

Hurtig metodevurdering

Adalimumab til behandling av moderat til alvorlig hidradenitis supprativa (HS) hos pasienter som ikke responderer på standard behandling.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

08.07.2016

Forord

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Humira (adalimumab) har flere indikasjoner, blant annet til behandling av Hidradenitis Suppurativa (HS)-svettekjertler betennelse. Adalimumab skal brukes hos pasienter som har moderat til alvorlig HS som ikke responderer på konvensjonell systemisk behandling. Kliniske eksperter har estimert at mellom 50-100 pasienter vil kunne behandles årlig. Estimaten er usikre fordi vi ikke har norske tall for forekomst av HS og fordi sykdommen har fluktuerende forløp og dette påvirker valg av relevant behandling. Legemiddelverkets vurdering av adalimumab i behandling av HS tar utgangspunkt i data innsendt av produsenten AbbVie AS.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon innsendt fra AbbVie AS for effekt og sikkerhet bygger på to placebokontrollerte randomiserte studier utført med pasienter med moderat til alvorlig HS. Studiene er ikke publiserte per i dag. Effektdata ved 12 ukers behandling viser at en større andel av pasienter behandlet med adalimumab har oppnådd klinisk bedring (HiSCR) sammenlignet med placebogruppen. Studiepopulasjonen er i all hovedsak representativ for pasienter i norsk praksis, dosering og støttebehandling i studiene er i henhold til anbefalinger for indikasjonen. Effekten av adalimumab mot placebo ved 12 uker er godt dokumentert og viser at færre pasienter opplever forverring av sin tilstand. En større andel av pasientene har vist bedring og stabilisering av HS symptomer målt som sammensatt endepunkt HiSCR.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har gjort et tentativt anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden hos pasienter med moderat til alvorlig HS på gruppenivå. Resultatene viser at moderat til alvorlig HS kan karakteriseres som alvorlig sykdom.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket fester ikke lit til den helseøkonomiske analysen slik den er satt opp i innsendt dokumentasjon. Dette fordi helsetilstander i modellen er definert som grad av oppnådd respons på behandling (post hoc). Disse helsetilstandene avviker fra definisjonen på klinisk respons som ble brukt i studiene med predefinert terskelverdi. Denne inndelingen av respondere vs. ikke respondere i modellen er ikke validert. Effektmålet HiSCR slik det ble definert i studien, er dikotom (JA/NEI) og gir ikke grunnlag til videre inndeling i nye undergrupper mht. oppnådd HiSCR status. Baseline i modellen er konstruert basert på relative effektforskjeller for studiepasienter som var *ikke respondere* og gjenspeiler bare delvis baseline i den pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling. Konstruksjonen av helsetilstander basert på relativ respons er lite transparent og dette skaper usikkerhet. Legemiddelverket mener at HS behandling med Humira, gjeldende LIS-pris, har en ICER i et område rundt 1 mill NOK.

Legemiddelverket mener derfor at behandling med adalimumab til behandling av HS-pasienter ikke er kostnadseffektiv behandling med gjeldende LIS-pris. Dersom LIS ber Legemiddelverket gjøre nye beregninger med andre priser enn i denne rapporten, kan Legemiddelverket oppdatere beregningene og konklusjonen i nytt vedlegg til rapporten.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket mener at budsjettkonsekvensene av å innføre Humira til behandling av HS-pasienter vil være lav. Trolig vil dette være i underkant av 9 millioner NOK.

3-siders SAMMENDRAG

Metode

Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av adalimumab til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig svettekjertelbetennelse (Hidradenitis Suppurativa/ HS) som ikke responderer på standardbehandling. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon som er innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Eksakt antall pasienter med HS i Norge er ikke kjent. Norske klinikere antyder at mellom 50-100 pasienter årlig vil kunne behandles med Humira. (muntlig kommunikasjon OUS). Dette antallet er i overenstemmelse med tall fra søknaden til AbbVie AS.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har gjort et tentativ/utprøvende anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden. Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode, med beregning av prognosetap, kan sykdommen for denne populasjonen karakteriseres som alvorlig.

