

NOTAT

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum

Bestilling: ID2015_002B «Apremilast (Otezla) ved psoriasis – oppdatering av metodevurdering»

Logg

Bestilling:	ID2015_002B: Apremilast (Otezla) ved psoriasis – oppdatering av metodevurdering
Forslagstiller:	Celgene
Legemiddelfirma:	Celgene
Preparat:	Otezla
Virkestoff:	Apremilast
Indikasjon:	Behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne som ikke har respondert på, eller har en kontraindikasjon eller er intolerante overfor annen systemisk behandling, inkl. ciklosporin, metotreksat eller psoralen og ultrafiolett-A-lys (PUVA).
ATC-nr:	L04A A32
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-05-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-08-2017
Klinikere kontaktet for første gang	-
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	17-10-2017
Prisforhandlinger med Legemiddelfirma	22-08-2017 – 03-11-2017 (73 dager) 30-01-2018 – 19-02-2018 (20 dager)
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	08-04-2018
Saksbehandlingstid:	229 dager hvorav 93 dager i påvente av prisforhandlinger med legemiddelfirma.
Saksutredere:	David Mwaura Kristian Samdal Morten Søndena Randi Krontveit
Kliniske eksperter:	Kliniske eksperter er ikke kontaktet i denne saken.
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.	

Bakgrunn

Statens legemiddelverk utførte i 2016 en hurtig metodevurdering av apremilast (Otezla) til behandling av psoriasis. På bakgrunn av denne metodevurderingen valgte Beslutningsforum i april 2016 å ikke innføre apremilast til behandling av psoriasis (1). I mai 2017 besluttet Bestillerforum å bestille en oppdatert metodevurdering fra Statens legemiddelverk basert på ny dokumentasjon på effekt, livskvalitet og ressursbruk innsendt av MT-innehaver Celgene.

Ettersom dette er en oppdatering av forrige metodevurdering blir kun de nye dataene beskrevet og vurdert her. For mer detaljert beskrivelse av sykdom, helseøkonomisk modell, kliniske studier mv. henvises det til forrige metodevurdering (2).

Oppdatert helseøkonomisk analyse

I den opprinnelige metodevurderingen av apremilast mente Legemiddelverket at ettersom apremilast hadde dårligere effekt og høyere pris enn behandling med anbefalt biologisk legemiddel¹, er behandling med apremilast, gitt dagens pris, kun aktuell i følgende pasientgrupper:

- Pasienter med moderat/alvorlig psoriasis som har kontraindikasjoner, er intolerante eller ikke har respons på konvensjonell systemisk behandling og som har kontraindikasjoner mot biologiske legemidler
- Pasienter med moderat/alvorlig psoriasis som har blitt behandlet med biologiske legemidler og som ikke har respons på eller er intolerante for biologiske legemidler

Legemiddelverket mente likevel at apremilast ikke var kostnadseffektiv, og Beslutningsforum besluttet av apremilast ikke skulle innføres for disse pasientpopulasjonene. Celgene er enig i at apremilast kun er aktuell for de ovennevnte pasientpopulasjonene.

På bakgrunn av dette er behandling med apremilast, som i forrige metodevurdering, sammenlignet med støttebehandling/best supportive care (BSC). Den oppdaterte analysen er basert på samme helseøkonomiske modell som ble benyttet og vurdert i forrige metodevurdering. For nærmere beskrivelse av modellen henvises det til Legemiddelverkets rapport (2). I mars 2018 ble dimetylfumarat (Skilarence) besluttet tatt i bruk for tilsvarende pasientpopulasjoner (3), så i eventuelle fremtidige metodevurderinger for disse populasjonene vil dimetylfumarat være mest aktuelle komparator.

Den oppdaterte analysen beregner kostnad per QALY når apremilast sammenlignes med BSC i de ovennevnte pasientpopulasjonene. Analysen er basert på ny innsendt dokumentasjon vedrørende klinisk effekt, livskvalitet og ressursbruk. Ny dokumentasjonen innsendt av Celgene har ikke bakgrunn i nye data fra kliniske studier, men er hentet fra andre kilder:

- Ny dokumentasjon av klinisk effekt er basert på registerdata fra Tyskland (4)
- Ny dokumentasjon av livskvalitet er basert på en artikkel av Norlin et al (5)
- Ny dokumentasjon av ressursbruk i BSC er basert på en studie av Larsen et al (6), samt uttalelser fra kliniske eksperter

Celgene har i forbindelse med LIS TNFBIO tilbudt for 2018 tilbudt en legemiddelpris (LIS AUP eks mva) på ████████ NOK (30mg, 56 stk). Dette er tilsvarende prisen som ble tilbudt i LIS TNFBIO

¹ Baert på rangering etter LIS anbud for TNFBIO.

anbudet for 2016, og som ble benyttet i den opprinnelige metodevurderingen (LIS AUP eks mva [REDACTED] NOK, 30mg 56 stk).

