



# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

Guselkumab (Tremfya) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis

Vurdering av innsendt dokumentasjon

19-04-2018

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 hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tremfya (guselkumab) i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2017\_065: «Guselkumab (Tremfya) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag. Legemiddelverket har vurdert om klinisk effekt og sikkerhet av Tremfya er sammenlignbar med andre biologiske legemidler til behandling av psoriasis.

### Bakgrunn

Tremfya er et biologisk legemiddel til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Den generelle kliniske effekten ved behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 1500-2500 pasienter er aktuelle for behandling med biologiske legemidler for plakkpsoriasis hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Tremfya har i de kliniske studiene VOYAGE 1 og VOYAGE 2 vist å være minst like god som adalimumab med hensyn på å redusere sykdomsaktivitet ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

### Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Denne metodevurderingen er avgrenset til å vurdere om Tremfya har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Tremfya er kostnadseffektiv, kun om det har tilsvarende effekt og sikkerhet som andre legemidler til behandling av plakkpsoriasis.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er dokumentert at Tremfya ikke har dårligere effekt og sikkerhet enn adalimumab med hensyn på behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

### Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDSFORTEGNELSE .....	4
LOGG .....	6
ORDLISTE .....	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING .....	8
1.2 PSORIASIS.....	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	8
1.4 BEHANDLING AV PLAKKPSORIASIS .....	9
1.4.1 <i>Behandling med guselkumab</i> .....	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	9
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	10
1.4.4 <i>Behandling med adalimumab</i> .....	11
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	12
3 PICO.....	15
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	15
3.2 INTERVENSJON .....	15
3.3 KOMPARATOR .....	16
3.4 UTFALLSMÅL.....	17
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	17
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	18
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i> .....	18
4 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING .....	19
REFERANSER.....	20
APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	21

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....25

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID-nr 2017_065: Guselkumab (Tremfya) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis
<b>Forslagstiller:</b>	Statens Legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Janssen-Cilag AS
<b>Preparat:</b>	Tremfya
<b>Virkestoff:</b>	Guselkumab
<b>Indikasjon:</b>	Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling
<b>ATC-nr:</b>	L04A C16
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	02-06-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-12-2017
Klinikere kontaktet for første gang	-
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	-
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	19-04-2018
Saksbehandlingstid:	118 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Morten Søndena
Kliniske eksperter:	Kliniske eksperter er ikke kontaktet i denne saken.

## ORDLISTE

---

BSA	Body Surface Areas
DLQI	Dermatologi Life Quality Index
IGA	Investigator's Global Assessment
IL	Interleukin
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PSSD	Psoriasis Signs and Symptoms Diary
PUVA	Psoralen og ultrafiolett lys type A
QALY	Quality Adjusted Life Year
ss-IGA	Scalp Specific Investigator's Assessment
TNF	Tumor nekrosefaktor
UV-B	Ultrafiolett lys type B

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Guselkumab er et nytt legemiddel godkjent til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling. Legemiddelverket har vurdert om guselkumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med øvrige biologiske legemidler som er anbefalt til behandling av psoriasis.

## 1.2 PSORIASIS

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom med spontane bedringer og forverringer. Karakteristisk er rødt utslett med skjellende skorper. Mest typisk angripes ryggen og strekksidene på albuer og knær. Men utslettet kan finnes overalt på huden, inkludert hodebunn, negler, ører og kjønnsorganer. Utslettet kan forekomme i store, sammenhengende områder, som mindre flekker eller som små, spredte "knopper". De fleste opplever også kløe. Kronisk plakkpsoriasis er den vanligste formen, og utgjør ca. 90 % av alle tilfellene. Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men ytre faktorer som halsinfeksjon med betahemolytiske streptokokker eller legemidler (betareseptorantagonister, litium og klorokin) kan utløse sykdommen. Psoriasis forverres ofte i perioder med store psykiske påkjenninger og stress.