Alder	35
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	36,8
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	27,4
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	9,4
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	26%

Behandling i norsk klinisk praksis

Den medisinske behandlingen av moderat til alvorlig HS er sammensatt av lokal og systemisk medikamentell behandling samt kirurgi og laser. Det finnes ikke definert standard behandling.

Systemisk behandling kan bestå av kombinasjonsterapi med oral klindamycin og rifampicin og tetracykliner. HS pasienter som ikke responderer på denne antibiotikabehandlingen, kan i tillegg behandles medikamentelt med biologiske legemidler (hovedsakelig TNF- α hemmere). Det er kun adalimumab som har indikasjon for behandling av HS.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjon bygger på to randomiserte placebokontrollerte studier utført med HS pasienter som i stor grad gjenspeiler relevant populasjon i klinisk praksis. Studiene er ikke publisert. Valg av placebo som komparator i studiene er begrunnet med mangelen på alternativ behandling for moderat til alvorlig HS

hos pasienter som ikke responderer på konvensjonell behandling. Begge studiene har møtt krav til sitt primære endepunkt HiSCR.

HiSCR er definert som 50 % reduksjon i abscesser og noduler samt ingen dannelse av nye rennende fistler, abscesser eller noduler. (1) Klinisk respons på adalimumab mot placebo i studiene er målt som andelen av pasienter som har oppnådd HiSCR ved uke 12 i tillegg til reduksjon av smerter og forbedring i livskvalitet. I PIONEER I oppnådde 41,8 % pasienter behandlet med adalimumab HiSCR ved uke 12 mot 26 % i placebogruppen, forskjellen var statistisk signifikant ($P = 0.003$). I PIONEER II oppnådde 58,9 % av pasientene behandlet med adalimumab HiSCR ved uke 12 mot 27,6 % i placebo ($p < 0.001$). Bare i PIONEER II ble det vist signifikant større effekt enn i placebogruppen på sekundære endepunkter som antall lesjoner, smerte og Modified Sartorius Score på sykdomsalvorlighet (uke 12).

Sikkerhet

Bivirkningsprofil av adalimumab er godt dokumentert fra før hos flere andre pasientgrupper. PIONEER I og II studiene viser tilsvarende sikkerhetsprofil hos HS-pasienter behandlet med adalimumab 40 mg ukentlig. De mest rapporterte reaksjoner var forverring av HS, hodepine, infeksjoner og irritasjon ved injeksjonsstedet. Dannelse av anti-adalimumab antistoffer ble påvist hos 10 % av pasientene.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket er ikke i tvil om at adalimumab har effekt på behandling av HS-pasienter, men er usikker på effektens størrelse og varighet. Legemiddelverket har forsøkt å vurdere denne effektstørrelse opp mot kostnader gjennom innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Innsendt Markov modell består av fem helsetilstander, inkludert død. Overgangssannsynligheter mellom helsetilstander og nytteverdier knyttet til hver av disse helsetilstandene er beregnet basert på data fra PIONEER studiene (pooled analyse). Tidshorisont for analysen er livslang.

Legemiddelverket mener at bruken av en Markov modell til å modellere helseøkonomiske konsekvenser av sykdommen HS er korrekt, men Legemiddelverket fester ikke lit til den helseøkonomiske analysen slik den er satt opp. Dette fordi helsetilstander i modellen er definert som graden av oppnådd respons på behandling (post hoc), og disse helsetilstandene avviker fra definisjonen på klinisk respons som ble brukt i studiene. I tillegg er ikke denne inndelingen av respondere vs. ikke respondere validert for å dokumentere antatt klinisk relevans. Effektmålet HiSCR slik det ble definert er dikotom og gir ikke grunnlag til videre inndeling i nye undergrupper mht. oppnådd HiSCR responsstatus. Baseline i modellen er konstruert basert på relative resultater for studiepasienter som var *ikke respondere* og gjenspeiler dermed ikke baseline i den pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling. Beregning av overgangssannsynligheter er basert på relativ små populasjoner. Konstruksjonen av helsetilstander er basert på relative responser, er lite transparent og dette skaper usikkerhet.

