke effekten av apremilast hos pasienter med aktiv PsA som er naive for DMARDs (PALACE 4) (13), TNF hemmere eller småmolekylære DMARDs (CC-10004-PSA-006) og med samtidig bruk av metotreksat (CC-10004-PSA-001).

2.2 Systematiske oversikter, metaanalyser, indirekte sammenlikninger

Produsent har gjennomført systematiske litteratursøk og nettverks metaanalyser (NMA) med indirekte sammenlikning av apremilast versus adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, infliximab og ustekinumab. Resultatet av metaanalysen benyttes i en indirekte justert sammenlikning (Bucher metode) for å estimere relativ effekt og sikkerhet av apremilast versus biologiske legemidler (upublisert analyse). Analysene omfatter totalt 17 RCT'er. Ingen av de studiene inkluderte direkte sammenlikning av apremilast versus biologisk behandling. Følgende utfall ble undersøkt: ACR20, ACR50 og ACR70, PASI respons (50, 75, 90), PsACR respons og endring i HAQ-DI respons.

Resultatene viser at apremilast har signifikant bedre effekt enn placebo for alle utfall, men dårligere effekt enn de biologiske legemidlene. Subgruppeanalyse av de pasientene som var naive med hensyn på biologiske legemidler viste tilsvarende resultater.

2.3 Helsereelatert livskvalitet

Helsereelatert livskvalitet ble målt ved hjelp av generiske instrumenter (SF-36) i PALACE 1-3 før studiestart og ved uke 16. Livskvalitet målt som SF-36 v2¹¹ ved uke 16 viste signifikant forbedring i delen som omfatter fysisk funksjonsevne hos pasienter behandlet med apremilast sammenliknet med placebo.

3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for norske forhold (PICO)¹²

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Pasientene i PALACE programmet antas å samsvare med aktuelle pasienter i klinisk praksis i forhold til sykdomsaktivitet og undergrupper av PsA, tidligere bruk av småmolekylære DMARDs og omfang av kombinasjonsbehandling av apremilast og småmolekylære DMARDs. I klinisk praksis vil det sannsynligvis være en større andel pasienter som allerede er behandlet med biologiske legemidler.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Anbefalt dose apremilast i godkjent preparatomtale er 30 mg to ganger daglig. Denne dosen er også brukt i den placebokontrollerte fasen av studiene. Det antas at dosering i klinisk praksis vil bli iht. godkjent preparatomtale.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Hovedstudiene er placebokontrollerte. Samtidig behandling med småmolekylære DMARDs i begge behandlingsarmer var imidlertid tillatt (ca. 65% av pasientene i begge armer). Mangel på

¹¹ SF-35v2: Short Form Health Survey version 2

¹² Patients, Intervention, Comparator, Outcome

aktive kontrollarmer i studiene gjør det vanskelig å plassere apremilast i behandlingsforløpet både i forhold til småmolekylære DMARDS og i forhold til biologiske legemidler. Godkjent bruksområde begrenser imidlertid bruk av apremilast til pasienter som ikke har respondert på eller er intolerante overfor DMARDS.

Overførbarheten av placebointervensjonen i studiene til et regime med kun støttebehandling i klinisk praksis diskuteres under helseøkonomisk analyse der sammenlikningsalternativet til apremilast er støttebehandling/Best Supportive Care (kap. 5.1 og 6).

Utfallsmål (O)

Det primære utfallsmålet ACR20 er mye brukt i kliniske studier både som primært og sekundært endepunkt. Valg av endepunkt er i samsvar med europeiske retningslinjer for klinisk utprøving av legemidler for PsA. ACR20/50/70 respons kriteriene ble opprinnelig utviklet for revmatoid artritt. Analyser for ACR50 og ACR70 inkluderer de samme kriteriene som for ACR20 men med bruk av en høyere prosentandel for forbedring (50% og 70% istedet for 20%). Hvilken respons som skal velges for å demonstrere en klinisk mengingsfull effekt er omdiskutert, men iht EMA er det rimelig å velge ACR20 som primært effektmål og ACR50/70 som sekundære effektmål (14). ACR20 benyttes i liten grad i norsk klinisk praksis.

HAQ-DI benyttes som mål på funksjonshemming i de kliniske studiene. Denne indeksen benyttes også i klinisk praksis.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

3.2.1 Primærstudier

Det ble brukt sentral, skjult randomiseringsprosedyre. Behandlingsarmene i studiene var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer. Det var ingen uventet ubalanse i andelen pasienter som stoppet studiemedisinen i de ulike behandlingsarmene. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål for å vurdere effekt i studiene. Studiene var placebokontrollerte kun under induksjonsfasen på 16 uker, men de var blindet frem til uke 52. Dette designet gir noe større usikkerhet i effektdataene fra uke 16 til 52. Inklusjon av en aktiv behandlingsarm i tillegg til placebo hadde vært fordelaktig.

Studiene inkluderte ikke radiologisk evaluering av leddpåvirkning. Mål for funksjonsutvikling er kun basert på HAQ-DI. Forbedringen i score (-0,13) ved uke 16 er statistisk signifikant men det er usikkert om endringen er klinisk betydningsfull. «Minimum klinisk betydningsfull forskjell» i HAQ-DI score er foreløpig ikke etablert for områder PsA (15).

Begge endepunkter er i stor grad pasientrapporterte og subjektive og det foreligger relativt høye responsrater i placebogruppen både for ACR og HAQ-DI. Dette bidrar til at størrelsen på effektforskjellene målt i studiene er usikre.

Oppsummert har apremilast vist statistisk signifikant bedre effekt på andel pasienter med PsA som oppnår ACR20 og bedret helse relatert livskvalitet sammenliknet med placebo. Radiologisk evaluering av leddpåvirkning savnes. Mangel på aktive kontrollarmer i studiene gjør det vanskelig

å plassere apremilast i behandlingsforløpet ved PsA både i forhold til tradisjonell systemisk behandling og i forhold til behandling med biologiske legemidler.

