

Hurtig metodevurdering

Baricitinib til
Andrelinjebehandling av
moderat til alvorlig revmatoid
artritt (RA)

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

06-04-2017

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).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Olumiant (baricitinib) Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Olumiant i henhold til ID2016_069: *Baricitinib til andrelinjebehandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA)* og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Bakgrunn

Olumiant er et legemiddel til oral behandling av revmatoid artritt med en ny virkemekanisme. Den generelle kliniske effekten ved behandling av revmatoid artritt er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 5 000 – 10 000 pasienter er aktuelle for behandling med Olumiant hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eli Lilly.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten hos pasienter som tidligere er behandlet med metotreksat er dokumentert gjennom kliniske studier hvor Olumiant ble sammenlignet med adalimumab og placebo.
Legemiddelverket mener at effekten er godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at revmatoid artritt er alvorlig, også med dagens standardbehandling.

Kostnadseffektivitet

Eli Lilly har levert en kostnadsminimeringsanalyse hvor Olumiant blir sammenlignet med biologiske legemidler. Det antas at effekten og sikkerheten til Olumiant er som dagens standardbehandling. Legemiddelverket er enig i denne vurderingen. Det er etablert LIS-anbud for biologiske legemidler til revmatoid artritt, og Legemiddelverket mener at Olumiant er kostnadseffektiv dersom det har lik eller lavere pris enn de andre legemidlene i anbudet.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Olumiant ved behandling av revmatoid artritt vil være ubetydelig, dersom det tas i bruk til tilsvarende eller lavere pris enn dagens behandling.

Legemiddelverkets totalvurdering

Siden effekten er antatt å være tilsvarende dagens biologiske legemidler, mener Legemiddelverket at Olumiant kan inngå i LIS-anbudet på samme vilkår som de andre pasientadministrerte legemidlene. Den innsendte dokumentasjonen dokumenterer ikke at Olumiant er kostnadseffektiv behandling dersom det er dyrere enn andre pasientadministrerte legemidler, eller brukes på pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av biologiske legemidler.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	4
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 REVMATOID ARTRITT	8
1.3 ALVORLIGHET.....	8
1.4 BEHANDLING AV REVMATOID ARTRITT.....	9
1.4.1 <i>Behandling med baricitinib (3)</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsanbefalinger og norsk klinisk praksis</i>	9
1.4.3 <i>Komparator</i>	10
1.4.4 <i>Behandling med adalimumab (6)</i>	10
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	11
3 PICO.....	14
3.1 PASIENTPOPULASJON	14
3.2 INTERVENSJON	16
3.3 KOMPARATOR	16
3.4 UTFALLSMÅL.....	17
3.4.1 <i>Effekt</i>	17
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	19
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	19
4 LIS-ANBUD.....	20
4.1 METODE OG FORUTSETNINGER	20

4.1.1	<i>Kostnader (input data)</i>	20
4.2	RESULTATER.....	21
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	21
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	21
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	22
6	DISKUSJON	23
7	KONKLUSJON.....	24
	REFERANSER.....	25
	APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	26
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	30

LOGG

Bestilling:	<i>ID2016_069: Baricitinib til Andrelinjebehandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA)</i>	
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Eli Lilly	
Preparat:	Olumiant	
Virkestoff:	Baricitinib	
Indikasjon:	Moderat til alvorlig revmatoid artritt tidligere behandlet med konvensjonelle sykdomsmodifiserende legemidler	
ATC-nr:	L04AA037	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	av	07-09-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		27-01-2017
Klinikere kontaktet for første gang		08-03-2017
Rapport ferdigstilt:		06-04-2017
Saksbehandlingstid:		69 dager
Saksutredere:		Kristian Samdal Morten Søndena Bjørn Oddvar Strøm
Klinisk ekspert:		Tore Kvien
<p>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.</p>		

ORDLISTE

ACR 20/50/70	American College of Rheumatology – et system for sykdomsvurdering, tallet angir prosent forbedring på utvalgte parametre
CRP	C-reaktivt protein
DAS28	Disease activity score
DMARDs	Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler
EMA	De europeiske legemiddelmyndighetene
EQ-5D-5L	EuroQoL 5-dimensions, 5 levels
ESR	Erytrocytt sedimentasjonsrate («senkning»)
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
IU	Ineternasjonal enhet
JAK	Janus kinase
LDL	Low density lipoproteins
LIS	Sykehusinnkjøp HF – divisjon for legemidler
MCS	Mental komponent score
MT	Markedsføringstillatelse
mTSS	modified Total Sharp Score
QALY	Kvalitetsjustert leveår
PCS	Fysisk komponent score
RA	Revmatoid artritt
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
TNF	Tumornekrosefaktor

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Baricitinib er et nytt oralt legemiddel mot revmatoid artritt. Det er det første legemiddelet som virker ved å hemme Janus-kinase (JAK). I denne metodevurderingsammenlignes baricitinib med biologiske legemidler mot revmatoid artritt, og Legemiddelverket har vurdert om det har tilsvarende effekt og sikkerhet, og dermed kan inngå i det etablerte LIS-anbudet.