Det anslås at psoriasis forekommer hos omtrent 2 % av befolkningen.

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom, som kan medføre store fysiske og psykiske plager.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Denne metodevurderingen er avgrenset til å vurdere om guselkumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.



## 1.4 BEHANDLING AV PLAKKPSORIASIS

### 1.4.1 Behandling med guselkumab

- Indikasjon  
Guselkumab er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.
- Virkningsmekanisme  
Guselkumab er et monoklonalt antistoff, som virker ved å binde seg til proteinet interleukin-23, og dermed hindre det fra å utøve sin aktivitet. Interleukin-23 er et signalstoff som kontrollerer vekst og modning av noen typer T-celler som er involvert i betennelsesprosesser som danner plakkpsoriasis. Ved å hemme interleukin-23, reduserer guselkumab betennelsen og symptomene som assosiert med sykdommen.
- Dosering  
Anbefalt dose er 100 mg som subkutan injeksjon i uke 0 og 4, etterfulgt av vedlikeholdsdose hver 8. uke. Seponering bør vurderes ved manglende respons etter 16 uker.
- Bivirkninger  
De vanligste bivirkningene er infeksjoner i nese og hals, og reaksjoner på injeksjonsstedet.

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for guselkumab (1).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av plakkpsoriasis. Tidligere retningslinjer stilte følgende krav til sykdomsaktivitet ved plakkpsoriasis: PASI<sup>1</sup> >10, BSA<sup>2</sup> >10 %, DLQI<sup>3</sup> >10 og aktiv psoriasis i minst 6 måneder for å være aktuell for behandling med biologiske legemidler.

Pasientene skulle i tillegg tidligere ha fått fototerapi (UV-B, UV-B-TL 01 eller PUVA), minst 3 måneders behandling med acitretin i adekvat dose og minst 3 måneders behandling med metotreksat i adekvat dose

---

<sup>1</sup> Psoriasis Area Severity Index: et mål på alvorlighetsgraden av psoriasis. Resulterer i en skår fra 0 (ingen sykdom) til 72 (maksimal sykdom). Skår  $\geq 10$  indikerer vanligvis alvorlig sykdom.

<sup>2</sup> Body Surface Area: Prosentandel av hudens overflate som er affisert av psoriasis. Skår  $\geq 10$  % indikerer vanligvis alvorlig sykdom.

<sup>3</sup> Dermatology Life Quality Index: Spørreskjema om hvordan pasienten opplever sykdommens innvirkning på helserelatert livskvalitet. Resulterer i en skår fra 0 (ingen innvirkning) til 30 (ekstremt stor innvirkning). Skår  $\geq 10$  indikerer moderat-til-alvorlig sykdom.

før de kunne få biologiske legemidler (2). Legemiddelverket har nylig vært i kontakt med klinikere som bekrefter at disse retningslinjene fortsatt følges (3).

Biologiske legemidler til bruk i autoimmune sykdommer kjøpes inn av sykehusene gjennom et anbud. I utgangspunktet skal det billigste legemiddelet i anbudet brukes. Ved spesielle forhold kan behandlende lege velge å avvike fra den prioriterte rekkefølgen i anbudet. Slik forhold inkluderer blant annet:

- Brukervennlighet, deriblant pasientens evne til å håndtere preparatet og injeksjonshyppighet.
- Infusjonskostnader og lokal kapasitet på infusjonsbehandling.
- Reisekostnader for behandling.
- Bivirkingsprofil, for eksempel basert på konsistente registerdata og andre spesielle individuelle forhold, for eksempel komorbiditet.
- Dokumentert ulik effekt og sikkerhet i sammenlignende studier
- Fertile kvinner med barneønske - velge legemidler med lite passasje gjennom placenta for å redusere risikoen for mulige skadelige bivirkninger hos fosteret/barnet.

I slike tilfeller skal behandlende lege begrunne avvik fra føringen om å velge rimeligste alternativ. Denne begrunnelse skal dokumenteres i pasientens journal.