3.2.2 Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger

NMA er vurdert etter ISPOR guidelines med noe tillegg fra annen litteratur. NMA vurderes etter relevans og troverdighet. Evidensgrunnlaget er tilfredsstillende, men det er vesentlige mangler i analysen og rapporteringen som gjør at analysen ikke tilfredsstiller kravene til troverdighet. Dermed kan det ikke vurderes om dette er godt nok grunnlag som input i en helseøkonomisk modell. NMA er imidlertid ikke så relevant for denne metodevurderingen siden apremilast i metaanalysen sammenlignes med biologiske legemidler.

4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

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

4.1 Modell, metode og forutsetninger

Den helseøkonomiske modellen er en Markov modell som følger en kohort av pasienter med aktiv PsA gjennom sekvenser med forskjellige behandlingsalternativer. Til hver behandlingssekvens i modellen, beregnes det ressursbruk og helseeffekter relatert til behandlingen.

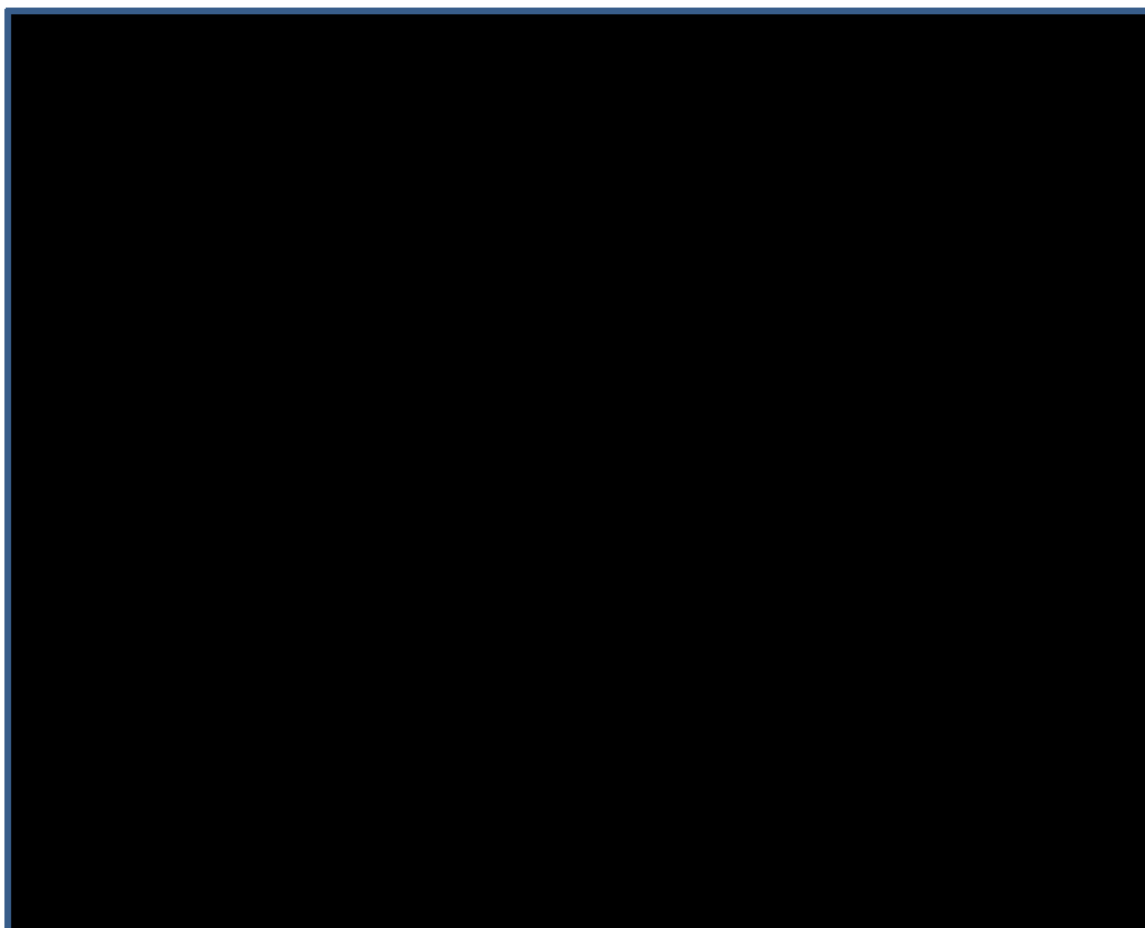
Behandlingssekvensene består av en induksjonsfase (10-16 uker) og en «kontinuerlig bruk» fase. Etter induksjonsfasen kan pasientene gå over i helsestadiet respons/kontinuerlig bruk, eller til neste behandlingssekvens (ikke-respons), eller død. Behandlingsrespons i modellen er definert som ACR20, og er i tillegg kategorisert etter PASI -75 respons. Pasienter som ikke har respons på ulike biologiske legemidler ender i BSC og vil forbli i dette stadiet (eller død) for resten av tidsperioden. Modellen opererer med sykluslengder på 28 dager, og kostnader og helseeffekter aggregeres for hver syklus i et tidsperspektiv på 10 år. Overgangssannsynlighetene mellom behandlingssekvensene er basert på responsrater fra kliniske studier og dødelighetstabeller.

Den helseøkonomiske analysen er en cost-utility analyse (CUA), der helsenytt er målt i kvalitetsjusterte leveår (QALY). Det er antatt behandlingsavhengige QALY-vekter basert på HAQ score og PASI respons. Både kostnader og helsenytt er diskontert med en diskonteringsrate på 4 % per år. Behandlingssekvensene og modellstrukturen som er brukt i hovedanalysen er vist i figur 4 og 5. Det er mulig å gjøre endringer i de fleste forutsetninger og input parametere i modellen.

Figur 4: Behandlingssekvenser

Psoriatic arthritis:

Figur 5: Skjematisk fremstilling av modellstruktur

**4.1.1 Analyseperspektiv**

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv der merverdiavgifter er utelatt. Man kan velge å gjøre analysen fra to kostnadsperspektiver, der indirekte kostnader i form av produktivitetstap ved sykefravær kan inkluderes eller utelates. Tidsperspektivet i hovedanalysen er 10 år¹³.

¹³ Kan endres i scenarioanalyser fra 1 år til 40 år.

4.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasientpopulasjonen i hovedanalysen er basert på studiepopulasjonene i PALACE 1-3. Pasientkarakteristika (gjennomsnitt) fra studiene er vist i tabellen under.