Basert på disse punktene har Legemiddelverket gjort egne beregninger. Legemiddelverket mener at usikkerhet i klinisk effekt utover studieperioden og strukturen i den økonomiske modellen gjør at en tidshorisont på 10 år er mer egnet for å belyse adalimumabs kostnadseffektivitet for gjeldende indikasjon. Legemiddelverket mener også det er usikkert i hvilken grad beregnede indirekte kostnader er gjeldende for norske forhold og ønsker derfor å presentere resultater med disse i sensitivitetsanalyser. Hva gjelder antall helsestadier har Legemiddelverket ikke funnet en korrekt måte å justere for usikkerhet i disse. Forsøksvise justeringer for dette fører til en høyere ICER. Legemiddelverket ønsker derfor kun å peke på området ICER vil befinne seg i. Legemiddelverket mener eventuelle justeringer for helsestadier vil medføre en økning i ICER.

	Adalimumab (Humira)	Best Supportive Care	Differanse
Totale kostnader	1 984 779	1 657 274	327 504
Totale QALYs	4,562	4,219	0,343
Merkostnad per vunnet QALY (uten indirekte kostnader)			955 777

Legemiddelverket mener at behandling med gjeldende LIS-pris har en ICER i et område rundt 1 million NOK. Legemiddelverket mener derfor at behandling med adalimumab til behandling av HS-pasienter ikke er kostnadseffektiv behandling med gjeldende LIS-pris. Dersom LIS ber Legemiddelverket gjøre nye beregninger med andre priser enn i denne rapporten, kan Legemiddelverket oppdatere beregningene og konklusjonen i nytt vedlegg til rapporten.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket vurderer budsjettkonsekvensene som svært usikre. Budsjettkonsekvenser ved en eventuell innføring kan beløpe seg til om lag 9. mill NOK, under forutsetninger slik beskrevet i kapittel 5. Dersom adalimumab ikke innføres kan dette medføre økt bruk av andre TNF-hemmere utenfor godkjent indikasjon (off-label).

Legemiddelverket mener at budsjettkonsekvensene av å innføre Humira til behandling av HS-pasienter uansett vil være under 9 mill NOK.

INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	4
SAKSBEHANDLING LOGG.....	9
ORDLISTE	10
BAKGRUNN.....	11
SVETTEKJERTEL BETENNELSE (HIDRADENITIS SUPPURATIVA-HS).....	11
ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	11
BEHANDLING AV HS	12
<i>Behandling med adalimumab (Humira)</i>	12
<i>Behandlingsretningslinjer/ norsk klinisk praksis</i>	13
FINANSIERING AV ADALIMUMAB – STATUS PER I DAG.....	14
KLINISK DOKUMENTASJON FOR RELATIV EFFEKT AV ADALIMUMAB	15
OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	15
<i>Beskrivelse av studier</i>	16
1.1 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	20
1.1.1 <i>Primærstudier</i>	20
POPULASJON, INTERVENSJON, KOMPARATOR OG UTFALLSMÅL - PICO.....	22
PASIENTPOPULASJONEN	22
<i>HS pasienter i norsk klinisk praksis</i>	22
<i>HS studiepasienter i innsendt effektdokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)</i>	22
<i>HS populasjonen i innsendt modell (i henhold til effektdokumentasjonen)</i>	22
<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	22
INTERVENSJON- BEHANDLING MED ADALIMUMAB	23
<i>Norsk klinisk praksis</i>	23
<i>Innsendt effektdokumentasjon</i>	23
<i>Innsendt modell</i>	23
<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	23