1.2 REVMATOID ARTRITT

Revmatoid artritt (RA) er en kronisk inflammatorisk, autoimmun sykdom. Sykdommen karakteriseres av hevelse, ømhet og stivhet i ledd grunnet inflammasjon i leddkapselen, og etterhvert destruksjon av ledd. I noen tilfeller kan det også føre til uførhet og tidligere død. RA er en systemisk sykdom som kan ramme hele kroppen, inkludert hjerte, lunger og øyne. Prevalensen i den industrialiserte verden er på mellom en halv og én prosent, noe som vil si at mellom 25 000 og 50 000 personer er rammet i Norge, og om lag en fjerdedel bruker biologiske legemidler (1). Selv om sykdommen kan ramme i alle aldre, er insidensen høyest mellom 45 og 65 år og sykdommen er to til fire ganger vanligere hos kvinner enn hos menn (2)

1.3 ALVORLIGHET

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Hva som er rimelig kan avhenge av alvorlighetsgrad. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Eli Lilly har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter lik effekt, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV REVMATOID ARTRITT

1.4.1 Behandling med baricitinib (3)

- Indikasjon

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

- Virkningsmekanisme

Baricitinib er en selektiv og reversibel hemmer av Janus-kinase 1 og 2 (JAK 1 og JAK 2). Denne kinasen formidler signaler fra en rekke cytokiner og vekstfaktorer, og er derfor viktig, blant annet i regulering av inflammasjon og immunrespons. En hemming av JAK 1 og JAK 2 vil derfor kunne føre til en reduksjon av inflammasjon, som er gunstig i autoimmune sykdommer. Dette er et nytt prinsippi behandlingen av revmatoid artritt

- Dosering

Baricitinib gis som tabletter. Anbefalt startdose er 4 mg én gang daglig. Dosen bør reduseres til 2 mg daglig hos pasienter over 75 år, pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pasienter med kroniske eller tilbakevendende infeksjoner

- Bivirkninger

De viktigste bivirkningene som ble sett i de kliniske studiene var hyperkolesterolemi, infeksjon, spesielt i øvre luftveier, og kvalme.

1.4.2 Behandlingsanbefalinger og norsk klinisk praksis

Behandling av RA har to ulike mål, lindre symptomene på sykdommen og forsinke sykdomsutviklingen. Symptomlindrende behandling består i hovedsak av smertestillende behandling og kortikosteroider. Sykdomsmodifiserende behandling (DMARDs) deles normalt i to grupper: konvensjonelle DMARDs og biologiske DMARDs. Det er anbefalt at pasienter først prøver konvensjonelle DMARDs. De vanligste som brukes er metotreksat og sulfasalazin/hydroksyklorokin, enten hver for seg eller i kombinasjon. Dersom pasienten ikke responderer tilfredsstillende på konvensjonelle DMARDs, bør biologiske DMARDs brukes. Dette er en legemiddelgruppe som inkluderer flere TNF-hemmere, og noen andre legemidler med effekt på ulike signalveier i immunsystemet. Det er vist at effekten av biologiske DMARDs er bedre dersom det kombineres med metotreksat, slik at dette gjøres dersom pasienten tolererer metotreksat (4). Effekten av de ulike biologiske DMARDs er vist å være tilsvarende (5). På bakgrunn av dette er det i Norge et årlig tilbud på TNF-hemmere og andre biologisk legemidler, hvor det billigste legemiddelet i dette tilbudet anbefales tatt i bruk hos nye pasienter.

1.4.3 Komparator

Baricitinib skal brukes hos pasienter som ikke tolererer eller ikke har tilfredstillende respons på minst ett konvensjonelt DMARD. Dette er samme bruksområde som de biologiske DMARDs, og Legemiddelverket mener derfor at disse er relevante som komparatorer. Siden det i LIS-anbud blir antatt tilsvarende effekt mellom de ulike biologiske DMARDs, og det finnes direkte sammenlignende studier mellom baricitinib og adalimumab velger Legemiddelverket å bruke adalimumab som komparator i den videre vurderingen.

1.4.4 Behandling med adalimumab (6)

- Indikasjon

Adalimumab er indisert for en rekke autoimmune tilstander, i tillegg til revmatoid artitt er det: juvenil idiopatisk artritt, pediatrik plakkpsoriasis, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis og hiroadenitt.

For revmatoid artritt hos voksne er indikasjonen: I kombinasjon med metotreksat: Behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne når responsen på andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler inkl. metotreksat ikke har vært tilstrekkelig. Behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat. Adalimumab kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet. Gitt i kombinasjon med metotreksat har adalimumab vist seg å redusere progresjonshastigheten av den strukturelle leddskaden, målt ved røntgenundersøkelser, og å forbedre den fysiske funksjon.

- Virkningsmekanisme

Adalimumab binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten.

- Dosering

Adalimumab gis som subkutan injeksjon. Anbefalt dose er 40 mg gitt hver 2. uke. Det bør fortsettes med metotreksat under behandling med adalimumab. Under monoterapi, kan noen pasienter som opplever redusert respons på preparatet ha nytte av en doseøkning til adalimumab 40 mg hver uke. Fortsatt behandling hos pasienter som ikke responderer innen uke 12, bør vurderes.