I det foreliggende anbudet er følgende legemidler aktuelle til behandling av psoriasis:

*Tabell 1: Legemidler til behandling i psoriasis i LIS-TNF/BIO-anbudet for perioden 01.05.2017-30.04.2018 (4)*

Virkningsmekanisme	Virkestoff	Handelsnavn	Administrasjon
TNF hemmer	infliksimab	Remsima, Remicade, Inflectra	Infusjon
TNF hemmer	etanercept	Enbrel, Benepali	Injeksjon, pasientadministrert
TNF hemmer	adalimumab	Humira	Injeksjon, pasientadministrert
IL-12/IL-23 hemmer	ustekinumab	Stelara	Injeksjon, pasientadministrert
IL-17A-hemmer	sekukinumab	Cosentyx	Injeksjon, pasientadministrert

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med sier at LIS-anbudet i hovedsak følges, og at de fleste nye pasienter starter med enten etanercept eller infliksimab.

### 1.4.3 Komparator

Legemiddelverket mener at alle de biologiske legemidler som er godkjent til behandling av psoriasis er å anse som relevante alternativer (komparator) til guselkumab. Siden det foreligger direkte sammenlignende studier mellom guselkumab og adalimumab, vil adalimumab bli brukt som hovedkomparator i den videre analysen.

#### 1.4.4 Behandling med adalimumab

- **Indikasjon**  
Behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.
- **Virkningsmekanisme**  
Adalimumab er et monoklonalt antistoff som virker ved å binde seg til proteinet tumor nekrosefaktor (TNF), og dermed hindre det fra å utøve sin aktivitet. TNF er involvert i betennelsesprosesser i kroppen, og når dets aktivitet blokkeres av adalimumab reduseres betennelsesnivået og andre sykdomssymptomer.
- **Dosering**  
80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 1, og deretter 40 mg hver 2. uke. Behandling >16 uker bør vurderes nøye ved manglende respons innen denne perioden. Utover 16 uker, kan pasienter med utilstrekkelig respons ha nytte av en økning i doseringsfrekvens til 40 mg hver uke. Fordel/risiko ved fortsatt ukentlig behandling bør revurderes nøye ved utilstrekkelig respons etter økning i doseringsfrekvens. Dersom tilstrekkelig respons oppnås med økt doseringsfrekvens, kan dosen deretter reduseres til 40 mg hver 2. uke.
- **Bivirkninger**  
De vanligste bivirkningene er infeksjoner, reaksjoner på injeksjonsstedet, hodepine og bensmerter.

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for adalimumab (5).

## **2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT**

---

Studiene som inngår i den innsendte helseøkonomiske analysen er de samme som utgjorde dokumentasjonsgrunnlaget for at guselkumab fikk innvilget markedsføringstillatelse.

Produsenten referer til i den innsendte dokumentasjonen også til to indirekte sammenligninger mellom guselkumab og de øvrige biologiske legemidlene som brukes i behandling av psoriasis. Kun postere er innsendt fra disse indirekte sammenligningene – de er ikke innsendt i sin helhet.