Vurdering av nye effektdata

Nye effektdata er innhentet fra pasienter i et tysk psoriasisregister (n=123). Fra registeret har Celgene hentet ut andelen pasienter som har nådd PASI75² innen 3 måneder etter behandlingsstart med apremilast. Effektestimatet er imidlertid basert på et lavt pasientantall (n=46), og lite pasientkarakteristika er oppgitt. Ingen informasjon om eventuell annen tilleggsbehandling mot psoriasis pasientene mottar er oppgitt. Dette gjør det vanskelig å vurdere om populasjonen i registeret er representativ for pasientgruppene som kan være aktuell for behandling med apremilast i Norge. Videre vil effektestimater basert på et så lavt pasientantall ha betydelig grad av usikkerhet. Det er ikke innhentet data for en kontrollgruppe, og det er derfor ikke mulig å vurdere effekten av apremilast sammenlignet med BSC basert på registerdataene.

Legemiddelverket mener nye effektdata basert på tyske registerdata ikke gir bedre estimater på effekten av apremilast sammenlignet med BSC enn det som lå til grunn i den opprinnelige metodevurderingen, der effektdata var basert på resultater fra de randomiserte, kliniske fase-III studiene ESTEEM I og II (7, 8)³. Effektestimatene basert på det tyske registeret er ikke vesentlig forskjellig fra det som ble observert i ESTEEM-studiene. Legemiddelverket har derfor valgt å beholde data på klinisk effekt som lå til grunn i den opprinnelige metodevurderingen, og ikke erstatte disse med antagelser om effekt basert på registerdata med større grad av usikkerhet.

Vurdering av nye livskvalitetsdata

I den forrige metodevurderingen valgte Legemiddelverket å basere helserelatert livskvalitet på direkte målinger av livskvalitet gjort ved EQ-5D i ESTEEM studiene. Helserelatert livskvalitet i den oppdaterte analysen er hentet fra en studie av Norlin et al (5). Legemiddelverket har vurdert at pasientpopulasjonen i studien ikke er representativ for pasientgruppene som er aktuell for behandling med apremilast i norsk klinisk praksis. Dette fordi en stor andel av pasientene i studien (23 %) har psoriasisartritt, som er forbundet med vesentlig lavere livskvalitet enn psoriasis.

Legemiddelverket mener derfor at de nye dataene ikke gir bedre anslag på helserelatert livskvalitet for de aktuelle pasientgruppene enn i den opprinnelige analysen. Legemiddelverket har derfor valgt å ikke erstatte livskvalitetsvektene i den opprinnelige analysen med livskvalitetsvekter basert på Norlin et al.

Vurdering av nye ressursdata

Legemiddelverket understreket i den forrige metodevurderingen at det var stor usikkerhet knyttet til ressursbruk hos pasienter som får BSC. Celgene har derfor sendt inn ny dokumentasjon på ressursbruk i BSC, basert på en studie av Larsen et al (6), som beregnet kostnadseffektivitet av «supported self-management with motivational interviewing» til behandling av psoriasis. Legemiddelverket mener pasientgruppen i studien er vesentlig forskjellig fra pasientpopulasjonene

² PASI75: 75 % forbedring i PASI-skår, et mål på sykdomsaktivitet ved psoriasis.

³ ESTEEM I og II var hovedstudiene som lå til grunn for innvilget markedsføringstillatelse av apremilast.

som er relevante for behandling med apremilast, da pasientene i studien har relativt lav sykdomsaktivitet, med en gjennomsnittlig PASI-skår 7,8–8,4. Dette er lavere enn anbefalt gjennomsnittlig PASI-skår for oppstart med biologiske legemidler ved psoriasis, som i siste publiserte behandlingsretningslinjer bør være minimum 10. Disse pasientene er i så måte mye friskere enn de som vil være aktuell for behandling med apremilast i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket har også vært i kontakt med artikkelforfatteren (Larsen), som poengterer at det er stor usikkerhet i anslagene for ressursbruk – hovedsakelig fordi dette er egenrapporterte *post hoc*-estimerer fra pasientene selv, som kan innebære stor grad av «recall bias».

