

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

Iksekizumab (Taltz) til behandling
av plakkpsoriasis

Vurdering av innsendt dokumentasjon

08-06-2018

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 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 Taltz (iksekizumab) i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2015_055: "Iksekizumab (Taltz) til behandling av plakkpsoriasis». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eli Lilly. Legemiddelverket har vurdert om klinisk effekt og sikkerhet av Taltz er sammenlignbar med andre biologiske legemidler til behandling av plakkpsoriasis.

Bakgrunn

Taltz er et 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 Eli Lilly.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Taltz har i de kliniske studiene UNCOVER-2 og UNCOVER-3 vist å være minst like god som etanercept 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 iksekizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Kostnadseffektivitet

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

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at Taltz har minst like god effekt og sikkerhet som etanercept med hensyn på behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen.

LIS-anbud

Eli Lilly har levert tilbud på Taltz til LIS TNF/BIO-anbudet. Behandlingskostnader ved bruk av Taltz sammenlignet med øvrige biologiske legemidler i anbefalingene fra anbudet vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	4
LOGG	5
ORDLISTE	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 PROBLEMSTILLING	7
1.2 PSORIASIS.....	7
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	7
1.4 BEHANDLING AV PSORIASIS	8
1.4.1 <i>Behandling med iksekizumab</i>	8
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	8
1.4.3 <i>Komparator</i>	9
1.4.4 <i>Behandling med etanercept</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	14
3.3 KOMPARATOR.....	15
3.4 UTFALLSMÅL.....	16
3.4.1 <i>Effekt</i>	16
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	18
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	18
4 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING	20
REFERANSER.....	21
APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	23
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	27

LOGG

Bestilling:	ID-nr 2015_055: Iksekizumab (Taltz) til behandling av plakkpsoriasis
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Eli Lilly
Preparat:	Taltz
Virkestoff:	Iksekizumab
Indikasjon:	Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling
ATC-nr:	L04A C13
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	03-02-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	01-03-2018
Klinikere kontaktet for første gang	22-05-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	01-06-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	22-05-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	28-05-2018
Rapport ferdigstilt:	08-06-2018
Saksbehandlingstid:	99 dager, hvorav 6 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutreder:	Morten Søndena
Kliniske eksperter:	Ragnhild Telnes
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet 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

BSA	Body Surface Area
DLQI	Dermatology Life Quality Index
IL	Interleukin
IXE	Iksekizumab
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
NRS	Numerical Rating Scale
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PUVA	Psoralen og ultrafiolett lys type A
QALY	Quality Adjusted Life Year
sPGA	Static Physician's Global Assessment
TNF	Tumor nekrosefaktor
UV-B	Ultrafiolett lys type B
VAS	Visuell analog skala

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

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

I tillegg til plakkpsoriasis, er iksekizumab godkjent til behandling av psoriasisartritt. Denne indikasjonen er omtalt i en egen metodevurdering (ID-nr: 2017_084).

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 (1).

Det anslås at psoriasis forekommer hos omtrent 2-3 % av befolkningen, og at om lag 120 000 personer i Norge lider av psoriasis (2).

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 iksekizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV PSORIASIS

1.4.1 Behandling med iksekizumab

- Indikasjon

Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

- Virkningsmekanisme

Iksekizumab er et monoklonalt antistoff, som virker ved å binde seg til interleukin 17A, et signalstoff i kroppens immunsystem. Interleukin 17A er involvert i prosesser i immunsystemet, inkludert betennelsesprosesser, som forårsaker psoriasis. Ved å binde seg til interleukin 17A vil iksekizumab hindre signalstoffet fra å utøve sin effekt, og dermed redusere betennelsen og symptomer som er assosiert med psoriasis.

- Dosering

Anbefalt dose er 160 mg (2 injeksjoner à 80 mg) som subkutan injeksjon ved uke 0, deretter 80 mg ved uke 2, 4, 6, 8, 10 og 12, videre 1 vedlikeholdsdose på 80 mg hver 4. uke.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved bruk av iksekizumab er reaksjoner på injeksjonsstedet, hodepine og infeksjoner i nese og hals.