### **2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER**

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
<b>VOYAGE 1 (6)</b>	Pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (PASI $\geq 12$ , IGA $\geq 3$ , BSA $\geq 10$ %).	Guselkumab 100mg uke 0, 4, deretter hver 8. uke	Placebo og adalimumab	Guselkumab mot placebo: IGA 0/1 ved uke 16	Guselkumab mot adalimumab: IGA 0/1 ved uke 16, 24 og 48. IGA 0 ved uke 24 og 48. PASI90 ved uke 16, 24 og 48. PASI75 ved uke 16. Guselkumab mot placebo: ss-IGA 0/1 ved uke 16
<b>VOYAGE 2 (7)</b>	Pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (PASI $\geq 12$ , IGA $\geq 3$ , BSA $\geq 10$ %).	Guselkumab 100mg uke 0, 4, deretter hver 8. uke	Placebo og adalimumab	Guselkumab mot placebo: IGA 0/1 og PASI90 ved uke 16	Guselkumab mot adalimumab: IGA 0/1 ved uke 16 og 24. IGA 0 ved uke 24. PASI90 ved uke 16 og 24. PASI75 ved uke 16. Tid til tap av PASI90 ved uke 24-48. Guselkumab mot placebo: ss-IGA 0/1 ved uke 16
<b>NAVIGATE (8)</b>	Pasienter med inadekvat respons (IGA $\geq 2$ ) på behandling med ustekinumab etter 16 uker med behandling.	Guselkumab 100mg uke 16, 20, deretter hver 8. uke	Ustekinumab	Antall visitter mellom uke 12-24 med IGA 0/1 og $\geq 2$ poeng forbedring	Uke 28-40: antall visitter med PASI90, IGA 0/1 Uke 28: IGA 0/1 og $\geq 2$ poeng forbedring

PASI75/90=75/90 % forbedring i PASI fra baseline; IGA=Investigator's global assessment; ss-IGA=Scalp-specific IGA;

### **Pågående studier**

- ECLIPSE-studien: Fase III-studie som sammenligner effekt av guselkumab med sekukinumab i behandling pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (NCT03090100). Studien er forventet fullført i november 2018, se [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Det har i tillegg vært gjennomført, eller pågår, studier med guselkumab innen psoriasisartritt, samt andre typer psoriasis enn plakkpsoriasis, se [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

### **Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

Effekten av guselkumab er dokumentert gjennom flere randomiserte, kontrollerte, dobbelblindete, kliniske fase III-studier. Legemiddelverket mener den foreliggende kliniske dokumentasjonen er tilstrekkelig som grunnlag for vurdering av relativ effekt og sikkerhet i en metodevurdering.

Studiene VOYAGE 1 og VOYAGE 2 viser effekt og sikkerhet av guselkumab sammenlignet med adalimumab som er et relevant biologisk legemiddel i norsk klinisk praksis. I NAVIGATE-studien er guselkumab sammenlignet med ustekinumab, som i utgangspunktet er en mer relevant komparator, ettersom ustekinumab også er en interleukin (IL)-hemmer. Men siden et viktig inklusjonskriterium i NAVIGATE-studien var at pasientene i utgangspunktet skulle ha hatt inadekvat respons på behandling med ustekinumab, er studien uegnet til å vurdere relativ effekt av guselkumab mot ustekinumab for den totale aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket velger derfor å legge mest vekt på sammenligningen med adalimumab i VOYAGE 1 og VOYAGE 2, siden disse synes mest relevant med hensyn på etablert norsk klinisk praksis.

Siden kun postere fra de indirekte sammenligningene er innsendt, vil disse ikke bli videre vurdert i denne metodevurderingen.

## 3 PICO<sup>4</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Kliniske eksperter Legemiddelverket nylig har vært i kontakt med bekrefter at de gamle retningslinjene for behandling med biologiske legemidler fortsatt følges (3). Oppstartskriteriene for behandling med biologiske legemidler er definert som: PASI >10, BSA >10 %, DLQI >10 og pasienten må ha hatt aktiv psoriasis i minst 6 måneder. Pasientene skal tidligere ha fått fototerapi (UV-B, UV-B-TL 01 eller PUVA), minst 3 måneder med acitretin i adekvat dose og minst 3 måneders behandling med metotreksat før de kan få biologiske legemidler (2).

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

For å kvalifisere til deltagelse i VOYAGE 1 og 2-studiene måtte pasientene ha sykdomsaktivitet over et visst nivå, herunder PASI  $\geq$ 12, BSA  $\geq$ 10 %, IGA<sup>5</sup>  $\geq$ 3. Pasientene måtte i tillegg ha hatt sykdommen i minst 6 måneder.