Legemiddelverket mener derfor estimert ressursbruk i BSC, basert på denne studien, ikke gir bedre anslag på ressursbruk i BSC enn det som lå til grunn i den opprinnelige analysen. Legemiddelverket har derfor valgt å ikke legge vekt på ny innsendt dokumentasjon av ressursbruk i BSC. I modellen er ingen støttebehandling for pasienter som mottar apremilast inkludert. Legemiddelverket mener dette er lite sannsynlig. Eksempelvis er pasienter som er aktuelle for behandling med apremilast også aktuelle for behandlingsreiser til utlandet, ettersom sykdomsaktiviteten til disse pasientene også kvalifiserer til slike reiser⁴ (9).

Totalvurdering

Legemiddelverket stiller seg kritisk til metoden Celgene har brukt for å fremskaffe ny dokumentasjon på effekt, livskvalitet og ressursbruk. Siden den nye dokumentasjonen ikke er understøttet av systematiske litteratursøk, er det vanskelig å vurdere om dokumentasjonen er representativ, tilfeldig eller skjevt valgt ut.

Legemiddelverket mener den nye innsendte dokumentasjonen fra Celgene ikke gir et bedre datagrunnlag for å vurdere kostnadseffektiviteten av apremilast sammenlignet med det som ble levert i den forrige metodevurderingen. Legemiddelverket har – etter en vurdering av den nye dokumentasjonen - derfor valgt å ikke justere metodevurderingen på grunnlag av innsendte data for effekt, livskvalitet og ressursbruk. Legemiddelverket beholder derfor resultatene fra den tidligere metodevurderingen.

Resultater

Tabell 1 viser resultatet fra den opprinnelige analysen for populasjonen som ikke er aktuell for behandling med biologiske legemidler (bio-naive), og Tabell 2 viser resultatet fra den opprinnelige analysen for populasjonen som ikke har respondert på behandling med biologiske legemidler (bio-erfarne). Begge analysene er sammenlignet med BSC.

Tabell 1: Resultater av Legemiddelverkets beregninger, bio-naiv populasjon. Kostnader og helseeffekter per pasient.

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

⁴ Retningslinjene for behandlingsreiser angir at pasienter med PASI >7 er aktuelle for slike reiser.

Tabell 2: Resultater av Legemiddelverkets beregninger, bio-erfaren populasjon. Kostnader og helseeffekter per pasient.

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

Det er høy grad av usikkerhet i disse beregningene, men IKER anslås å ligge mellom 450 000 og 500 000 NOK per QALY, sammenlignet med BSC.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke gjort nye beregninger for budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta apremilast i bruk til behandling av psoriasis, siden pasientgrunnlaget antas å være tilsvarende som ved forrige vurdering. I den opprinnelige metodevurderingen ble budsjettvirkningene anslått å være omtrent 21 millioner NOK i det femte budsjettåret. Disse budsjettberegningene er usikre og forenklede, og tar ikke hensyn til at dimetylfumarat (Skilarence) nylig er besluttet at skal tas i bruk ved norske sykehus.

Konklusjon

Legemiddelverket har ikke gjort nye beregninger for alvorligheten av psoriasis. Absolutt prognosetap (APT) ble i forrige metodevurdering beregnet til ca. 5 QALYs. Når man tar hensyn til alvorlighetsgraden av psoriasis og usikkerhet i analysene, vurderer Legemiddelverket det slik at merkostnad per vunnet QALY ligger høyere enn det som kan ansees som kostnadseffektiv behandling. Legemiddelverket opprettholder derfor sin konklusjon om at apremilast sammenlignet med BSC ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ i de to pasientpopulasjonene som er vurdert. En reduksjon i prisen vil bedre kostnadseffektiviteten.