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for iksekizumab (3).

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: PASI¹ >10, BSA² >10 %, DLQI³ >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

¹ Psoriasis Area Severity Index: et mål på alvorlighetsgraden av psoriasis. Resulterer i en skår fra 0 (ingen sykdom) til 72 (maksimal sykdom). Skår ≥ 10 indikerer vanligvis alvorlig sykdom.

² Body Surface Area: Prosentandel av hudens overflate som er affisert av psoriasis. Skår ≥ 10 % indikerer vanligvis alvorlig sykdom.

³ 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 ≥ 10 indikerer moderat-til-alvorlig sykdom.

metotreksat i adekvat dose før de kunne få biologiske legemidler. Legemiddelverket har nylig vært i kontakt med klinikere som bekrefter at disse retningslinjene fortsatt følges (4).

Biologiske legemidler til behandling av autoimmune sykdommer kjøpes inn av sykehusene gjennom et anbud. I utgangspunktet skal det rimeligste legemidlet i anbudet brukes. Dersom forskrivende lege av medisinske årsaker ikke velger rimeligste alternativ skal dette begrunnes i pasientens journal. I de foreliggende anbefalingene fra anbudet er følgende legemidler aktuelle til behandling av psoriasis:

Tabell 1: Biologiske Legemidler til behandling av psoriasis i LIS-TNF/BIO-anbudet for perioden 01.05.2018-30.04.2019, rangert etter pris (5)

Virkemekanisme	Virkestoff	Administrasjonsform
TNF-hemmer	Infliximab	Infusjon
TNF-hemmer	Etanercept	Subkutan injeksjon
IL-17A, F og A/F-hemmer	Brodalumab	Subkutan injeksjon
IL-17A-hemmer	Sekukinumab	Subkutan injeksjon
TNF-hemmer	Adalimumab	Subkutan injeksjon

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 infliximab.

1.4.3 Komparator

Legemiddelverket mener at alle de biologiske legemidlene som er inkludert i de gjeldende anbefalingene til behandling av psoriasis (Tabell 1) er å anse som relevante komparatorer for iksekizumab. Siden det foreligger direkte sammenlignende studier mellom iksekizumab og etanercept, vil etanercept bli brukt som hovedkomparator i den videre analysen.

1.4.4 Behandling med etanercept

- Indikasjon
Behandling av voksne med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke har respondert på eller er intolerante overfor annen systemisk behandling, inkl. ciklosporin, metotreksat eller psoralen og PUVA, eller hvor slik behandling er kontraindisert.
- Virkningsmekanisme
Etanercept virker ved å binde seg til proteinet tumor nekrose-faktor (TNF), og dermed hindre det fra å utøve sin aktivitet. TNF er involvert i betennelsesprosesser i kroppen, og når dets aktivitet blokkeres av etanercept reduseres betennelsesnivået og andre sykdomssymptomer.
- Dosering
Anbefalt dose 25 mg 2 ganger pr. uke, alternativt 50 mg 1 gang pr. uke. Alternativt kan 50 mg gis 2 ganger pr. uke i opptil 12 uker, om nødvendig etterfulgt av en dose på 25 mg 2 ganger pr. uke, alternativt 50 mg 1 gang pr. uke.
- Bivirkninger
De vanligste bivirkningene ved bruk av etanercept er reaksjoner på injeksjonsstedet og infeksjoner.

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for etanercept (6).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Eli Lilly har sendt inn dokumentasjon fra tre pivotale fase III-studier. Disse studiene utgjorde det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget for innvilget markedsføringstillatelse (MT) av iksekizumab. Eli Lilly har i tillegg sendt inn dokumentasjon fra studien IXORA-S, som er en direkte sammenlignende studie mot ustekinumab, en interleukin 12/23-hemmer.

Lilly har ikke innsendt systematiske litteratursøk i relevante databaser.