- *Bivirkninger*

De viktigste bivirkningene av adalimumab benmarksdepresjon med redusert antall hvite og røde blodceller, infeksjoner, lipidøkning og stigning i leverenzzymer.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Firmaet har sendt inn studiene som lå til grunn for godkjenning av legemiddelet. Eli Lilly har ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Følgende studier er sendt inn:

	Pasientpopulasjon	Komparator
RA-BEAM (7)	Pasienter uten tilstrekkelig respons på metotreksat	Adalimumab eller placebo
RA-BUILD(8)	Pasienter uten tilstrekkelig respons på konvensjonell, syntetiske DMARD	Placebo
RA-BEACON (9)	Pasienter uten tilstrekkelig respons på biologiske DMARD, inkludert minst en TNF-hemmer	Placebo
RA-BEGIN (10)	Pasienter som tidligere ikke har fått metotreksat	Metotreksat
RA-BEYOND	Pasienter som har deltatt i en av de andre kliniske studiene (forlengelsesstudie)	Ingen

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Av de kliniske studiene nevnt over, oppfyller pasientene i RA-BEAM, RA-BUILD og RA-BEACON kriteriene gitt i markedsføringstilatelsen og disse studiene er dermed relevante for metodevurderingen.

Pasientpopulasjonen i RA-BEGIN synes mindre relevant for denne metodevurderingen, siden EMA ikke har vurdert at nytte er større enn risiko ved bruk av baricitinib hos tidligere ubehandlede pasienter (11)

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
RA-BEAM (7)	Pasienter med moderat til alvorlig RA og utistrekkelig respons på metotreksat. Ikke tidligere behandlet med biologiske DMARD	Baricitinb 4 mg daglig, gitt sammen med metotreksat	Alle pasientene fikk metotreksat, og i tillegg enten placebo eller adalimumab 40 mg subkutan annenhver uke	ACR 20 etter 12 uker	ACR 50 og 70 DAS28-ESR og DAS28-CRP HAQ-DI Verste leddsmerte FACIT-F EQ-5D-5L SF-36
RA-BUILD (8)	Pasienter med moderat til alvorlig RA som ikke responderte tilfredsstillende på konvensjonelle DMARD og ikke var behandlet med biologiske DMARD	Baricitinib 2 mg eller 4 mg en gang daglig. Pasientene fortsatte sin tidligere DMARD-behandling	Placebo sammen med tidligere DMARD-behandling	ACR 20 etter 12 uker	ACR 50 og 70 DAS28-ESR og DAS28-CRP HAQ-DI Verste leddsmerte FACIT-F EQ-5D-5L SF-36
RA-BEACON (9)	Pasienter med moderat til alvorlig RA som ikke responderte tilfredsstillende på biologiske DMARD	Baricitinib 2 mg eller 4 mg en gang daglig. Pasientene fortsatte sin tidligere DMARD-behandling	Placebo sammen med tidligere konvensjonell DMARD-behandling	ACR 20 etter 12 uker	ACR 50 og 70 DAS28-ESR og DAS28-CRP HAQ-DI Verste leddsmerte FACIT-F EQ-5D-5L SF-36

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Pågående studier

Det pågår, eller er planlagt noen studier med baricitinib for andre autoimmune sykdommer, inkludert systemisk lupus erytematosus og graft vs host disease. For en oversikt, se clinicaltrials.gov

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekten av baricitinib er dokumentert gjennom flere kliniske studier. Studiene var randomiserte og dobbeltblindede, og Legemiddelverket mener den kliniske dokumentasjonen er tilstrekkelig god til å benytte disse studiedataene i metodevurderingen. Legemiddelverket legger i den videre vurderingen hovedvekt på RA-BEAM, siden denne studien har relevant komparator i norsk klinisk praksis, og er den studien med lengst oppfølgingstid av de aktuelle studiene.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk

Telefon 22 89 77 00

www.legemiddelverket.no

Kto. 7694 05 00903

Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo

Telefaks 22 89 77 99

post@legemiddelverket.no

Org.nr. NO 974 761 122

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

En norsk studie fant at et utvalg pasienter med RA i gjennomsnitt var 58 år gamle og at omtrent 2 av 3 var kvinner. Denne studien var et tverrsnitt av alle pasienter med RA, slik at karakteristikaene ikke er helt representative for pasienter som bruker biologiske legemidler. Det var 27 % av pasientene som brukte biologiske legemidler i dette datasettet (1). Data fra reseptregisteret viser at pasientene som bruker biologiske DMARDs (adalimumab og etanercept) i gjennomsnitt er rundt 50 år, og det er like mange kvinner og menn som bruker disse legemidlene. Imidlertid har disse legemidlene mange andre indikasjoner, slik at disse tallene ikke er direkte overførbare til pasienter med RA som skal starte opp med biologiske legemidler.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

RA-BEAM var en randomisert, dobbelblindet, placebo- og aktivt kontrollert, multisenterstudie. Studiedeltakerne ble randomisert til å motta enten placebo, baricitinib 4 mg daglig eller adalimumab 40 mg subkutant annenhver uke, i tillegg til eksisterende bakgrunnsterapi. For over 99% av studiepopulasjonen bestod denne bakgrunnsterapien av metotreksat.