Statens legemiddelverk, 08-04-2018

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Randi Krontveit
David Mwaura
Kristian Samdal
Morten Søndena

Saksutredere

REFERANSER

1. Beslutningsforum for nye metoder. Protokoll fra møte 25. april 2016 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%20\(25042016\)-protokoll%20endelig.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%20(25042016)-protokoll%20endelig.pdf)].
2. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Apremilast (Otezla) ved psoriasis 2016 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%c3%b8konomiske%20rapporter/O/Otezla_psoriasis_2016.pdf].
3. Beslutningsforum for nye metoder. Protokoll fra møtet 09. mars 2018 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2020180309%20-%20protokoll%20forel%20p%20pig.pdf>].
4. PsoBest - Das deutsche Psoriasis-Register. [Available from: <https://www.psobest.de/>].
5. Norlin JM, Calara PS, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Real-world outcomes in 2646 psoriasis patients: one in five has PASI ≥ 10 and/or DLQI ≥ 10 under ongoing systemic therapy. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(6):500-4.
6. Larsen MH, Wahl AK, Krogstad AL, Aas E. Cost-utility Analysis of Supported Self-management with Motivational Interviewing for Patients with Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(5):664-8.
7. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RG, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(1):37-49.
8. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol.* 2015;173(6):1387-99.
9. Oslo Universitetssykehus. RETNINGSLINJER FOR UTTAK TIL BEHANDLINGSREISER 2018 2018 [Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/Behandlingsreiser/Uttakskriterier%20nett.pdf>].

Vedlegg 1 – Kommentarer fra produsent

Psoriasis (PsO) er en kronisk sykdom som krever kontinuerlig behandling for at sykdommen skal holdes under kontroll. Behandlingen for PsO er tilpasset den enkelte pasient og er basert på pasientens sykdomshistorie og aktivitet og komorbiditeter. Det er fremdeles et stort udekket medisinsk behov for PsO pasienter, særlig for pasienter som har feilet på biologiske behandlinger eller for pasienter som av ulike årsaker ikke kan behandles med biologiske legemidler.

Populasjon:

I notatet skriver SLV at Celgene er enig i at apremilast «kun» er aktuelle for følgende pasientgrupper: 1) Pasienter med moderat/alvorlig psoriasis som har kontraindikasjoner, er intolerante eller ikke har respons på konvensjonell systemisk behandling og som har kontraindikasjoner mot biologiske legemidler 2) Pasienter med moderat/alvorlig psoriasis som har blitt behandlet med biologiske legemidler og som ikke har respons på eller er intolerante for biologiske legemidler

Celgene forholder seg til den anbefalingen som SLV kommer med for dagens situasjon, og ordet «kun» er her meget begrensende. Det er enighet om at det ikke foreligger ett behandlingsalternativ for disse pasientgruppene og at Otezla trolig er mest kostnadseffektive for disse subgruppene per i dag. Celgene er uenige om at apremilast kun er aktuell for disse pasientene.

Celgene har i den oppdaterte analysen for Otezla spesifisert den aktuelle pasientpopulasjonen det er søkt om ytterligere. Dette er gjort i samråd med kliniske eksperter. Den nye spesifiseringen for Otezla lyder som følger:

Pasienter som har feilet, eller som er kontraindisert for biologisk behandling (eks. på kontraindikasjoner er øket risiko for alvorlige infeksjoner og moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV). Eller der hvor ingen andre behandlingsalternativer er egnet, som f.eks ved maligniteter.

Denne spesifiseringen gjør at antall pasienter aktuelle for behandling med Otezla blir begrenset med omlag 1/6 til ca 50 nye pasienter årlig for PsO.

Legemiddelverket ser ikke ut til å ha tatt hensyn til denne mindre populasjonen i sin vurdering.

Alvorlighets og prognosetap

Legemiddelverket vurderer PsO til å være en sykdom med mild til moderat alvorlighet for de som oppnår behandlingseffekt med dagens standardbehandling.

Vi mener at denne alvorlighetsgraden må revurderes for PsO i ovennevnte pasientpopulasjonen. Denne populasjonen oppnår ikke tilstrekkelig effekt med dagens standardbehandling og opplever vedvarende sykdomsprogressjon, ingen symptom lettelse, og nedsatt livskvalitet.

Basert på livskvalitetsdata fra pasientregister i Sverige og vurderinger fra kliniske ekspertene i Norge er det sannsynlig at denne pasientpopulasjonen må klassifiseres med høyere alvorlighetsgrad enn pasienter som oppnår effekt med dagens standardbehandling. Dette har vi redgjort for i vår oppdaterte analyse.

Alvorlighetsberegning i vår analyse øker absolutt prognosetap fra 4,9 to 5,9 for ovennevnte pasientpopulasjon. Betalingsvilligheten for en QALY for denne alvorlighetsgraden er estimert til rundt kr 385 000 basert på beregninger fra Magnussen-utvalget¹.