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
UNCOVER-1 (7)	Pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (PASI ≥ 12 ; sPGA ≥ 3 ; BSA ≥ 10 %) som er aktuelle for fototerapi, systemisk behandling, eller begge (N=1296).	IXE 80 mg Q2W eller Q4W i 12 uker, etterfulgt av IXE 80 mg Q4W eller Q12W	Placebo	PASI 75 og sPGA 0/1 ved uke 12	PASI 90, PASI 100, sPGA 0
UNCOVER-2 (7, 8)	Pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (PASI ≥ 12 ; sPGA ≥ 3 ; BSA ≥ 10 %) som er aktuelle for fototerapi, systemisk behandling, eller begge (N=1224).	IXE 80 mg Q2W eller Q4W i 12 uker, etterfulgt av IXE 80 mg Q4W eller Q12W	Placebo og etanercept	PASI75 og sPGA 0/1 ved uke 12	PASI 90, PASI 100, sPGA 0, itch NRS, DLQI
UNCOVER-3 (7-9)	Pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (PASI ≥ 12 ; sPGA ≥ 3 ; BSA ≥ 10 %) som er aktuelle for fototerapi, systemisk behandling, eller begge (N=1346).	IXE 80 mg Q2W eller Q4W i 12 uker	Placebo og etanercept	PASI 75 og sPGA 0/1 ved uke 12	PASI 90, PASI 100, sPGA 0, itch NRS, DLQI
IXORA-S (10)	Pasienter med kronisk plakkpsoriasis (PASI ≥ 10), som har tidligere sviktet på behandling med eller har kontraindikasjon eller intolerabilitet mot minst én systemisk behandling (N=302).	IXE 80 mg Q2W i 12 uker, etterfulgt av IXE 80 mg Q4W	Ustekinumab	PASI 90 ved uke 12	PASI 75, PASI 100, sPGA 0, DLQI, itch NRS, hudsmerte VAS

PASI75/90/100=75/90/100 % forbedring i PASI-skår fra baseline; sPGA=static Physician's Global Assessment; BSA=Body Surface Area; IXE=iksekizumab; Q2W=1 injeksjon hver 2. Uke; Q4W=1 injeksjon hver 4. Uke; Q12W=1 injeksjon hver 12. uke; NRS=numerisk rating scale (kløeskala); DLQI=Dermatology Life Quality Index; VAS=visuell analog skala

Pågående studier

- Studie av iksekizumab på barn (6-18 år) med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (NCT03073200)
- Studie av iksekizumab på kinesiske deltakere med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (NCT03364309)
- Studie av iksekizumab på deltakere med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som er naive til systemisk behandling (NCT02634801, Studie med fumarsyreestere og metotreksat)
- Fase 3-studie på deltakere med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (Langtidsdata fra doseringsstudie, NCT01474512)
- Fase 3-studie på deltakere med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (Langtidsdata fra UNCOVER 3, NCT01646177)
- Fase 3-studie på deltakere med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (Langtidsdata fra UNCOVER 2, NCT01597245)

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekten av iksekizumab 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.

I UNCOVER-1 er iksekizumab kun sammenlignet med placebo, som Legemiddelverket ikke anser som en relevant komparator for denne metodevurderingen. I studiene UNCOVER-2 og UNCOVER-3 er effekt og sikkerhet av iksekizumab sammenlignet med etanercept, som er et relevant biologisk legemiddel i norsk klinisk praksis. I IXORA-S-studien er iksekizumab sammenlignet med ustekinumab, som også er en interleukinhemmer. Denne studien er i utgangspunktet svært relevant for denne metodevurdering, ettersom interleukinhemmere generelt er vist å være mer effektive i behandling av plakkpsoriasis enn TNF-hemmere (11). Ustekinumab er imidlertid ikke inkludert i de gjeldende anbefalingene for biologisk behandling av plakkpsoriasis (5). Legemiddelverket velger derfor å legge mest vekt på sammenligningen med etanercept i UNCOVER-2 og UNCOVER-3, siden disse studiene synes mest relevant med hensyn på gjeldende anbefalinger og norsk klinisk praksis.