Pasientene i RA-BEAM var alle over 18 år, med aktiv revmatoid artritt. Alle pasientene hadde tidligere brukte metotreksat i minimum 12 uker uten tilstrekkelig respons før studiestart. Pasienter som var tidligere behandlet med biologiske DMARDs var ekskludert fra studien.

Studiepopulasjonens baseline-karakteristika var generelt godt balansert mellom alle tre behandlingsarmer i studien. Gjennomsnittsalderen på pasientene var 53 år i placebo- og adalimumab-armene, og 54 år i baricitinib-armen. Andelen kvinner var 78%, 77% og 76% i henholdsvis placebo-, baricitinib,- og adalimumab-armene. I samtlige behandlingsarmer hadde pasientene levd med revmatoid artritt i gjennomsnitt 10 år. For øvrige karakteristika, se Tabell 2.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 2: Pasientkarakteristika fra RA-BEAM, hentet fra (7)

Table 1. Characteristics of the Study Patients and Disease Activity at Baseline.*			
Characteristic	Placebo (N=488)	Baricitinib (N=487)	Adalimumab (N=330)
Age — yr	53±2	54±2	53±12
Female sex — no. (%)	382 (78)	375 (77)	251 (76)
Duration of rheumatoid arthritis — yr	10±9	10±9	10±9
Positive for anti-cyclic citrullinated peptide — no. (%)†	424 (87)	427 (88)	295 (89)
Positive for rheumatoid factor — no. (%)‡	451 (92)	439 (90)	301 (91)
Had ≥3 erosions — no./total no. (%)	371/488 (76)	371/487 (76)	245/327 (75)
mTSS units	45±50	43±50	44±51
Erosion score	27±29	25±28	26±29
Score for narrowing of joint space	18±23	17±23	18±24
Swollen-joint count, of 66 joints examined	16±9	15±8	15±9
Tender-joint count, of 68 joints examined	23±14	23±13	23±14
Scores for global and pain assessment§			
Physician's Global Assessment	64±17	66±17	65±17
Patient's Global Assessment	61±23	63±21	64±21
Patient's assessment of pain	60±23	62±22	61±23
HAQ-DI	1.55±0.67	1.57±0.68	1.59±0.70
High-sensitivity C-reactive protein — mg/liter¶	20±21	22±23	22±21
ESR — mm/hr	49±26	49±26	48±26
DAS28-CRP	5.7±1.0	5.8±0.9	5.8±0.9
DAS28-ESR	6.4±1.0	6.5±0.9	6.4±1.0
Simplified Disease Activity Index	40±13	40±13	40±13

* Plus-minus values are means ±SD. The total number of patients in each group is the number of patients who were randomly assigned to that group and who received at least one dose of the assigned study medication. There were no clinically significant between-group differences at baseline. DAS28 denotes the 28-joint Disease Activity Score, which is based on the C-reactive protein level (DAS28-CRP) or on the erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR); HAQ-DI Health Assessment Questionnaire-Disability Index, in which the range of scores is 0 to 3, with higher scores indicating greater disability; and mTSS the van der Heijde modification of the total Sharp score, in which the range is 0 to 448, with higher scores indicating greater damage. See Table S2 in the Supplementary Appendix for information on baseline characteristics and disease activity according to geographic region.

† Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide antibody was defined as a value that exceeded the upper limit of the normal range (i.e., >10 U per milliliter).

‡ Positivity for rheumatoid factor was defined as a value that exceeded the upper limit of the normal range (i.e., >14 IU per milliliter).

§ Values for the Physician's Global Assessment, the Patient's Global Assessment, and the patient's assessment of pain range from 0 to 100 mm (visual analogue scale), with higher values indicating greater levels of disease activity or pain.

¶ The upper limit of the normal range for the level of high-sensitivity C-reactive protein is 3.0 mg per liter.

|| In the Simplified Disease Activity Index, scores range from 0.1 to 86.0, with higher scores indicating greater disease activity and a score of 3.3 or less indicating remission.