Nye livskvalitetsdata

Helserelatert livskvalitet i den oppdaterte analysen er hentet fra en studie av Norlin et al. Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjonen i studien ikke er representativ for pasientgruppene som er aktuell for behandling med apremilast i norsk klinisk praksis.

Psoriasis er en systemisk sykdom er det ikke uvanlig at man finner kombinasjonen PsO og PsA i studier på en frekvens mellom 7-42%⁵. Ved mer alvorlig psoriasis er det større risiko for at PsO pasienten utvikler PsA.

I Norlin studien har alle pasienter en PsO-diagnose og noen har også en PsA-diagnose. At 23% av pasientene i en norsk population også skulle ha PsA med en PsO-diagnose er rimelig og forventet. Celgene mener det er urimelig av Legemiddelverket å avfeie Norlins data pga av at mange pasienter også skulle ha en samtidig PsA-diagnose.

Nye ressursdata (kostnader)

Legemiddelverket mener pasientgruppen i studien er vesentlig forskjellig fra pasientpopulasjonene som er relevante for behandling med apremilast, da pasientene i studien har relativt lav sykdomsaktivitet.

Celgene mener SLV her sannsynliggjør at våre kostnadsanslag er noe lave og derfor et konservativt anslag på behandlingskostnadene for pasientpopulasjonene det er søkt om ettersom de har en høyere sykdomsaktivitet.

Videre mener SLV at studien til Larsen et al innebærer en stor grad av «recall bias».

Celgene har her tatt utgangspunkt i en publisert studie med norske pasienter som er tilnærmet lik pasientpopulasjonene det er søkt om. Vi har i tillegg validert disse kostnadene med et ekspertpanel og har gjort nødvendige tilpasninger til pasientpopulasjonen det er søkt om.

Vi mener her at det også kan være på sin plass å minne Legemiddelverket om at dette er en studie som er «peer-reviewed» og publisert i et anerkjent tidsskrift og at alle metoder for å innhente ressursdata på vil kunne ha unøyaktigheter.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene er betydelig redusert ettersom pasientgrunnlaget er ca 1/6 av det som er estimert i forrige metodevurdering og som SLV legger til grunn i dette notatet. Antall pasienter aktuelle for behandling er omlag 50 nye pasienter i året.

Budsjettvirkningene for sykehusene er anslått til å være omlag kr 1,3 millioner i det femte budsjettåret.

Samlet vurdering av SLVs notat

I forrige metodevurdering etterlyste SLV ytterligere effektdata og kostnadsdata for ovennevnte populasjoner.

⁵ Takeshita et al, Psoriasis and comorbid diseases

I Legemiddelverkets kritikk av vår metode for å fremskaffe ny dokumentasjon er det ikke tatt hensyn til vanskelighetsgraden i å fremskaffe representativ data for gitt pasientpopulasjon (det kan også diskuteres om det er mulig eller forsvarlig å gjøre en studie på denne pasientpopulasjonene).

Celgene har prøvd å finne ytterligere data og dokumentasjon for de pasientpopulasjonene som er blitt identifisert som mest aktuell for behandling med Otezla, og hvor det medisinske behovet er størst. Vi har i tillegg presentert disse data for Legemiddelverket i et formøte hvor vårt inntrykk var at saksbehandlerene synes registerdatene og kostnadsdata var interessante og kunne styrke sannsynligheten for kostnadseffektiv i de ovennevnte pasientgruppene.

Dokumentasjonen som er innlevert i denne analysen må ses på som tilleggsdokumentasjon for å styrke sannsynligheten for at behandlingen med Otezla for de aktuelle pasientpopulasjonene er kostnadseffektive. Denne analysen var aldri ment som egne «stand alone» analyse.

Vi reagerer derfor på at SLV stiller seg kritisk til vår dokumentasjon uten å ta dette med i sin vurdering.

Kostnadseffektivitet

Celgene mener å ha vist at betalingsvilligheten og kostnadseffektiviteten er høyere for den ovennevnte pasientpopulasjon.

Vi mener derfor at Otezla[®] med stor sannsynlighet er kostnadseffektiv sammenlignet med støttebehandling for denne populasjonen.

ⁱ Magnussen, J. et al. På ramme alvor - alvorlighet og prioritering. 2015.