Tabell 5: Pasientkarakteristika fra PALACE 1 -3

Alder	50,3 år
Vekt	85,7 kg
PASI	
HAQ-score	

4.1.3 Intervensjon

Intervensjonen er en behandlingssekvens der apremilast brukes før biologiske legemidler og senere støttebehandling/BSC (figur 5). Anbefalt dosering med apremilast og de biologiske legemidlene er basert på preparatomtaler og LIS-anbefalinger for pasientadministrerte legemidler.

4.1.4 Komparator (sammenliknende behandling)

Komparator i analysen er en behandlingssekvens uten bruk av apremilast før biologiske legemidler og BSC, som vist i figur 5.

4.1.5 Kostnader (input data)

Direkte kostnader:

Direkte kostnader som inngår i modellen er relatert til pris på legemidler, kostnader ved administrasjon av legemidler, forbruk av helsetjenester, kostnader ved oppfølging av pasienter og kostnader relatert til BSC.

Legemiddelkostnader

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

For de biologiske legemidlene er beregningen av legemiddelkostnader basert på LIS-priser for 2015 (eks mva). Anbefalte doseringer er basert på preparatomtalene. Årlige legemiddelkostnader¹⁴ er vist i tabell 6.

Tabell 6: Årlige legemiddelkostnader (NOK)

Virkestoff	Første år	Påfølgende år	Administrasjons form
Apremilast	88 521	88 642	Oral
Infliksimab (Remsima)	46 434	38 695	Infusjon
Golimumab	66 455	65 201	Injeksjon
Certolizumab pegol	75 916	65 794	Injeksjon
Etanercept	94 820	94 820	Injeksjon
Ustekinumab	100 010	81 258	Injeksjon
Adalimumab	104 993	104 993	Injeksjon

¹⁴ Basert på 13 sykluser (364 dager) i den helseøkonomiske modellen.

Administrasjonskostnader

Administrasjonskostnadene er relatert til infusjon og injeksjon av biologiske legemidler. Infusjonskostnadene er hentet fra LIS og satt til 1250 kr per infusjon. Subkutan injeksjon antas å bli gjort hjemme, av pasientene selv. Kostnadene ved injeksjon er derfor relatert til veiledning første gang pasientene får injeksjon med et nytt legemiddel. Veiledningen er antatt å bli gjort på sykehus av sykepleiere, og å vare i 30 min. Administrasjonskostnadene ved injeksjon er estimert til 198 kr pr veiledning.

Kostnader ved forbruk av helsetjenester

Forbruk av helsetjenester er relatert til legekonsultasjoner. Basert på uttalelser fra kliniske eksperter er det antatt at pasienter som får apremilast og biologiske legemidler har 2 konsultasjoner hos revmatolog under induksjonsfasen og deretter 2 konsultasjoner per år. Kostnad per konsultasjon hos spesialist er basert normaltarriffen til den Norske legeforening (16) og beregnet til 1414 kr. Kostnader relatert til sykehusinnleggelse er utelatt fra modellen, da det er antatt at PSA påvirker sykehusinnleggelse i liten grad.

Kostnader ved oppfølging av pasienter

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

Kostnader relatert til støttebehandling/best supportive care (BSC)

Pasienter som ikke responderer på annen behandling får i modellen BSC bestående av forskjellige legemidler, behandling og oppfølging hos revmatolog, rehabilitering og fysioterapi. Ressursbruk med tilhørende enhetskostnader relatert til BSC er vist i henholdsvis tabell 7 og tabell 8. Antagelser om ressursbruk og behandling er basert på uttalelser fra kliniske eksperter og preparatomtaler.

Tabell 7: Antatt ressursbruk under støttebehandling

Treatment	Proportion of patients (%)	Frequency	Source
Pharmaceutical treatment			
Infliximab*	50%	5 mg/kg every 8 weeks	SPC
Depo-Medrol	60%	Four joint injections annually (4ml each injection)	Clinical expert
Tramadol	60%	100mg/day	SPC
Paracetamol	100%	4g/day	SPC
Ibuprofen	100%	3200mg/day	SPC
Other resources			
Rheumatologist visit (follow-up)	100%	4 follow up visit per year	Clinical expert
Rheumatologist visit (joint injections)	60%	4 visits per year for joint injections	Clinical expert
Rehabilitation stay	50%	Once annually (21 days)	Clinical expert
Laboratory tests for infliximab**	50%	2 HFP, 2 ESR, 2 CBC, 2 U&E, 2 Nurse visit	Clinical expert
Physiotherapist visit	80%	2-4 times per month (it is assumed 36 times annually)	Clinical expert

Tabell 8: Enhetspriser

Treatment	Pack size	Cost per pack (NOK)	Source
Infliximab ¹	100mg x 3	NOK 3572	LIS 2015
Tramadol ¹	100mg x 100 tablets	NOK 165	NoMA 2014
Depo-Medrol ¹	40mg per ml, 1 ml	NOK 49	NoMA 2014
Paracetamol ¹	1000mg x 100 tablets	NOK 62	NoMA 2014
Ibuprofen ¹	600mg x 100tab	NOK 76	NoMA 2014
Other resources		Cost (NOK)	Source
Rheumatologist visit		NOK 1414	Norwegian Physician Association 2015
Laboratory tests for infliximab		NOK 72	Norwegian Physician Association 2015
Physiotherapist visit		NOK 788	Norwegian Directorate of Health 2015
Rehabilitation stay		NOK 45 917	Kvamme 2012

Basert på disse antagelsene er kostnadene forbundet med BSC beregnet å utgjøre 6292 kr per syklus, tilsvarende ca. 75 500 kr per år.

Indirekte kostnader

Den helseøkonomiske analysen kan gjøres både med og uten indirekte kostnader i form av produktivitetstap ved sykefravær.

Sykefraværet er begrenset til å gjelde pasienter som ikke får respons på behandling og pasienter i BSC. Antall sykefraværsdager relatert til PSA for disse pasientene er antatt å være 179 av 240 arbeidsdager per år, basert på en studie av Kvamme et al (17). De indirekte kostnadene ved sykefravær er beregnet å utgjøre 2 870 kr per dag. Beregningene er basert på statistikk fra SSB om gjennomsnittlig månedslønn, oppjustert med arbeidskraftkostnader (40 % påslag), og en antagelse om 20 arbeidsdager per måned.