Pasientene i de to kliniske studiene var i gjennomsnitt 44 år, veide 89 kg, hadde hatt sykdommen i 18 år, og 71,1 % av deltakerne var menn. 55,8 % hadde tidligere mottatt lysbehandling, 63,2 % hadde tidligere mottatt konvensjonell systemisk behandling, og 20,7 % hadde tidligere mottatt behandling med biologiske legemidler.

#### Legemiddelverkets vurdering

Inklusjonskriteriene i de kliniske studiene var – med hensyn på sykdomsaktivitet og -varighet – nokså like kriteriene for behandling med biologiske legemidler som benyttes i norsk klinisk praksis. Kravene til tidligere behandling var noe mindre strenge enn de som gjelder i norsk klinisk praksis, men Legemiddelverket mener at studiepopulasjonen er tilstrekkelig lik den som det er forventet vil være aktuell for behandling med guselkumab.

### 3.2 INTERVENSJON

#### Norsk klinisk praksis

I henhold til godkjent preparatomtale skal guselkumab gis som en 100 mg subkutan injeksjon i behandlingsuke 0 og 4, etterfulgt av vedlikeholdsdose hver 8. uke (1).

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I VOYAGE 1 og 2 fikk studiedeltakerne guselkumab administrert i henhold til godkjent preparatomtale i inntil 48 uker.

---

<sup>4</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

<sup>5</sup> Investigator's global assessment: En leges vurdering av pasientens psoriatiske lesjoner angitt på en skala fra 0 (klart) til 4 (alvorlig).

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener guselkumab vil bli brukt i henhold til godkjent preparatomtale og de kliniske studiene, det vil si 100 mg administrert i uke 0, 4 og deretter hver 8. uke. Legemiddelverket antar at pasientene vil stå på behandling med guselkumab så lenge de har god effekt av behandlingen, uten uakseptable bivirkninger.

## **3.3 KOMPARATOR**

### **Norsk klinisk praksis**

LIS-anbefalinger etter et årlig anbud er førende for valget av et foretrukket biologisk legemiddel for nye pasienter og ved behov for bytte av behandling. I det gjeldende anbudet fra 2017 er infliksimab førstevalg. For pasienter hvor det er ønskelig å unngå infusjon på sykehus, for eksempel grunnet jobbsituasjon eller lang reisevei, anbefales etanercept. I anbudet er det åpnet for at legemidler med dokumentert bedre effekt enn billigst alternativ kan brukes selv om de ikke er førstevalg i anbudet. Om dette er kostnadseffektivt vites ikke, da forholdet mellom kostnader og nytte ikke er vurdert i disse tilfellene.

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med oppgir at LIS-anbudet i stor grad følges når det gjelder valg av biologisk legemiddel til pasienter med psoriasis. Dette innebærer at de fleste pasientene i dag starter opp med infliksimab, eventuelt etanercept dersom det er ønskelig at pasienten skal ta legemiddelet hjemme.

### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

I de kliniske studiene VOYAGE 1 og 2 ble guselkumab sammenlignet med adalimumab, en TNF-hemmer som inngår i LIS-anbudet for biologiske legemidler til behandling av psoriasis.

### **Legemiddelverkets vurdering**

I de gjeldende LIS-anbefalingene antas det at alle legemidlene som inngår i anbudet har omtrent tilsvarende effekt og sikkerhet, og valg av behandling skal derfor primært styres av pris. I en nylig publisert metaanalyse av legemidler som benyttes til behandling av psoriasis utført av Cochrane Library, ble det ikke vist noen statistisk signifikante effektforskjeller mellom de tre TNF-hemmerne som er i bruk i klinisk praksis (adalimumab, etanercept og infliksimab), mens det ble vist at IL-hemmere (deriblant ustekinumab og sekukinumab) var signifikant mer effektiv enn disse (9). Videre er det i direkte sammenlignende kliniske studier dokumentert at IL-hemmerne ustekinumab og sekukinumab har bedre effekt enn TNF-hemmeren etanercept (2, 10).