KOMPARATOR	24
<i>Klinisk praksis</i>	24
<i>Innsendt effektdokumentasjon</i>	24
<i>Innsendt modell</i>	24
<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	24
UTFALLSMÅL	25
<i>Effekt</i>	25
<i>Bivirkninger</i>	25
<i>Helsenytt/helsetap</i>	26
ØKONOMISK ANALYSE	28
MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	28
<i>Modellbeskrivelse</i>	28
<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	29
ANALYSEPERSPEKTIV	30
<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	30
KOSTNADER (INPUT DATA)	30
<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	31
RESULTATER.....	32
<i>Firmaets hovedanalyse</i>	32
<i>Legemiddelverkets analyse</i>	32
<i>Sensitivitetsanalyser</i>	33
BUDSJETTKONSEKVENSER.....	34
ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	34
ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	36
BUDSJETTVIRKNING	37
DISKUSJON	40
KONKLUSJON.....	41
REFERANSER.....	42

Saksbehandling logg

Bestilling:	ID-nr ID2015_ 009 Hurtig metodevurdering av adalimumab i behandling av hidradenitis suppurativa,
Forslagstiller:	Bestillerforum
Legemiddelfirma:	AbbVie AS
Preparat:	Humira
Virkestoff:	Adalimumab
Indikasjon:	Indikasjon relevant for søknaden Behandling av aktiv moderat til alvorlig hidrosadenitt (svettekjertlerbetennelse) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell systemisk behandling av HS.
ATC-nr:	L04A B04

Prosess

Saksbehandlingstid:	269 dager
Rapport ferdigstilt:	07.07.2017
Utredere:	<i>Erik Sagdahl</i> <i>Anja Schiel</i> <i>Krystyna Hviding</i>
Kliniske eksperter:	Nils Jørgen Mørck OUS- Rikshospitalet i samråd med flere andre hudleger fra Hudavdelingen ved OuS.
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.	

ORDLISTE

AUC	Areal-under-kurven, helseøkonomisk modelltype
AN	Abscess and inflammatory nodule
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
BSC	Best supportive Care
HR	Hazard Ratio
HiSCR	Hidradenitis Suppurativa Clinical response
HS-PGA	Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment score
HSQOL	Hidradenitis Suppurativa Quality of Life
ITT	Intention – to – treat
NOK	Norske kroner
NRS30	30 % reduksjon i smerte målt ved 11-punkt numerisk skal (NRS)
PP	Per protokoll populasjon
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALE	Quality-adjusted life expectancy / Forventet kvalitetsjusterte leveår
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
TWPI score	Skåre basert på WPAI-SHP spørreskjema (funksjon nedsettelse)
WPAI-SHP	Work Productivity and Activity Impairment questionnaire

Bakgrunn

Svettekjertel betennelse (Hidradenitis suppurativa-HS)

Hidradenitis suppurativa er en kronisk hudsykdom som kjennetegnes av betennelseslignende tilstander i hårsekker i hudområder med apokrinekjertler. Vanligvis under armene, i lysken, i underlivet, på setet eller bryst. Tilbakevendende betente lesjoner kan utvikle seg til abscesser eller fistler og senere arr. Røyking og overvekt er kjente risikofaktorer for HS, men årsaken til sykdommen er ikke avklart. Sykdommen starter etter puberteten og avtar som oftest a ved 50-55 års alder. (2-4)

Prevalens av HS i Norge er ikke kjent. Søkeren antar at det er potensielt 10 500 pasienter med moderat til alvorlig HS i Norge, basert på utenlandske data. Nordisk register for pasienter med Hidradenitis suppurativa (HISREG) viser, basert på data fra Norsk pasientregister (NPR) for hoveddiagnosen: L73.2 *Hidradenitis suppurativa* at om lag 1000 HS pasienter ble behandlet både i offentlige sykehus og hos private avtale-spesialister i år 2011 og 2012. Norske klinikere har estimert at mellom 50-100 pasienter vil kunne potensielt behandles med adalimumab. Disse tallene er i overenstemmelse med estimater utført av AbbVie AS.