4.1.1 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effekt:

Klinisk effekt i modellen er basert på sannsynlighet for å oppnå ACR20 og PASI 75. Effekten av de ulike behandlingsalternativene etter ACR20 respons er beregnet i en upublisert nettverks metaanalyse, som vist i tabell 9.

Tabell 9: ACR20 respons

Treatment	ACR20 response rates	Source
Apremilast		
Adalimumab		
Etanercept		
Infliximab		
Golimumab		
Ustekinumab		
Certolizumab pegol		

For ikke-respondere antas ingen effekt mht. ACR20 eller på PASI 75. Når pasientene stopper behandling med apremilast eller biologiske legemidler klassifiseres de som ikke-respondere/støttebehandling. For pasienter på støttebehandling/BSC antas en gradvis funksjonsreduksjon tilsvarende en økning HAQ score på 3 (maksimalverdi).

I modellen antas det avtagende klinisk effekt av biologiske legemidler for pasienter som tidligere har fått biologiske legemidler og opplevd behandlingssvikt. For påfølgende behandlingssekvenser med biologiske legemidler er det antatt en reduksjon i ACR20 respons basert på publiserte studier (18-21). Det er ikke antatt avtagende klinisk effekt for pasienter som har hatt behandlingssvikt med apremilast.

4.2 Resultater

Resultatene av hovedanalysen til Celgene er presentert både med og uten indirekte kostnader relatert til sykefravær. Resultater forbundet med vunne leveår (LYG) er utelatt, da resultatene fra modellen viser minimal forskjell i LYG mellom behandlingsalternativene.

4.2.1 Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektiviteten av en behandlingssekvens med apremilast før biologiske legemidler og BSC sammenlignet med en behandlingssekvens uten apremilast før biologiske legemidler og BSC er vist i tabell 11 og 12 henholdsvis med og uten indirekte kostnader. Kostnadseffektiviteten er presentert som inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER), avrundet til nærmeste 10 000.

Tabell 11: Kostnad per vunne QALY - uten indirekte kostnader

	Apremilast → bDMARD → BSC	bDMARD → BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	703 691	685 777	17 914
Totale QALYs	5,00	4,94	0,06
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	310 000		

Tabell 12: Kostnad per vunne QALY med indirekte kostnader

	Apremilast → bDMARD → BSC	bDMARD → BSC	Differanse
Direkte kostnader	703 691	685 777	17 914
Indirekte kostnader	161 844	186 168	-24 324
Totale kostnader	865 945	71 945	-6 410
Totale QALYs	5,00	4,94	0,06
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	Dominant*		

*Behandlingssekvensen med apremilast er billigere og mer effektiv enn behandlingssekvensen uten apremilast

4.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Det er utført enveissensitivitetsanalyser og scenarionalyser. Nyttevektene som inngår i modellen ble ikke undersøkt i sensitivitetsanalysene, og det er vanskelig å tolke hvordan endringer i disse vil påvirke resultatene. Prisen for apremilast var heller ikke inkludert i sensitivitetsanalysene, men har naturligvis stor betydning for resultatene. Det ble ikke utført probabilistiske sensitivitetsanalyser.

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

- Endring i forutsetninger for HAQ-slope (sykdomsforløp hos ikke-respondere). HAQ-slope er stigningsgraden til den koeffisienten som er anvendt for HAQ. Koeffisientene er estimert fra Rodgers et al og stigningsgraden kommer fra Celgenes analyser (se kap. 4.1.5).
- Endring i HAQ score hos respondere og ikke-respondere
- Ressursbruk/kostnader i støttebehandling/BSC

- Oppnådd ACR20 for ulike behandlingsalternativ

Endringer i HAQ-slope påvirket resultatene i størst grad. Endringer i forutsetningene for denne parameteren ga et intervall for ICER fra ca. 160 000 kr per QALY til ca. 3,6 mill. kr per QALY når indirekte kostnader var utelatt. Dette tilsier at resultatet av analysen i stor grad er avhengig av denne ene parameteren.

Scenarioanalyser viste at endringer av rekkefølgen på biologiske legemidler i behandlingssekvensene hadde stor innvirkning på resultatene, spesielt dersom man inkluderte infliksimab.

Tidsperspektivet har avgjørende betydning for resultatene. Dersom man endret tidsperspektivet i analysene fra 10 til 5 år, endret resultatene seg fra at behandling med apremilast før bruk av biologiske legemidler var dominant (billigere og mer effektiv) i forhold til komparator, til at behandling med apremilast før bruk av biologiske legemidler var dominert (dyrere og mindre effektiv) av komparator. Scenarier med og uten indirekte kostnader i form av produktivitetstap ved sykefravær påvirket også resultatene i stor grad.

4.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

4.4.1 *Relevans av analysen mht bestilt PICO*

Pasientpopulasjonen i modellen er basert på studiepopulasjonene i PALACE 1 -3 og er i samsvar med godkjent bruksområde.

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

4.4.2 *Modellstruktur*

Resultatene av modellen er meget følsomme for hvilke biologiske legemidler som inngår i sekvensene og i hvilken rekkefølge de benyttes. Behandlingssekvensene er basert på LIS anbefalingene kun for pasientadministrerte biologiske legemidler, ikke infusjonspreparatene. I tillegg er det stor usikkerhet i de relative effektforskjellene fra den underliggende nettverksmetaanalysen, som nevnt i Kap. 3.2.2. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket at resultatene fra hovedanalysen er lite troverdige. De oppfattes som tilfeldige og lite robuste, og det er også usikkert hvordan de kan brukes i beslutningssammenheng fordi den modellerte behandlingssekvensen ikke gjenspeiler den mest aktuelle bruken av apremilast i klinisk praksis.