Legemiddelverkets vurdering

Inklusjonskriteriene i RA-BEAM stemmer godt med de pasientene som er aktuelle for behandling med baricitinib i klinisk praksis. Legemiddelverket mener det er vanskelig å finne gode data for hvilke pasienter som starter med biologiske DMARDs for RA i dag, men de tilgjengelige data tyder på at det er flese kvinner, og at gjennomsnittspasienten er i 50-årene. Dette stemmer med pasientpopulasjonen i RA-BEAM. Når det gjelder sykdomsaktivitet er det vanskelig og si noe basert på de tilgjengelige dataene. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener også at pasientpopulajonen er tilstrekkelig lik de pasientene som er aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen fra RA-BEAM som tilfredstillende for metodevurderingen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket antar at pasienter i norsk klinisk praksis vil bli behandlet i henhold til preparatomtalen, altså med 4 mg én gang daglig så lenge pasienten har tilfredstillende effekt og ikke uakseptable bivirkninger.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den innsendte kliniske dokumentasjonen ble pasientene behandlet med 4 mg daglig. I forlengelsesstudien (RA-BEYOND) kunne pasientene redusere dosen etter 15 måneders behandling, men dette førte til en noe dårligere effekt enn behandling med 4 mg.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener baricitinib 4 mg daglig, som benyttet i de kliniske studiene, vil bli benyttet også i klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar derfor doseringen i den innsendte analysen

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Pasienter som ikke har fått tilstrekkelig effekt av konvensjonelle DMARDs behandles i dag med biologiske legemidler, hovedsakelig TNF-hemmere. Valget av TNF-hemmer for nye pasienter og ved bytte av behandling avgjøres av LIS-anbefalinger etter et årlig anbud.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den viktigste kliniske studien (RA-BEAM) ble baricitinib sammenlignet med adalimumab, som er et av legemidlene som inngår i LIS-anbudet for biologiske legemidler.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at de legemidlene som inngår i LIS-anbudet for biologiske legemidler er relevante komparatorer for pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av førstelinjes DMARD-behandling.

Legemiddelverket godtar komparator for denne populasjonen.

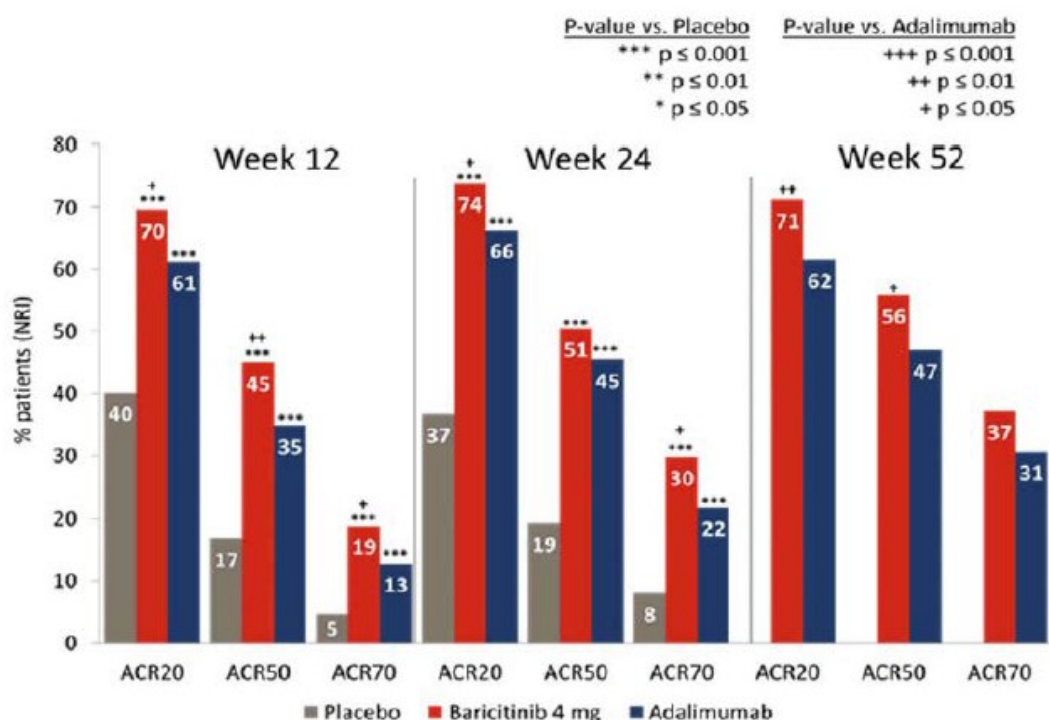
3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