Legemiddelverket mener derfor at enten ustekinumab eller sekukinumab ville vært en mer relevant komparator for guselkumab enn adalimumab, spesielt med tanke på at LIS-anbefalingene åpner for å avvike fra den prioriterte rekkefølgen i LIS anbudet ved dokumenterte effektforskjeller. Det pågår for tiden en direkte sammenlignende studie mellom guselkumab og sekukinumab i behandling av plakkpsoriasis, men det foreligger foreløpig ikke resultater fra denne (se kapittel 2.1).



Legemiddelverket har oppfattet det slik at anbefalingene i LIS-anbudet i stor grad følges av klinikere ved valg av behandling, og godtar adalimumab som komparator i denne metodevurderingen.

### 3.4 UTFALLSMÅL

#### 3.4.1 Effekt

##### Innsendt klinisk dokumentasjon

De viktigste effektresultatene fra VOYAGE 1 og 2 er oppsummert i Tabell 3

Tabell 3: Oppsummering av de viktigste effektresultatene fra de kliniske studiene

	Oppsummering av klinisk respons i VOYAGE 1 og VOYAGE 2					
	Antall pasienter (%)					
	Placebo (N=174)	VOYAGE 1 Guselkumab (N=329)	Adalimumab (N=334)	Placebo (N=248)	VOYAGE 2 Guselkumab (N=496)	Adalimumab (N=248)
<b>Uke 16</b>						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) <sup>a</sup>	244 (73,1) <sup>b</sup>	20 (8,1)	428 (86,3) <sup>a</sup>	170 (68,5) <sup>b</sup>
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) <sup>c</sup>	166 (49,7) <sup>b</sup>	6 (2,4)	347 (70,0) <sup>c</sup>	116 (46,8) <sup>b</sup>
PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4) <sup>a</sup>	57 (17,1) <sup>d</sup>	2 (0,8)	169 (34,1) <sup>a</sup>	51 (20,6) <sup>d</sup>
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1) <sup>c</sup>	220 (65,9) <sup>b</sup>	21 (8,5)	417 (84,1) <sup>c</sup>	168 (67,7) <sup>b</sup>
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7) <sup>a</sup>	88 (26,3) <sup>d</sup>	2 (0,8)	215 (43,3) <sup>a</sup>	71 (28,6) <sup>d</sup>
<b>Uke 24</b>						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) <sup>e</sup>	-	442 (89,1)	176 (71,0) <sup>e</sup>
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) <sup>b</sup>	-	373 (75,2)	136 (54,8) <sup>b</sup>
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) <sup>e</sup>	-	219 (44,2)	66 (26,6) <sup>e</sup>
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) <sup>b</sup>	-	414 (83,5)	161 (64,9) <sup>b</sup>
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) <sup>b</sup>	-	257 (51,8)	78 (31,5) <sup>b</sup>
<b>Uke 48</b>						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) <sup>e</sup>	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) <sup>b</sup>	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) <sup>e</sup>	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) <sup>b</sup>	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) <sup>b</sup>	-	-	-

<sup>a</sup> p < 0,001 for sammenligning mellom guselkumab og placebo.

<sup>b</sup> p < 0,001 for sammenligning mellom guselkumab og adalimumab for viktigste sekundære endepunkter.

<sup>c</sup> p < 0,001 for sammenligninger mellom guselkumab og placebo for det ko-primære endepunktet.

<sup>d</sup> sammenligninger mellom guselkumab og adalimumab ble ikke foretatt.

<sup>e</sup> p < 0,001 for sammenligning mellom guselkumab og adalimumab.

##### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at guselkumab har statistisk signifikant bedre effekt enn placebo og adalimumab i behandling av psoriasis, vist ved relevante og anerkjente kliniske utfallsmål. Sammenligningen kommer fra direkte sammenlignende studier, og er derfor rimelig robust.