Alvorlighetsgrad og prognosetap

Symptomer og alvorlighetsgrad av HS varierer fra pasient til pasient og endrer seg over tid. Hurley skala angir tre ulike HS- alvorlighetsgrader med Hurley-grad III som den mest alvorlige. Relevant pasientgruppe for søknaden har HS med Hurley grad II-III. Moderat til alvorlig HS er en plagsom og smertefull kronisk sykdom som har en negativ innvirkning på livskvaliteten til de som er rammet. Overdreven arrdannelse og fibrose produsert av HS-lesjoner kan medføre begrensninger i mobilitet og oppleves som skjemmende. Pasientgruppen har ofte sammensatt sykdomsbildet med høy komorbiditet. (2-4)

Legemiddelverket har gjort et tentativ anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til sykdommen HS. Legemiddelverket har i tillegg beregnet alvorligheten av HS på gruppenivå gitt dagens behandling.

Beregningene tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen). Absolutt prognosetap tilsvarer forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens standardbehandling.

For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

TABELL 1. BEREGNINGER AV ALVORLIGHETSGRAD AV HS I RELEVANT PASIENTGRUPPE

Alder	35
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	36,8
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	27,4
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	9,4
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	26%

Resultatene viser at HS pasienter mister 9,4 kvalitetsjusterte leveår i forhold til forventet QALE uten sykdom. Dette tilsvarer et relativt prognosetap på 26 %. Basert på beregnet prognosetap, gitt dagens behandling, kan HS betraktes som en alvorlig sykdom i den aktuelle pasientpopulasjonen, som tilsvarer pasienter som ikke responderer på standardbehandling og har HS grad II/III på Hurley skala.

Legemiddelverket mener ubehandlet HS i relevant pasientgruppe (Hurley grad II/III) er en alvorlig tilstand som oppfyller kriteriet om alvorlig sykdom eller risikofaktor som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom.

Behandling av HS

Behandling med adalimumab (Humira)

Indikasjon

Adalimumab har en bred indikasjon og brukes blant annet til behandling av revmatoid artritt, polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, entesittrelatert artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt, psoriasis, hidrosadenitt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

Indikasjonen relevant for søknaden om refusjon

Behandling av aktiv moderat til alvorlig hidrosadenitt (svettekjertlerbetennelse) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell systemisk behandling av HS.

Adalimumab virker som et selektivt immunsuppressivt middel som hemmer betennelsesprosessen. Adalimumab, er et humant monoklonalt antistoff produsert av dyrkede celler som binder seg til tumornekrosefaktor (TNF-alfa), som finnes i økte mengder ved betennelsestilstander, blant annet ved HS.

Dosering for behandling av HS: Injeksjon subkutant 160 mg adalimumab i uke 0, deretter 80 mg i uke 2 og videre 40 mg adalimumab ukentlig som vedlikeholdsdose.

Pasientene kan selv injisere adalimumab, gitt den nødvendige opplæring og medisinsk oppfølging. Behandling med adalimumab bør startes opp og overvåkes av spesialist med erfaring i diagnostikk og behandling av relevant pasientgruppe.

Effekten av behandlingen skal vurderes regelmessig (6, 7).

Behandlingsretningslinjer/ norsk klinisk praksis

Det finnes ulike medikamentelle alternativer som forsøkes ved moderat til alvorlig HS: antibiotikakurer, betennelsesdempende medisiner (dapson), biologiske legemidler i tillegg til antiseptisk vask med klorheksidinsprit eller resorcinolsprit. Ved residiverende moderat til alvorlig HS anbefales ofte kirurgisk behandling om pasienten har hatt mer enn 2-3 episoder. Operasjon medfører at huden og svettekjertlene områder med stor hidrosadenittaktivitet fjernes. Operasjonen kan være til dels svært omfattende og føre til flere uker med sykmelding etter operasjonen. Operasjon er den eneste behandlingen som kan helbrede tilstanden, men den kan ikke forhindre at nye betennelser dukker opp på andre steder.