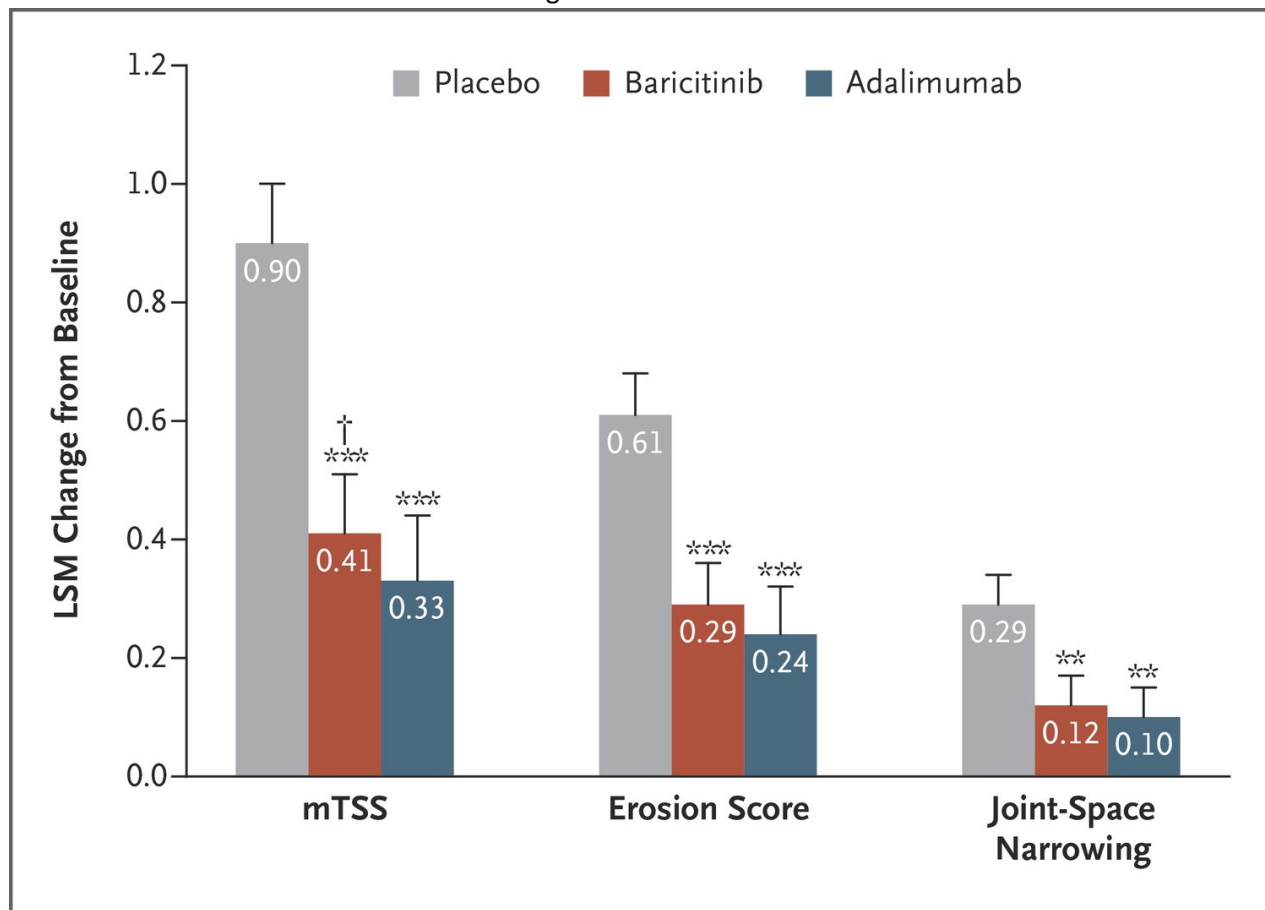
Primærendepunktet i RA-BEAM-studien var ACR20, som tilsvarer andelen studiedeltakere som oppnådde 20% forbedring i et kjernesett med kriterier satt av American College of Rheumatology, ved uke 12. Det var planlagt først en non-inferioritetstest, og dersom den var positiv kunne man så teste for overlegenhet. Baricitinib var mer effektiv (superior) sammenlignet med adalimumab for utfallsmålet ACR20 ved uke 12 ($p \leq 0,05$), uke 24 ($p \leq 0,05$) og uke 52 ($p \leq 0,01$).

Baricitinib ble óg vist å være non-inferior, og i noen tilfeller superior, til adalimumab med hensyn på de sekundære endepunktene ACR50 og ACR70, som tilsvarer henholdsvis en 50% og 70% forbedring etter ACR-kriteriene (se Figur 1).



Figur 1: Effekt av baricitinib sammenlignet med adalimumab og placebo på ACR-score ved ulike tidspunkter

Det ble også samlet inn radiologiske endepunkter, hvor det var en trend mot at adalimumab hadde noe bedre effekt enn baricitinib ved 24 uker. Se figur 2 for disse verdiene.



Figur 2: Radiologiske endepunkter fra RA-BEAM ved 24 uker. Symboler som i Figur 1.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener den kliniske effekten av baricitinib er godt dokumentert i en direkte sammenlignende studie mot et biologisk DMARD med relevante og anerkjente utfallsmål. Tilsvarende resultater ble óg demonstrert i de øvrige kliniske studiene, så effekten av baricitinib er å anse som godt dokumentert for den aktuelle pasientpopulasjonen. Langtidseffektene er ikke dokumentert på det nåværende tidspunkt.

Legemiddelverket godtar sammenlikningen av effekt mellom baricitinib og adalimumab.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

De vanligste rapporterte bivirkningene fra pasienter behandlet med baricitinib, enten i monoterapi eller i kombinasjon med konvensjonelle DMARDs, inkluderte økte nivåer av LDL-kolesterol, infeksjoner i øvre luftveier og kvalme.

Baricitinib ble generelt godt tolerert. De fleste observerte bivirkninger var milde til moderate, med få tilfeller av alvorlige bivirkninger og få tilfeller av bivirkninger som førte til at pasienter trakk seg fra studiene. Sikkerhetsprofilen til baricitinib var generelt sammenlignbar med adalimumab.