Langtidseffekter utover 48 uker foreligger ikke på nåværende tidspunkt, men datainnsamling fra pasientene i begge studiene vil fortsette frem til 264 uker (~5 år) fra studiestart.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Den kliniske dokumentasjonen fra VOYAGE 1 og 2 tyder på at guselkumab ble generelt godt tolerert, og at bivirkningsfrekvensen er sammenlignbar med adalimumab. Infeksjoner var den vanligste bivirkningen for begge legemidlene. Det var ingen forskjell av betydning i andel pasienter som avsluttet behandling som følge av bivirkninger mellom guselkumab og adalimumab. Janssen-Cilag har sendt inn sikkerhetsdata for guselkumab etter at studiepopulasjonen har mottatt behandling i 2 år. Disse viser ingen vesentlige endringer i sikkerhetsprofilen over tid.

For mer detaljert informasjon om sikkerhetsprofilen til guselkumab henvises det til preparatomtalen (1).

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det ikke er dokumentert vesentlige forskjeller i bivirkningsprofilen mellom guselkumab og adalimumab.

### 3.4.3 Helsenytt/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

Innvirkning på helserelatert livskvalitet ble i VOYAGE 1 og 2 målt ved de pasientrapporterte utfallsmålene DLQI og PSSD<sup>6</sup>. Dette er sykdomsspesifikke metoder for å måle livskvalitet ved henholdsvis hudsykdommer og psoriasis. For begge disse utfallsmålene ble det dokumentert statistisk signifikant større forbedring av livskvalitet ved bruk av guselkumab sammenlignet med adalimumab.

#### Legemiddelverkets vurdering

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal dokumentasjon på helserelatert livskvalitet som hovedregel være basert på generiske preferansebaserte måleinstrumenter (11). Dette kravet er mindre relevant i denne saken ettersom denne metodevurderingen kun har som formål å vurdere om det foreligger vesentlige forskjeller mellom behandlingene, og ikke skal brukes til å sammenligne effekt på tvers av terapiområder. Siden resultatene ikke skal brukes i en kost-effektanalyse er det akseptabelt med sykdomsspesifikke måleinstrumenter.

Legemiddelverket mener det virker rimelig at studiedeltakernes forbedring i helserelaterte livskvalitet gjenspeiler forbedringen som ble demonstrert i de kliniske utfallsmålene i studien. Legemiddelverket mener den innsendte dokumentasjonen på helserelatert livskvalitet støtter opp under at guselkumab er minst like god som adalimumab.

---

<sup>6</sup> Psoriasis Symptoms and Signs Diary: En dagbok hvor pasientene daglig vurderer egne symptomer og tegn på psoriasis på en skala fra 0-10. Høyere skår indikerer mer alvorlige symptomer og tegn på psoriasis.

## 4 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING

---

Den kliniske effekten og sikkerheten av guselkumab er dokumentert gjennom de to dobbelblindete, randomiserte, kontrollerte fase III-studiene VOYAGE I og VOYAGE II. Studiepopulasjonene og komparator anses som relevante i forhold til norsk klinisk praksis. Guselkumab ble i studiene administrert i henhold til godkjent preparatomtale.

Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at effekten av guselkumab er minst like god som annen etablert biologisk behandling, med hensyn på å redusere sykdomsaktivitet hos pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Effekten er dokumentert i inntil 48 uker etter oppstart med behandling. Den kliniske effekten som ble observert i studiene ble også gjenspeilet i forbedret helserelatert livskvalitet blant studiepopulasjonen, målt ved sykdomsspesifikke pasientrapporterte utfallsmål.

Det er dokumentert at guselkumab generelt er godt tolerert, med en bivirkningsprofil som ikke er vesentlig forskjellig fra adalimumab.

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med guselkumab er kostnadseffektiv.