Det finnes ikke norske retningslinjer for behandling av Hidradenitis suppurativa. Den medisinske behandlingen av HS er sammensatt av lokal og systemisk medikamentell behandling samt kirurgi og laser. Dokumentasjonen for effekt av flere tiltak er mangelfull. Nasjonale retningslinjer for antibiotika bruk i primærpraksis omtaler behandling av HS og anbefaler bruk av antibiotika (doksycyklin, teratracyklin) til behandling av moderat til alvorlig HS. Det anbefales at pasienter som ikke responderer på antibiotika behandling skal henvises til spesialist, men videre behandling er ikke beskrevet. (5, 6)

De europeiske retningslinjene for behandling av moderat til alvorlig HS anbefaler bruk i henhold til behandlingsalgoritme av kombinasjonsterapi med oral klindamycin og rifampicin og teracykliner (8). Ved manglende respons på antibiotika behandling, kan biologiske legemidler (hovedsakelig TNF- α hemmere: adalimumab (Humira) og infliximab) forsøkes. (7, 8) Adalimumab er den eneste TNF- α hemmer med godkjent indikasjon, og er anbefalt som førstelinje biologisk preparat hos pasienter som ikke har tilstrekkelig respons eller ikke tolererer antibiotikabehandling. Basert på fase II studie var konklusjonen at hvis HiSCR respons med adalimumab ikke oppnås etter 16 ukers behandling bør andre behandlinger vurderes. (9) Hvis man fortsetter å behandle delvis respondere ved uke 12 til uke 36 med ukentlig adalimumab vil de fleste av dem oppnå klinisk respons (HiSCR) (SPC). Vedlikeholdsbehandling anbefales så lenge pasienten har lesjoner. I tillegg til medikamentell behandling anvendes flere kirurgiske metoder inkludert laser behandling, gjerne i kombinasjon med systemisk behandling.

HS pasienter har som oftest behov for samordnet helsetjeneste som inkluderer hjelp til røkeslutt, vektreduksjon, smertelindring, opplæring i sårbehandling samt systemisk behandling. (9-11)

Finansiering av adalimumab – status per i dag

Humira (adalimumab) forskrives via H-resept til pasienter etter søknad/ vurdering av to spesialister i helseforetakene. Regionalt helseforetak har helhetlig finansieringsansvar for legemidler som utleveres på H-resept. Regelverket for innsatsstyrt finansiering (ISF) forutsetter at legemidler som finansieres via ISF har fått godkjent korresponderende ICD-10 koder for relevant indikasjon. ICD-10 kode L73.2 Hidradenitis Suppurativa er foreløpig ikke inkludert.

LIS lyser ut årlig anbud på biologiske legemidler inkludert adalimumab (Humira).

Anbudsprisen har frem til nå vært gjeldende for et legemiddel uavhengig av indikasjon/ bruksområdet.

Klinisk dokumentasjon for relativ effekt av adalimumab

Studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) av Humira (adalimumab) for HS i EU er hovedsakelig: to fase III placebokontrollerte og randomiserte studier: PIONEER I og PIONEER II samt to fase II dosestudier. Studiene er vurdert tidligere av EMA med hensyn på metodisk kvalitet (intern validitet) av dokumentasjon for effekt og sikkerhet av adalimumab i forhold til placebo i behandlingen av pasienter med moderat til alvorlig HS. EMA har godkjent indikasjonsutvidelse for adalimumab til behandling av HS basert på denne dokumentasjonen. (12)

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av adalimumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Dokumentasjonsgrunnlag for norsk hurtig metodevurdering skal underbygge antagelsen om at de dokumenterte resultater fra de internasjonale multisenterstudiene er overførbare til norsk klinisk praksis (ekstern validitet). Dette gjelder vurderinger om studiepopulasjonen gjenspeiler aktuelle norske HS pasienter, og om komparator i studien (alternativ behandling), dosering og gitt annen støttebehandling gjenspeiler norsk klinisk praksis for behandling av HS

Legemiddelverket har godtatt dokumentasjonen for MT som grunnlag for klinisk effekt i norsk setting. Selv om vurdering av den relative effekten av adalimumab er basert på sammenligning med placebo så har studiepasientene i begge grupper også fått annet støttebehandling.

Oversikt over relevante, innsendte studier

AbbVie AS har gjennomført litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi er ikke lagt ved søknaden. Søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Det ble ikke funnet direkte sammenligningsstudier med adalimumab mot annet aktiv behandling.