Prinsippet for oppnådd helsegevinst i sekvensmodellen er at apremilast utsetter oppstart av biologiske legemidler, og at tillegget av et ekstra behandlingsalternativ, apremilast, totalt gir lengre tid på aktiv behandling med legemidler (5 vs. 4 alternativer) før pasientene går over på kun

støttebehandling/BSC. Helsegevinsten i modellen oppnås ved at apremilast reduserer tid i støttebehandling/BSC. I alle stadier der apremilast sammenliknes direkte med biologiske legemidler har imidlertid pasientene et helsetap under behandling med apremilast grunnet dårligere klinisk respons.

På bakgrunn av dette, samt tilbakemeldinger fra kliniske eksperter som nevnt i 4.4.1, har Legemiddelverket valgt å se bort fra sekvensmodellen. I oppdaterte analyser ble derfor apremilast sammenlignet direkte mot henholdsvis biologiske legemidler og mot støttebehandling.

Nye analyser basert på en forenklet modell er omtalt under Kap 5.

4.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Effekt

Datainput for apremilast er i samsvar med sammenslåtte resultater fra de tre hovedstudiene (PALACE 1-3). Det er imidlertid stor usikkerhet knyttet til effektdata for de biologiske legemidlene og effektforskjellen som er lagt inn for apremilast vs. biologiske legemidler fordi data er basert på indirekte sammenlikninger og metaanalyser med metodologiske svakheter (Vedlegg 1)

Mål for funksjonsutvikling er basert på HAQ-DI. Forbedringen i HAQ score fra studiene med apremilast er statistisk signifikant men ikke nødvendigvis klinisk betydningsfull. I modellen antas at for respondere på apremilast og biologiske legemidler opprettholdes endringen i HAQ score over hele modellens tidshorisont.

Det antas at pasientene ikke har noen effekt av støttebehandling (ACR20, PASI 75 eller HAQ) Når pasientene stopper aktiv behandling og kun mottar støttebehandling antas en gradvis funksjonsreduksjon med en økning til maksverdi i HAQ score.

Det er stor usikkerhet knyttet til antagelsene for utviklingen av HAQ score både under behandling med apremilast og hos de som ikke responderer og mottar støttebehandling/BSC. Betydning av ulike antagelser for HAQ score under støttebehandling er belyst i sensitivitetsanalyser og er nærmere beskrevet under Kap 5.

Helsenytt

Verdier for helsenytt er basert på mapping av HAQ-DI og PASI score fra kliniske studier til EQ-5D. Mapping algoritmen som benyttes er hentet fra studier med biologiske legemidler. Det er usikkert om dette kan overføres til behandling med apremilast. Mapping er i seg selv en kilde til usikkerhet, og er et dårligere alternativ enn å måle nytteverdier direkte. Det finnes data på EQ-5D fra de kliniske studiene, men de er fra et begrenset tidsrom (induksjonsfasen).

I regresjonsmodellen som er brukt for å beregne nyttevektene er det HAQ score som påvirker resultatene mest. Det er ikke mulig å endre nyttevekter i modellversjonen som Legemiddelverket har tilgang til, og det er derfor vanskelig å tolke hvordan endringer vil påvirke resultatene. Når det

samtidig er stor usikkerhet knyttet til nyttevektene, representerer dette en vesentlig svakhet i modellen/analysen.

Tidshorizonten i analysen har stor betydning for resultatet. I hovedanalysen er tidshorizonten 10 år. Observasjonsdata er korte, det er vist moderat klinisk effekt i studiene og effekt på ledd-destruksjoner er ukjent. Behandlingsvarigheten med legemidler er generelt kort innenfor terapiområdet og det kan forventes at nye behandlingsalternativer introduseres. Dette bidrar til at ekstrapolering over en lengre tidsperiode blir svært usikker. I justerte analyser er derfor tidshorizonten redusert til 5 år.

4.4.4 *Kostnadsdata*

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

Når det gjelder kostnader ved BSC er forutsetningene for beregningene vist i tabell 6 og 7. Legemiddelverket er særlig skeptiske til antagelsen om at det kun er pasienter i BSC som vil ha behov for fysioterapi og rehabilitering. Pasienter som får aktiv behandling med apremilast eller biologiske legemidler vil også ha behov for slik behandling iht. tilbakemeldinger fra kliniske eksperter. Kostnadene i BSC kan derfor være betydelig overestimert i forhold til aktiv behandling. Det er ikke dokumentert hvorvidt bruk av apremilast kan redusere behovet for andre helsetjenester. Usikkerheten ved kostnader relatert til BSC er derfor meget stor.

Når det gjelder indirekte kostnader ved sykefravær er disse beregnet på bakgrunn av en studie som har kartlagt kostnader ved bl.a. sykefravær for pasienter som begynte behandling med biologiske legemidler. Celgene beregnet at produktivitetstapet utgjorde 179 av 240 arbeidsdager per år og at sykefraværet kun var relatert til pasienter som ikke responderte på behandling og for pasienter i BSC. Legemiddelverket mener denne antagelsen er urimelig, da studien som tallene bygger på inkluderte pasienter som fikk biologiske legemidler over en tidsperiode på 2 år. Dette må antas som at de har respondert på behandling og at sykefraværet også er relevant for disse pasientene. Antagelsen om at pasienter går fra 0 sykefraværsdager i året ved ACR20 respons til 179 sykefraværsdager ved ikke-respons eller under BSC synes derfor ikke å være troverdig. Det er ikke dokumentert at sykefravær kan reduseres ved bruk av apremilast. Inklusjon av indirekte kostnader medfører at totalkostnadene i BSC blir kraftig overestimert i forhold til de andre behandlingalternativene.

Generelt er Legemiddelverket skeptisk til de store forskjellene i ressursbruk basert på oppnådd ACR20 respons i modellen. Dette fordi vi er usikre på om den kliniske forskjellen mellom oppnådd respons (ACR20) og ikke-respons er så stor at den forsvarer den antatt økte ressursbruken.

4.5 Oppsummering

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

5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREKNINGER

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

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

5.1 Nye scenarioer med justerte forutsetninger

Nye analyser ble basert på en forenklet modell uten behandlingssekvenser, der apremilast ble direkte sammenlignet mot støttebehandling og biologiske legemidler. Basert på oppdaterte analyser innsendt av Celgene, tilbakemeldinger fra kliniske eksperter, samt egne vurderinger ble det gjort endringer i forutsetningene for de helseøkonomiske analysene. Forutsetninger som ble endret fra hovedanalysen, og som ligger til grunn i Legemiddelverket sine analyser er vist i tabell 13. Øvrige parametere i modellen er uendret.