3 PICO⁴

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 (4). 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 for å være aktuelle for behandling med biologiske legemidler.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

For å kvalifisere til deltagelse i UNCOVER-2 og UNCOVER-3 måtte pasientene ha sykdomsaktivitet over et visst nivå, herunder BSA \geq 10 %, sPGA \geq 3 og PASI \geq 12. Pasientene måtte i tillegg ha hatt diagnosen i minst 6 måneder før studiestart.

Pasientene i de to kliniske studiene var i gjennomsnitt 45-46 år, veide 89-93 kg, hadde vært diagnostisert med plakkpsoriasis i 18-19 år og omtrent 70 % av deltagerne var menn. 42 % hadde tidligere mottatt fototerapi, 47,5 % hadde tidligere mottatt konvensjonell systemisk behandling og 19 % 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 iksekizumab.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I henhold til godkjent preparatomtale skal iksekizumab gis som startdose på 160 mg (2 injeksjoner á 80 mg) ved uke 0, og deretter 80 mg ved uke 2, 4, 6, 8, 10 og 12, etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 80 mg hver 4. uke (3).

⁴ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Det var to intervensjonsarmer i UNCOVER-2 og UNCOVER-3. I begge armene i begge studier fikk deltagerne først en startdose på 160 mg iksekizumab, etterfulgt av enten iksekizumab 80 mg hver 2. uke eller hver 4. uke i en induksjonsperiode på 12 uker. Etter uke 12, gikk deltagerne i UNCOVER-3 over i en langtidsoppfølgingsstudie, hvor de fikk administrert vedlikeholdsdoser med iksekizumab 80 mg hver 4. uke i inntil 108 uker.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener iksekizumab vil bli brukt i henhold til godkjent preparatomtale, og at pasientene vil stå på behandling med iksekizumab så lenge de har god effekt av behandlingen, uten uakseptable bivirkninger. Legemiddelverket vil i størst grad vektlegge effektresultatene fra intervensjonsarmen som fikk administrert iksekizumab annenhver uke i induksjonsperioden av studien (frem til uke 12).

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 de gjeldende anbefalingene for 2018 er infliksimab førstevalg. Etanercept er inkludert i anbefalingene med ulike doseringsregimer; 50 mg én gang per uke, 25 mg to ganger per uke og høydosebehandling med 50 mg to ganger per uke. Sistnevnte er begrenset til 12 ukers behandling etterfulgt av en av de to førstnevnte doseringsregimene (5).

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.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I de kliniske studiene UNCOVER-2 og UNCOVER-3 ble iksekizumab sammenlignet med etanercept, en TNF-hemmer som inngår i gjeldende anbefalinger for valg av biologiske legemidler til behandling av pasienter med plakkpsoriasis. Pasientene i komparator-armen i studiene fikk administrert etanercept 50 mg to ganger ukentlig frem til uke 12.

Legemiddelverkets vurdering

I henhold til godkjent preparatomtale og gjeldende anbefalinger for behandling av plakkpsoriasis skal etanercept administreres som 25 mg to ganger per uke, eller 50 mg én gang per uke. Alternativt kan 50 mg to ganger per uke benyttes i opptil uke 12 (høydosebehandling) (6).

Ifølge kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med benyttes høydosebehandling med etanercept de 12 første ukene i liten grad i norsk klinisk praksis. Det er i studier vist en noe raskere respons ved bruk av høydosebehandling med etanercept, men utfallet over tid er ikke vesentlig forskjellig mellom pasienter som får høydose- eller lavdosebehandling i induksjonsperioden av behandlingen (12). Ettersom denne metodevurderingen er avgrenset til å kun vurdere om det er sammenlignbar effekt mellom iksekizumab

og komparator, mener Legemiddelverket det er akseptabelt at det ble benyttet høydosebehandling med etanercept under induksjonsperioden i UNCOVER-2 og UNCOVER-3.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

De viktigste effektresultatene fra UNCOVER-2 og UNCOVER-3 er vist i henholdsvis Tabell 3 og Tabell 4.

Tabell 3: Effekterresultater ved uke 12 i UNCOVER-2.