Relevante studier for norsk hurtig metodevurdering er PIONEER I og PIONEER II samt en pågående oppfølgingsstudie M12-555. Effektdata fra PIONEER studiene brukes videre i den helseøkonomiske modellen for å beregne kostnadseffektivitet av adalimumab.

Resultater fra PIONEER studiene er ikke publisert ved rapportens ferdigstilling, bortsett fra enkelte konferanseabstrakter (13, 14). Legemiddelverket presenter detaljer fra studiene basert på dokumentasjonen sendt inn fra AbbVie AS.

Tabell 2 under viser oversikt over de to PINEER studiene som er relevante for vurdering av relativ effekt av adalimumab.

Tabell 2. Relevante studier for relativ-effekt analyse (REA)

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
M11-313 fase 3 RCT PIONEER I	Armstrong A. 2015 (13) Kimball A. 2015 (14)	Moderat til alvorlig HS N = 307	Adalimumab N = 153	Placebo N = 154
M11-810 fase 3 RCT PIONEER II	Armstrong A. 2015 (13) Kimball A. 2015 (14)	Moderat til alvorlig HS N = 326	Adalimumab N = 163	Placebo N = 163
M12-555 Fase 3 open-label studie PIONEER OLE/OLE	Ikke publisert Pågående studie	Moderat til alvorlig HS N = 497 (pågår)	Adalimumab	Oppfølgingsstudie av PIONEER I og PIONEER II

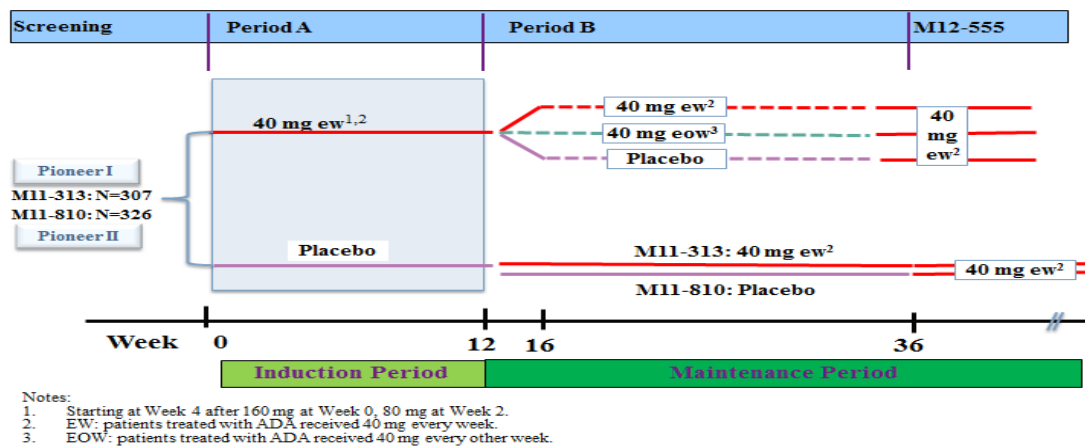
Beskrivelse av studier

AbbVie AS har sendt inn beskrivelse og upubliserte resultater fra de to randomiserte kontrollerte fase 3 studiene PIONEER I og II.

Både PIONEER I og II inkluderte pasienter i to studieperioder: periode A og periode B

- **Periode A** (12 ukers induksjon) med pasienter randomisert 1:1 til enten adalimumab 40 mg hver uke eller placebo. I oppstarten til begge studiene fikk pasienter randomisert til adalimumab doser: 160 mg (dag 1), 14 dager senere 80mg (dag 15) og 14 dager deretter (dag 28) 40 mg. Videre fikk pasientene 40 mg adalimumab hver uke.
- **Periode B** (24 ukers vedlikeholdsperiode). Pasienter behandlet med adalimumab 40 mg hver uke i periode A ble re-randomisert 1:1:1 til en av tre grupper i periode B:
 1. adalimumab 40 mg ukentlig
 2. adalimumab 40 mg annen hver uke
 3. placebo

Figuren under viser studieforløp (fra AbbVie AS)



Pasienter som ble randomisert til placebo i periode A ble re-randomisert til adalimumab 40 mg hver uke (PIONEER I) eller forble i placebogrupperen (PIONEER II).