Tabell 13: Forutsetninger i Legemiddelverkets egne analyser

Forutsetning	Hovedanalyse (Celgene)	Justert analyse (SLV)	Kilde
Tidshorisont	10 år	5 år	SLV, kliniske eksperter
Perspektiv	Begrenset samfunnsperspektiv med og uten indirekte kostnader	Begrenset samfunnsperspektiv uten indirekte kostnader	SLV
Pris apremilast	Maks AUP (eks mva) juni 2015	LIS anbudspris 2016 (eks mva)	LIS
Økning i HAQ score per syklus i BSC	0,006	0,001	SLV
ACR 20 respons	Ikke justert for placeborespons	Justert for placeborespons	PALACE studiene
Andel pasienter i BSC som får infliximab	50 %	0 %	SLV, kliniske eksperter
Andel pasienter i BSC som får fysioterapi	80 %	25 %	SLV
Andel pasienter i BSC som legges inn for rehabilitering	50 %	25 %	SLV
Kostnad per konsultasjon hos spesialist	1414	630	SLV

- I de justerte analysene ble det benyttet en tidshorisont på 5 år. Begrunnelser for dette er omtalt under 4.4.
- Når det gjelder indirekte kostnader ble disse utelatt i Legemiddelverkets egne analyser. Bakgrunnen for dette er beskrevet i 4.4.4. Dette betyr imidlertid ikke at Legemiddelverket mener at indirekte kostnader er irrelevante, men at de i dette tilfellet er forbundet med for høy usikkerhet. Legemiddelverket valgte derfor en konservativ tilnærming. Resultatene fra de oppdaterte analysene til Celgene ble også presentert uten indirekte kostnader relatert til sykefravær.
- I de justerte analysene er det brukt LIS anbudspriser for 2016, dvs. en rabatt i forhold til prisen som ble brukt i hovedanalysen.
- Utvikling i HAQ score
En viktig endring i forutsetningene som ble gjort i Legemiddelverkets egne analyser i forhold til ny hovedanalyse fra Celgene var relatert til utvikling i HAQ score (sykdomsprogresjon) i BSC.

Celgene antar at funksjonsreduksjon i BSC i løpet av en tidshorisont på ca. [redacted] tilsvarer en maksimal HAQ score på 3 (invaliditet på alle mobilitetsområder), [redacted]

Kliniske eksperter gav innspill på at utvikling av HAQ score /sykdomsprogresjon i BSC kan være i samsvar med dette. Det er usikkerhet mht. relevansen av registerdata som inngår i beregning av HAQ score under støttebehandling.

HAQ score i apremilast armen antas å forbedres i samsvar med endring i PALACE studiene og deretter holde seg konstant over hele modellens tidshorison. Det er usikkert om reduksjonen i HAQ score under behandling med apremilast er klinisk relevant siden leddpåvirkning ikke er dokumentert ved objektive radiologiske målinger og det er også usikkert om den antatte forbedringen som er målt i studiene vedvarer. Det er ikke mulig å endre HAQ score i apremilast armen i modellen.

På bakgrunn av stor usikkerhet relatert til sykdomsprogresjon i begge behandlingsarmer, samt generelle svakheter knyttet til nyttevektene i modellen¹⁵ som beskrevet i 4.4.3, valgte Legemiddelverket et konservativt anslag for utvikling av HAQ score for BSC, dvs. å redusere økningen i HAQ score fra 0,006 til 0,001 per syklus. Endring i HAQ score fra 0,006 til 0,001 øker ICER med ca. 200 000 NOK per QALY.

- ACR20 respons justert for placebo er omtalt i Kap. 5.2 og 6.
- Bruk av infliksimab i BSC ble fjernet, da behandling i biologiske legemidler ikke bør inngå under støttebehandling.
- Videre mener Legemiddelverket det er stor usikkerhet knyttet til ressursbruken i BSC. Det foreligger ingen publiserte data, og de relevante parameterne i modellen er derfor kun basert på antagelser. Fordi det ikke er dokumentert i hvor stort omfang behandling med apremilast vil redusere ressursbruk sammenliknet med BSC, valgte vi å bruke noe mer konservative anslag enn det som ble benyttet i Celgene sin hovedanalyse. Dersom kostnadene per syklus i BSC endres med $\pm 20\%$ endres ICER tilsvarende med i overkant av $\pm 60\,000$ NOK per QALY.
- Kostnadene i forbindelse med legekonsultasjoner hos spesialist virket noe høye i hovedanalysen. og anslagene ble derfor hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (23).

5.2 Resultater justerte analyser

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

Scenario 1:

Pasienter som har kontraindikasjoner, er intolerante eller ikke har respons på konvensjonell systemisk behandling (DMARDS) og som ikke kan benytte biologiske legemidler.

¹⁵ Stor usikkerhet og ingen mulighet for å gjennomføre sensitivitetsanalyser

Apremilast sammenlignet med BSC.

Pasientpopulasjon: Subpopulasjonen som var naive mht. biologiske legemidler fra PALACE studiene.

Effekt i BSC: I modellen er det ikke mulighet for å legge inn placeborespons. Derfor er det korrigert for placeborespons i BSC ved å trekke placeboresponsen i PALACE studiene fra effekten av apremilast.

Tabell 14: Resultater av Legemiddelverkets beregninger. Scenario 1

	Apremilast	BSC	Differanse
Totale kostnader	159 784	118 564	41 220
Totale QALYs	2,391	2,317	0,073
Merkostnad per vunnet QALY	560 000		

Scenario 2:

Pasienter med intoleranse/behandlingsvikt på biologiske legemidler.

Apremilast sammenlignet med BSC.

Pasientpopulasjon: Subpopulasjon behandlet med biologiske legemidler fra PALACE studiene

Effekt i BSC: I modellen er det ikke mulighet for å legge inn placeborespons. I dette scenariet har Celgene korrigert for placeborespons i BSC ved å trekke placeboresponsen i PALACE studiene fra effekten til apremilast.