Endepunkter	Antall pasienter (%)			
	Placebo (N = 168)	Taltz 80 mg hver 4. uke (N = 347)	Taltz 80 mg hver 2. uke (N = 351)	Etanercept 50 mg to ganger i uken (N = 358)
sPGA på "0" ("tilhelet") eller "1" ("nesten tilhelet")	4 (2,4)	253 (72,9) ^a	292 (83,2) ^a	129 (36,0)
sPGA på "0" ("tilhelet")	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	149 (41,6) ^a
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,b}	248 (70,7) ^{a,b}	67 (18,7) ^a
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c
Itch NRS reduksjon ≥ 4 ^d	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a

Forkortelser: N = antall pasienter i intent-to-treat populasjonen

Merk: pasienter med manglende data ble regnet som ikke-respondere

^a p < 0,001 sammenlignet med placebo

^b p < 0,001 sammenlignet med etanercept

^c p < 0,01 sammenlignet med placebo

^d Pasienter med Itch NRS > = 4 ved baseline: placebo N = 135, Taltz 80 mg hver 4. uke N = 293, Taltz 80 mg hver 2. uke N = 303, Etanercept N = 306

Tabell 4: Effektresultater ved uke 12 i UNCOVER-3.

Endepunkter	Antall pasienter (%)			
	Placebo (N = 193)	Taltz 80 mg hver 4. uke (N = 386)	Taltz 80 mg hver 2. uke (N = 385)	Etanercept 50 mg to ganger i uken (N = 382)
sPGA på "0" ("tilhelet") eller "1" ("nesten tilhelet")	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a
sPGA på "0" ("tilhelet")	0	139 (36,0) ^{a,b}	155 (40,3) ^{a,b}	33 (8,6) ^a
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) ^{a,b}	336 (87,3) ^{a,b}	204 (53,4) ^a
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) ^{a,b}	262 (68,1) ^{a,b}	98 (25,7) ^a
PASI 100	0	135 (35,0) ^{a,b}	145 (37,7) ^{a,b}	28 (7,3) ^a
Itch NRS reduksjon ≥ 4 ^c	33 (20,9)	250 (79,9) ^{a,b}	264 (82,5) ^{a,b}	200 (64,1) ^a

Forkortelser: N = antall pasienter i intent-to-treat populasjonen

MERK: pasienter med manglende data ble regnet som ikke-respondere

^a p < 0,001 sammenlignet med placebo

^b p < 0,001 sammenlignet med etanercept

^c Pasienter med Itch NRS ≥ 4 ved baseline: placebo N = 158, Taltz 80 mg hver 4. uke N = 313, Taltz 80 mg hver 2. uke N = 320, Etanercept N = 312

For begge induksjonsregimer av iksekizumab ble det i begge studier dokumentert statistisk signifikant bedre effekt enn etanercept og placebo etter 12 uker. Responsraten var generelt noe høyere i armene som fikk administrert iksekizumab i henhold til godkjent SPC, dvs. hver 2. uke, sammenlignet med armene som fikk iksekizumab administrert hver 4. uke. Subgruppeanalyser viste ingen vesentlige forskjeller i PASI 75-respons mellom pasienter som var naive til biologisk behandling og de som hadde mottatt tidligere biologisk behandling.

Etter uke 12 gikk studiedeltakerne i placebo- og iksekizumab-armene UNCOVER-3 over i en ublindert langtidsoppfølgingsstudie som varte frem til uke 108. Resultatene fra denne oppfølgingsstudien viste at responsraten som ble observert frem til uke 12, var generelt stabil og ble opprettholdt frem til uke 108 for alle de viktigste kliniske endepunktene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at iksekizumab har statistisk signifikant bedre effekt enn placebo og etanercept i behandling av plakkpsoriasis, målt 12 uker etter oppstart med behandling. Sammenligningen er fra en direkte sammenlignende studie, og er derfor rimelig robust. En svakhet med