Statens legemiddelverk, 19-04-2018

Kristin Svanqvist (e.f.)  
Enhetsleder

Morten Søndena  
Saksutreder

## REFERANSER

---

1. European Medicines Agency. Preparatomtale - Tremfya 2017 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004271/WC500239623.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004271/WC500239623.pdf)].
2. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Cosentyx (sekinumab) - behandling av plakkpsoriasis - kost-nyttevurdering 2015 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/C/Cosentyx\\_plakkpsoriasis\\_2015.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%20økonomiske%20rapporter/C/Cosentyx_plakkpsoriasis_2015.pdf)].
3. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Brodalumab (Kyntheum) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis 2017 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/K/Kyntheum\\_plakkpsoriasis\\_2017.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%20økonomiske%20rapporter/K/Kyntheum_plakkpsoriasis_2017.pdf)].
4. Sykehusinnkjøp. LIS-TNF/BIO AVTALER 2017 2017 [Available from: <http://sykehusinnkjop.no/wp-content/uploads/2017/12/LIS-TNF-BIO-avtaler-2017.pdf>].
5. European Medicines Agency. Preparatomtale - Humira 2003 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)].
6. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405-17.
7. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):418-31.
8. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):114-23.
9. Sbidian E, Chaimani A, Garcia - Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta - analysis. *The Cochrane Library.* 2017.
10. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *New England Journal of Medicine.* 2010;362(2):118-28.
11. Statens Legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Refusjonsøknad/Retningslinjer%20V.1.0.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Refusjons%20øknad/Retningslinjer%20V.1.0.pdf)].

## APPENDIKS 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 behandlingmessige 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 behandlingalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

**Komparator** – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

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

**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet).

Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.



## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

---



Tremfya (guselkumab) tilbyr en annen virkningsmekanisme\* til behandling av pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Per i dag finnes det norske pasienter som av ulike grunner ikke kommer i mål med dagens behandlingstilbud og vi i Janssen ser derfor et tydelig behov for at flere behandlingsalternativ blir tilgjengeliggjort i Norge. En innføring av guselkumab i Norge vil være et viktig skritt på veien for å bedre behandlingen for pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Guselkumab har i direkte sammenlignende head-to-head studier vist signifikant bedre effekt enn både placebo og Humira (adalimumab) i behandlingen av psoriasis, vist ved relevante og anerkjente kliniske utfallsmål. Som Legemiddelverket påpeker i rapporten er det også en sammenheng mellom pasientenes signifikante kliniske forbedring og den signifikante forbedringen pasientene opplever i livskvalitet ved bruk av guselkumab sammenlignet med adalimumab. Legemiddelverket anerkjenner med andre ord både den relevante kliniske mereffekten som guselkumab gir på sykdommen, og økningen i livskvalitet som pasientene opplever som følge av dette. Janssen støtter Legemiddelverket sitt syn og oppfordrer samtidig beslutningstakerne til å ta hensyn til merverdien som guselkumab gir pasientene, når de skal vurdere om guselkumab skal innføres.

Janssen ønsker til slutt å nevne at vi allerede har strukket oss langt og tilbudt norske myndigheter en lavere konfidensiell pris på guselkumab. Prisen er i tråd med gjeldende anbudskriterier og gjeldende fra 1. mai 2018.

*\*Guselkumab er et utelukkende humant monoklonalt IgG1 $\lambda$ -antistof (mAb), som binder selektivt til proteinet IL-23 (interleukin 23) med høy spesifisitet og affinitet. IL-23 er regulatorisk cytokin, som påvirker differensiering, ekspansjon og overlevelse av en subgruppe av T-celler (f.eks. Th17-celler og Tc17-celler) og medfødte subgrupper av immunceller, som produserer effektor-cytokiner, herunder IL-17A, IL-17F og IL-22, som driver innflammatorisk sykdom. Det er vist at gjennom å selektivt blokkere IL-23 kan man normalisere produksjonen av disse cytokinene hos mennesker.*