Tabell 15: Resultater av Legemiddelverkets beregninger. Scenario 2

	Apremilast	BSC	Differanse
Totale kostnader	163 069	118 564	44 505
Totale QALYs	2,394	2,317	0,076
Merkostnad per vunnet QALY	580 000		

Scenario 3: Apremilast sammenlignet med biologiske legemidler.

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

5.3 Konklusjon

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

Det er svært høy usikkerhet i beregningene knyttet til ressursbruk/kostnader i BSC og effekt/helsegevinst ved bruk både av apremilast og sammenlikningsalternativet BSC.

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

Det er svært høy usikkerhet i beregnet merkostnad per QALY. Legemiddelverket mener at anslått ICER på mellom 550 000 og 600 000 NOK per QALY ligger høyere enn hva som regnes som kostnadseffektiv behandling, når man tar hensyn til både alvorlighetsberegningene og grad av usikkerhet i resultatene. En reduksjon i prisen for apremilast vil bedre kostnadseffektiviteten.

I 2015 ble det, av Helse- og omsorgsdepartementet, etablert en arbeidsgruppe med oppdrag om å vurdere hvordan grad av alvorlighet skal vurderes i prioriteringsbeslutninger i helsetjenesten. Her argumenteres det for at øvre betalingsvillighet for et vunnet godt leveår varierer med alvorlighetsgrad. Jo lavere alvorlighetsgrad jo lavere betalingsvillighet for et vunnet godt leveår. Det argumenteres også for at usikkerhet i beslutningsgrunnlaget vil kunne være en modererende faktor ved beslutninger om innføring av nye legemidler og nye metoder i helsetjenesten. Ved stor usikkerhet kan betalingsvilligheten reduseres. Legemiddelverkets deler disse vurderingene.

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

Apremilast sammenliknet med biologiske legemidler

En forenklet direkte sammenlikning av apremilast med biologiske behandlingsalternativer viser at apremilast ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Apremilast har generelt dårligere klinisk respons enn biologiske legemidler og har høyere legemiddelkostnader enn flere av de biologiske legemidlene både infusjonspreparater og pasientadministrerte preparater.

6 DISKUSJON

PsA er vanligvis en livsvarig tilstand og pasientene har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen. Alvorlighetsgraden av PsA er anslått til middels på gruppenivå når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling, men alvorlighetsgraden vil variere over tid og vil avhenge av type psoriasis artritt.

Apremilast har vist statistisk signifikant bedre effekt på andel pasienter med PsA som oppnår ACR20 og bedret helserelatert livskvalitet sammenliknet med placebo. Effekten på kliniske utfallsmål vurderes som moderat. Hvilken oppnådd ACR repons (ACR20 eller 50) som skal velges for å demonstrere en klinisk mengingsfull effekt er omdiskutert. Det er heller ikke etablert hvor stor endringen i HAQ score ved PsA skal være for å vurderes som klinisk betydningsfull.

Endepunktene ACR20 og HAQ score er i stor grad pasientrapporterte og subjektive og det foreligger relativt høye responsrater i placeboarmene både for ACR20 og HAQ. Objektive radiologiske utfallsmål for leddaffeksjon savnes. Dette bidrar til at størrelsen på effektforskjellene målt i studiene er usikre.

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

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

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

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

Anslagene for kostnader og ressursbruk i BSC er svært usikre. Pasientene i BSC er en heterogen gruppe og pga. manglende dokumentasjon er det vanskelig å tallfeste kostnader/ressursbruk med noe særlig grad av sikkerhet. Forskjell i ressursbruk i modellen er basert på oppnådd ACR20 respons og det er usikkert hvor mye en klinisk forbedring tilsvarende ACR20 reduserer ressursbruk ifm. fysioterapi og rehabilitering.

Det antas i analysene at effekten i placeboarmene i de kliniske studiene kan overføres til støttebehandling/BSC. Placeboeffekten er relativt høy og den «rene placeboeffekten» vil trolig være noe lavere i klinisk praksis enn i en kontrollert studie der pasientene får placebomedisin.

Effektstudiene inkluderer en begrenset andel pasienter som tidligere har fått behandling med biologiske legemidler. Det er usikkert om disse effektdataene fra subgrupper i studiene, er representative for pasienter i klinisk praksis der det antas at mange er behandlet med flere ulike biologiske legemidler.

7 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene






Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Celgene har levert budsjettberegninger for apremilast i forhold til hovedanalysen der apremilast ble antatt brukt før biologiske legemidler. Relevant pasientpopulasjon antas å være de som ikke kan få biologiske legemidler på grunn av kontraindikasjoner eller behandlingssvikt/intoleranse. Følgelig er det denne pasientpopulasjonen som inngår i beregning av budsjettkonsekvensene.






Det er usikkerhet knyttet til hvor mange pasienter som kan være aktuelle for behandling med apremilast. Celgene har beregnet at ca. 600 pasienter per år ikke kan få biologiske legemidler på grunn av kontraindikasjoner eller behandlingssvikt, og at disse derfor kan være aktuelle for behandling med apremilast. Dette gjelder imidlertid både for indikasjonen psoriasis (PsO) og psoriasis artritt (PsA). Celgene beregnet antall pasienter som fikk behandling med biologiske legemidler, for henholdsvis PsO og PsA, til 1140 og 2350 pasienter i 2013. Dette tilsvarer en fordeling av pasienter på ca. 33 % til PsO og ca. 67 % til PsA. Hvis man antar at fordelingen mellom PsA og PsO på biologiske legemidler kan overføres til apremilast, vil ca. 400 pasienter med psoriasis artritt være aktuelle for behandling med apremilast per år¹⁶. Pasientgrunlaget antas å øke med 4,2 % per år på grunn av generell befolkningsvekst.


Legemiddelverket mener at apremilast kun er aktuelt for pasienter som ikke kan bruke biologiske legemidler. Videre antas det at behandling med apremilast kommer i tillegg til annen behandling og derfor ikke vil fortrenge andre legemidler. Budsjettberegningene er derfor basert på antall aktuelle pasienter multiplisert med legemiddelkostnad for apremilast (inkl. mva), som vist under. De beregnede budsjettkonsekvensene er basert på en antagelse om at dersom apremilast ikke anbefales for bruk, vil ingen pasienter bli tilbudt behandlingen. Dersom noen pasienter likevel vil få behandlingen, vil dette redusere budsjettkonsekvensene noe.