Insidensen av herpes simplex- og herpes zoster-infeksjoner var signifikant høyere i baricitinib-gruppene enn hos pasienter som fikk placebo. Om lag 95% av disse tilfellene var milde til moderate, og kompliserte tilfeller var sjeldne. Ingen signifikant forskjell ble observert mellom baricitinib- og adalimumab-gruppene mhp herpes-infeksjoner. Det var ikke økt insidens av klinisk viktige bivirkninger av baricitinib 4mg sammenlignet med baricitinib 2mg.

Legemiddelverkets vurdering

Den kliniske dokumentasjonen tyder på at bivirkninger av baricitinib ikke er vesentlig forskjellig fra adalimumab.

Legemiddelverket godtar sammenlikningen av bivirkninger mellom baricitinib og adalimumab.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitetsdata ble innhentet direkte fra studiedeltakerne via SF-36- og EQ-5D-spørreskjemaer. SF-36 inkluderer både en fysisk komponent score (PCS) og en mental komponent score (MCS). Baricitinib viste bedre effekt enn adalimumab på PCS ved uke 12, 24 og 52, og var non-inferior mot adalimumab på MCS over hele studieperioden.

Baricitinib var overlegen adalimumab etter EQ-5D (UK-tariff) ved uke 52.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at helserelatert livskvalitet er innhentet direkte fra studiedeltakerne via anerkjente instrumenter for måling av livskvalitet. Ingen negative effekter på helserelatert livskvalitet ble registrert ved bruk av baricitinib sammenlignet med adalimumab.

Legemiddelverket godtar de benyttede metodene for måling av helserelatert livskvalitet i studien, og godtar sammenlikningen mellom baricitinib og adalimumab mhp helserelatert livskvalitet.

4 LIS-ANBUD

I den økonomiske analysen sammenlignes baricitinib med biologiske DMARD.

4.1 METODE OG FORUTSETNINGER

Innsendt analyse

Eli Lilly har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse hvor baricitinib sammenlignes med de biologiske legemidlene i anbudet for biologiske legemidler. I denne analysen legges kun legemiddelkostnad til grunn for beslutningen om legemiddelet bør tas i bruk. Det er imidlertid ikke en kostnadsminimeringsanalyse i streng forstand, da det er vist effektforskjeller mellom baricitinib og adalimumab. Tilnærmingen er gjort fordi baricitinib vil inngå i LIS-TNF/BIO anbud der anbefalingene kun er basert på legemiddelkostnadene, og det antas tilsvarende effekt for alle legemidlene som inngår.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at effekten av baricitinib er minst like god som biologiske DMARDs, og mener derfor det er akseptabelt med en kostnadsminimeringstilnærming i dette tilfellet.

4.1.1 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

I dagens LIS-anbud vektlegges kun legemiddelkostnader i anbefalingene, og produsenten har derfor ikke inkludert andre kostnader i vurderingen.

Legemiddelverkets vurdering

Baricitinib er en tablett, og vil dermed ikke ha administrasjonskostnader til injeksjon. LIS-anbudet er derimot delt i en del for pasientadministrerte og en del for sykehusadministrerte legemidler, og Legemiddelverket mener kostnadsforskjellene, utenom legemiddelkostnadene, mellom baricitinib og andre pasientadministrerte legemidler vil være små i forhold til totalkostandene.

Legemiddelverket godtar produsentens tilnærming.

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Det er ikke inkludert indirekte kostnader i analysen

Legemiddelverkets vurdering

Som for direkte kostnader antar Legemiddelverket at det vil være små forskjeller i indirekte kostnader mellom de ulike pasientadministrerte legemidlene.

Legemiddelverket godtar produsentens tilnærming.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Siden prisene på biologiske DMARDs vil variere hvert år avhengig av anbudsprisene og firmaet mener å ha dokumentert tilsvarende effekt som biologiske DMARDs gjennom en direkte sammenligning med adalimumab, mener firmaet at baricitinib bør inngå i LIS-BIO/TNF-anbudet på like vilkår som de andre legemidlene som inngår i dette anbudet.

Legemiddelverket er enig produsentens forutsetninger for analysen og har ikke gjennomført egne analyser.

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Baricitinib kan kun anses som en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med de biologiske legemidlene dersom prisen er lik eller lavere enn det biologiske legemidlet det sammenlignes mot. Dersom effektforskjeller mellom baricitinib og biologiske legemidler skal brukes for forsvare en eventuell høyere pris for baricitinib, må forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket mener baricitinib bør tas i bruk dersom prisen er lik eller lavere enn de andre legemidlene i LIS-TNF/BIO anbudet og baricitinib vil fortrenge andre legemidler i anbudet.

Baricitinib er et nytt prinsipp (hemmer av JAK) i behandlingen av RA og kan være et alternativ til de pasientadministrerte biologiske legemidlene. Det antas likevel at baricitinib ikke vil utvide bruken av legemidler ved RA i vesentlig grad, men hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for biologiske legemidler. Innføring av baricitinib vil derfor ikke gi vesentlige budsjettkonsekvenser.