studien er at det ikke foreligger noen direkte sammenligning med etanercept etter uke 12, spesielt med tanke på at responsraten i etanercept-gruppene så ut til å øke jevnt fra studiestart frem til uke 12. Legemiddelverket mener likevel det er lite sannsynlig at responsraten i etanercept-gruppen ville forbigått responsraten i iksekizumab-gruppen på sikt, da tidligere studier av etanercept ikke har vist noen vesentlig økning i responsraten etter uke 12 (13, 14), og langtidsoppfølgingen av pasientene som mottok iksekizumab i UNCOVER-3 viste at responsen blant disse generelt ble opprettholdt over tid.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Den kliniske dokumentasjonen fra UNCOVER-2 og UNCOVER-3 tyder på at iksekizumab ble generelt godt tolerert. De hyppigst rapporterte bivirkningene blant studiepasientene som mottok iksekizumab i begge studiene var nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner, reaksjoner på injeksjonsstedet, kløe, hodepine og leddsmerter. Bivirkningene var generelt av mild til moderat art. De observerte bivirkningene, samt frekvensen av dem, var generelt lik mellom iksekizumab- og etanercept-armene. Det var ingen vesentlige forskjeller i andelen studiedeltakere som avsluttet behandlingen som følge av bivirkninger i iksekizumab- og etanercept-armene i studiene.

Langtidsoppfølgingen av deltakerne i UNCOVER-3 viste ingen vesentlige endringer i sikkerhetsprofilen ved bruk av iksekizumab over tid.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det ikke er dokumentert vesentlige forskjeller i bivirkningsprofilen mellom iksekizumab og etanercept.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Innvirkning på helserelatert livskvalitet ble i UNCOVER-2 og UNCOVER-3 målt ved det pasientrapporterte utfallsmålet DLQI. Dette er en sykdomsspesifikk metode for å måle livskvalitet ved hudsykdommer. For dette utfallsmålet ble det dokumentert statistisk signifikant større forbedring i livskvalitet ved bruk av iksekizumab sammenlignet med etanercept etter 12 uker med behandling.

Legemiddelverkets vurdering

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal dokumentasjon på helserelatert livskvalitet som hovedregel være basert på generiske preferansebaserte måleinstrumenter (15). Dette kravet er mindre relevant i denne saken ettersom denne metodevurderingen kun har som formål å vurdere om det foreligger vesentlige forskjeller mellom behandlingsarmene, 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. Det er likevel en

begrensning at det kun foreligger direkte sammenlignende data mot etanercept etter 12 uker. Legemiddelverket mener likevel den innsendte dokumentasjonen på helserelatert livskvalitet støtter opp under at iksekizumab er minst like god som etanercept.

4 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING

Legemiddelverket mener den kliniske effekten og sikkerheten av iksekizumab sammenliknet med etanercept er tilstrekkelig dokumentert gjennom de to dobbelblindete, radomiserte fase III-studiene UNCOVER-2 og UNCOVER-3. Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at effekten av iksekizumab er minst like god som etanercept, med hensyn på å redusere sykdomsaktivitet hos pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Den relative effekten sammenliknet med etanercept i UNCOVER-2 og 3 er kun dokumentert ved 12 uker etter oppstart med behandling, men Legemiddelverket mener det er lite sannsynlig at effekten av etanercept skulle vise seg å overgå effekten av iksekizumab med lengre oppfølgingstid enn 12 uker. Den kliniske effekten som ble observert i studiene ble også gjenspeilet i forbedret helse relatert livskvalitet blant studiepopulasjonen, målt ved sykdomsspesifikke pasientrapporterte utfallsmål. Iksekizumab ble generelt godt tolerert, med en bivirkningsprofil som ikke skilte seg vesentlig fra etanercept.

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med iksekizumab er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen har ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med iksekizumab, for eksempel bedre effekt eller lavere doseringshyppighet enn annen anbefalt biologisk behandling, kan rettferdiggjøre at iksekizumab kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer.