Tabell 16: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med apremilast over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Apremilast					

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Apremilast					

Legemiddelkostnadene ved bruk av apremilast per pasient per år er basert på LIS AUP (inkl. mva) for 2016, som tilsvarer  kr per pasient per år.

¹⁶ For PsO vil ca. 200 pasienter være aktuelle for behandling med apremilast per år.

De estimerte budsjettvirkninger av behandling med apremilast ifølge disse forutsetningene er presentert tabell 18.

Tabell 18: Forventet budsjettvirkning av apremilast ved bruk på indikasjonen psoriasis artritt

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

Konklusjon av budsjettkonsekvenser:

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

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

Statens legemiddelverk, 28-01-2016

Elisabeth Bryn (e.f.)
Avdelingsdirektør

Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef

VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

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

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

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

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

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

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for ”standard gamble”, og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til

effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

REFERANSER

1. Norsk elektronisk legehåndbok. Psoriasisartritt. 2015.
2. Norsk legemiddelhåndbok. Psoriasisartritt 2015. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/21389/?ids=21390#i21390>.
3. Burström K, Rehnberg C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002 2006. Available from: [http://www.folkhalsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4lsorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20l%C3%A4n%202002%20\(2006_1\).pdf](http://www.folkhalsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4lsorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20l%C3%A4n%202002%20(2006_1).pdf).
4. SSB. Dødelighetstabeller, 2010. Available from: <https://www.ssb.no/a/kortnavn/dode/tab-2011-04-14-05.html>.
5. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO 2012. Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-Arneberg.pdf?sequence=1>.
6. Preparatomtale Otezla 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003746/WC500182627.pdf.
7. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF-alfa hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. 2009.
8. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis. 2015.
9. Legemiddelinnkjøpssamarbeid. LIS - TNF/BIO avtaler. 2015.
10. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):1020-6.
11. ClinicalTrials.gov. PALACE 2: Efficacy and safety study of apremilast to treat active psoriatic arthritis 2014. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01212757?term=palace+2&rank=1>.
12. ClinicalTrials.gov. PALACE 3: Efficacy and safety study of apremilast to treat active psoriatic arthritis. 2014.
13. ClinicalTrials.gov. PALACE 4: Efficacy and safety study of apremilast to treat active psoriatic arthritis 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01307423?term=palace+4&rank=1>.
14. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis, Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003413.pdf. 2007.
15. European Medicines Agency. Assessment report Otezla. 2015.
16. Den norske legeforening. Normaltariff for fastleger og legevakt 2014-2015.
17. Kvamme MK, Lie E, Kvien TK, Kristiansen IS. Two-year direct and indirect costs for patients with inflammatory rheumatic joint diseases: data from real-life follow-up of patients in the NOR-DMARD registry. Rheumatology (Oxford). 2012;51(9):1618-27.

18. Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011;15(10):i-xxi, 1-329.
19. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ, British Society for Rheumatology Biologics R. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):13-20.
20. Rendas-Baum R, Wallenstein GV, Koncz T, Kosinski M, Yang M, Bradley J, et al. Evaluating the efficacy of sequential biologic therapies for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R25.
21. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):48-55.
22. Ali Y, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2708-14.
23. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase. Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/enhetskostnadsdatabase/Sider/default.aspx.

*SINGLE
TECHNOLOGY
ASSESSMENT
FOR OTEZLA® IN
PSORIATIC
ARTHRITIS*

CELGENE
COMMENTARY TO
THE REPORT

JANUARY 2016

Psoriatic arthritis is a chronic disease with no cure currently being available. Life-long treatments are therefore often needed to maintain disease control and to stop disease progression. Since treatments are continuous, it is not unlikely that patients need to switch medication to ensure continued disease control. Psoriatic arthritis is a disease with several disease manifestations, which can be very burdensome to patients, such as swollen and tender joints, enthesitis, dactylitis and plaque psoriasis. The impact of psoriatic arthritis on employment was further substantiated by the results a large population based survey of psoriasis and psoriatic arthritis in the US and five large EU countries. A positive correlation was found between disease severity and patients reporting their condition interfering 'very much' or 'a lot' with 'getting a job', 'keeping a job', 'choice of career', 'career advancement', and fulltime work. Psoriatic arthritis is a disease with major influence on quality of life similar to that of cancer as highlighted in a comparison of mental health to other diseases,.

Psoriatic arthritis is a complex disease with several disease manifestations, which can make the choice of treatment a challenge. The very newly published GRAPPA guidelines takes into account efficacy in 6 different disease domains when evaluating different treatments; peripheral arthritis, skin, nails, dactylitis, enthesitis and axial disease. Having access to a range of different treatments is therefore of interest in order to be able to provide a solution for many different patients over time. In addition, it is important to both assess the response to treatment as well as the treatment's ability to maintain the desired effect over time.

Celgene therefore wants to draw the attention to the fact that the majority of the discussions around effect of psoriatic arthritis only concerns regulatory primary endpoints, such as response to treatment that guides decisions for continued treatment, conventionally measured as ACR20. However important, this does not take into account other important effectiveness measures such as effect on enthesitis, dactylitis, skin, nails and pain. In addition, long term maintenance is equally important and here, aspects such as adverse events, quality of life, activities of daily living, convenience, and co-morbidities should be considered as well.

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

Otezla® has shown to be an efficacious and well tolerated treatment option in patients who fail or are intolerant to conventional systemic treatments/DMARDs. The clinical data that formed the basis for the approval by EMA is considered to be robust and includes three pivotal phase III trials in PsA (PALACE 1, 2 and 3). Long-term clinical data shows that patients responding to Otezla maintain the effect of treatment over time, and that the effect is larger than the initial response criteria in the majority of the patients. Also, treatment with Otezla® 30 mg BID is well tolerated and has a favourable safety profile, with reported adverse events being mild or moderate in severity as well as transient over time. The safety and tolerability of apremilast has been studied in over 4,000 patients across all indications including 1739 patients in psoriasis studies and 1441 patients in psoriatic arthritis studies.

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

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

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

In particular, these could be patients

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

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