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av vekst i antall pasienter med RA som får behandling med biologiske legemidler, LIS-anbudspriser og -anbefalinger samt kommende nye legemidler, eksempelvis biotilsvarende legemidler.

6 DISKUSJON

Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at baricitinib er tilsvarende som biologiske legemidler ved RA. Det er derfor rimelig at det kan konkurrere i det pågående LIS-anbudet. Dagens anbudsregler åpner for at et dyrere alternativ tas i bruk dersom det foreligger bedre effektdata i sammenlignende studier, eller dersom legemiddelet er enklere å bruke eller bedre tolerert enn alternativene. Baricitinib er en tablett med bedre effekt i sammenlignende studier enn adalimumab, og det er derfor en mulighet for at en del pasienter vil få behandling selv om baricitinib ikke skulle være billigste pasientadministrerte alternativet i anbudet. Legemiddelverket vil understreke at dersom anbefalingene i LIS-anbudet omgås på bakgrunn av disse argumentene, er kostnadseffektiviteten til baricitinib i slike tilfeller ikke vurdert.

Legemiddelverket har kun vurdert kostnadseffektiviteten hos pasienter som tidligere er behandlet med konvensjonelle DMARDs, og ikke tidligere er behandlet med biologiske legemidler. Den innsendte dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å vurdere hvorvidt baricitinib er kostnadseffektiv sammenlignet med biologiske DMARDs dersom prisen på baricitinib er høyere enn det billigste legemiddelet i anbudet. Det er heller ikke grunnlag for å si noe hvorvidt baricitinib er kostnadseffektiv behandling av pasienter som ikke får tilstrekkelig respons for tidligere biologiske DMARDs, selv om det vist at det har effekt hos denne pasientgruppen. Dersom baricitinib tas i bruk i hos disse pasientene vil det kunne føre til økte kostnader for sykehusene, mens størrelsen på helsegevinsten ikke er vurdert.

Dersom klinikere ønsker å bruke baricitinib på pasienter med utilfredstillende effekt på biologiske DMARDs, bør dette vurderes i en ny metodevurdering.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*
Revmatoid artritt er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner og redusert livskvalitet.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*
Den innsendte dokumentasjonen viser at baricitinib trolig har tilsvarende effekt og sikkerhet ved tidligere behandlet RA som biologiske legemidler.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt dersom baricitinib har lik eller lavere pris enn andre pasientadministrerte legemidler i LIS-anbudet.*
Siden effekten er t som dagens biologiske legemidler, mener Legemiddelverket at baricitinib kan inngå i anbudet på samme vilkår som de andre pasientadministrerte legemidlene. Den innsendte dokumentasjonen dokumenterer ikke at baricitinib er kostnadseffektiv behandling dersom det er dyrere enn andre pasientadministrerte legemidler, eller brukes på pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av biologiske legemidler. Dersom effektforskjeller mellom baricitinib og biologiske legemidler skal brukes for forsvare en eventuell høyere pris for baricitinib, må forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse.

Legemiddelverket mener at baricitinib kan inngå i LIS-anbudet på lik linje som andre pasientadministrerte legemidler.

Statens legemiddelverk, xx-04-201x

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Kristina Samdal
Morten Søndena
Bjørn Oddvar Strøm

REFERANSER

1. Haugeberg G, Rebnord EW, Diamantopoulos A, Gjelberg H, Rødevand E, Sokka T. Revmatoid artritt i Norge – demografi, sykdomskarakteristika og behandling. En sammenligning med andre europeiske land og USA. Norsk Epidemiologi. 2012;22(2):127-34.
2. Helsebiblioteket. Pasientinformasjon - Leddgikt - revmatoid artritt 2015 [Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/muskel-og-skjelett/reumatoid-artritt-leddgikt>.
3. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Olumiant 2017 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf.
4. Brun JG. T17.1.1 Revmatoid artritt (RA). In: Fjellstad T, editor. Norsk Legemiddelhandbok. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2016.
5. National institute for healthcare and excellence (NICE). Technology appraisal guidance [TA375] - Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed 2016 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta375>.
6. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Humira 2017 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
7. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. New England Journal of Medicine. 2017;376(7):652-62.
8. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y-C, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2017;76(1):88-95.
9. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. New England Journal of Medicine. 2016;374(13):1243-52.
10. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. Arthritis & Rheumatology. 2017;69(3):506-17.
11. European Medicines Agency. European Public Assessment report - Olumiant 2016 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004085/WC500223725.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 behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/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):

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk	Telefon 22 89 77 00	www.legemiddelverket.no	Kto. 7694 05 00903
Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo	Telefaks 22 89 77 99	post@legemiddelverket.no	Org.nr. NO 974 761 122

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

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

Notat fra Eli Lilly vedrørende Legemiddelverkets metodevurdering av Olumiant.

1. Legemiddelverket mener at Olumiant kan inngå i LIS anbud på samme vilkår som andre pasientadministrerte legemidler. Videre skriver de i sin rapport at kostnadseffektiviteten på baricitinib ikke er vurdert hos pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av biologiske legemidler. Det bør understrekes at dette heller ikke er vurdert på andre legemidler som inngår i LIS-anbudet.