Statens legemiddelverk, 08-06-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)
Enhetsleder

Morten Søndena
Saksutreder

REFERANSER

1. Norsk legemiddelhåndbok. T16.4 Psoriasis 2018 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/søker/+%2Bpsoriasis/20286>.
2. Psoriasis- og eksemforbundet. Om psoriasis [Available from: <http://www.levmedpsoriasis.no/Nyttig-info/Artikler>.
3. European Medicines Agency. Preparatomtale - Taltz 2016 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf.
4. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Brodalumab (Kyntheum) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis 2017 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%c3%b8konomiske%20rapporter/K/Kyntheum_plakkpsoriasis_2017.pdf.
5. Sykehusinnkjøp dL. LIS-1806 TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud. Perioden 01.05.2018 - 30.04.2019. 2018 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2018/TNF%20BIO-anbefalinger%20justert%2025%20april.pdf>.
6. European Medicines Agency. Preparatomtale - Benepali 2016 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004007/WC500200378.pdf.
7. Gordon KB, Colombel JF, Hardin DS. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2016;375(21):2102.
8. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015;386(9993):541-51.
9. Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L, Ball S, Zhang L, Agada NO, et al. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(5):855-62.
10. Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Micali G, French LE, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):1014-23.
11. 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. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD011535.
12. Papp KA, Lebwohl MG. Onset of Action of Biologics in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2017;17(3):247-50.
13. Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007;143(6):719-26.
14. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(21):2014-22.

15. 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%20knad/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 behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Lilly ønsker å takke Legemiddelverket for gjennomgangen av dokumentasjonsgrunnlaget og god dialog under arbeidet med metodevurderingen for Taltz til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis for pasienter som er aktuelle for systemisk behandling.

Iksekizumab ble i registreringsprogrammet (UNCOVER-studiene) sammenliknet med etanercept og er i det etterfølgende studieprogram (IXORA-studiene) blitt sammenliknet med ustekinumab og fumarsyre.

Lilly har sendt inn UNCOVER-1 ,2 og 3 samt IXORA-S, en sammenlikning med ustekinumab, i forbindelse med metodevurderingen.

I metodevurderingen anvendes primært UNCOVER-2 og 3, hvor iksekizumab sammenliknes med etanercept. Det påpekes at sammenlikningen med etanercept kun er på 12 uker. Dette betegnes som en svakhet, men i metodevurderingen konkluderes det samtidig med at det er "lite sannsynlig at effekten av etanercept skulle vise seg å overgå effekten av iksekizumab med lengre oppfølgingstid enn 12 uker". Lilly er enige i dette. Lilly ønsker å påpeke at det foreligger resultater for lengre tids sammenlikning med en aktiv komparator, ustekinumab i 52 uker, fra IXORA-S studien.

Vi anerkjenner at det fra mai 2018 til april 2019 sannsynligvis ikke startes nye pasienter i behandling med ustekinumab på grunn av anbudsrankeringen av biologiske legemidler for psoriasis. Mange pasienter behandles likevel med ustekinumab grunnet tidligere inklusjon i rangeringen, hvilket gjør at ustekinumab bør anses å være en del av kliniske praksis per i dag. Ustekinumab kan også komme tilbake i rangeringen ved senere års anbud, og kan anses å være relevant komparator ved behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

IXORA-S studiet var som nevnt av 52 ukers varighet, og i hele studieperioden sammenliknes iksekizumab og ustekinumab i godkjente doser. Primært endepunkt var PASI90 ved uke 12. Iksekizumab var signifikant bedre enn ustekinumab for primært endepunkt, men også ved uke 24 og uke 52. Iksekizumab var i tillegg signifikant bedre på for eksempel DLQI.

At iksekizumab er mer effektivt enn etanercept, og at iksekizumab har en høyere RR (risk ratio) for å nå PASI90 enn ustekinumab ved behandling av plakkpsoriasis, er vist og publisert i metaanalysen «Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis» av Sbidian et al. Legemiddelverket henviser også til denne studien for å referere at interleukinhemmere er mer effektiv enn TNF α -hemmere ved behandling av plakkpsoriasis.

På vegne av Eli Lilly Norge AS,

Aleksander Lim Kristensen, MSc. Pharm., PRA Manager

Vibeke Porsdal, MD, Medical Advisor