Pasienter som ble ekskludert fra PIONEER studiene grunnet manglende respons og pasienter som har fullført studiene fikk tilbud om å fortsette i den åpen label oppfølgingsstudien M 12-555.

Pasientene måtte trekke seg fra deltagelse i Periode B hvis de opprinnelig har oppnådd HiSCR men har mistet 50 % av forbedringene, eller hvis de ikke har oppnådd HiSCR respons til tross for fortsatt behandling, eller hadde uendret eller høyere antall abscesser og inflammatoriske noder sammenlignet med baseline under to påfølgende konsultasjoner.

Tabell 3: Effekt og sikkerhet data i søknaden- kort presentasjon av aktuelle studier

	PIONEER I M11-313	PIONEER II M11-810	PIONEER OLE M12-555
Lokalisasjon/ land	AUS, CAN, CZE, DEU, HUN, USA	AUS, CAN, DNK, FRA, GRC, NDL, SWE, CHE, TUR, USA	CAN, AUS, DEU, CZE, FRA, CHE, DNK, GRC, HUN, NLD, SWE, USA
Design	Fase 3, RCT studie, multisenter, dobbelt blind, to perioder Randomisering stratifisert mht. alvorlighetsgrad ved baseline og antibiotika bruk (ja/nei)	Fase 3, RCT studie, multisenter, dobbelt blind, to perioder Randomisering er stratifisert mht. alvorlighetsgrad ved baseline.	Open-label Extention study
Varighet	36 uker	36 uker	> 60 uker
Pasientpopulasjon N = antall inkluderte/ har fullført	N = 307/290 Moderat til alvorlig HS (Hurley II-III) min.en av lesjonene >18 år Stabilt HS i min. 90 dager Utilstrekkelig respons på antibiotika	N = 326/ 306 Moderat til alvorlig HS (Hurley II-III) min.en av lesjonene >18 år Stabilt HS i min. 90 dager Utilstrekkelig respons på antibiotika	N = 497/386 Pasientene som har fullført PIONEER I og II studiene (respondere)

		Samtidig bruk av antibiotika var tillatt	Pasienter med tap av initiell respons samt ikke-respondere
Intervensjon	N =307/290 Adalimumab 40 mg Periode A (12 uker) ADA 40 mg EW og PBO N= AD EW 153/145 Periode B (24 uker) N = 290/170 ADA 40 mg EW, ADA 40 mg EOW og PBO ADA EW/PBO: N = 49/22 ADA EW/EAW: N = 48:27 ADA EW/EW: N =48/28	N = 326/ 306 Periode A (12 uker) ADA 40 mg EW og PBO N = ADA EW 163/155 Periode B (24 uker) N = 306/ 116 ADA 40 mg EW ADA 40 mg EOW og PBP ADA EW/PBO: N = 51/23 ADA EW/EAW: N =53/25 ADA EW7EW: N =51/18	Adalimumab 40 mg ADA 40 mg ved baseline, mulig reduksjon til ADA 40mg EOW basert på klinisk respons ADA EW/EW/EW ADA EW/EAW/EW ADA EW/PBO/EW
Antibiotika behandling	Ikke tillat (eksklusjons kriterium) Tillat som akutt behandling	Tillat i studieperioden Doxycyklin eller minocyklone og som akutt behandling	
Kirurgi	Kun akutte tiltak	Kun akutte tiltak	
Komparator	Pasienter som ble randomisert til PBO i periode A fikk blindet ADA i periode B Periode A: PBO: N =154/145 Periode B PBO/EW: N = 145/93	Pasienter som fikk PBO i periode A fikk fortsatt blindet PBO i periode B Periode A: PBO: N = 163/151 Periode B: PBO/PBO:151/40	PBO/EW/EW PBO/PBO/EW
Primære utfallsmål	HiSCR respons ved uke 12*	HiSCR respons ved uke 12*	HiSCR respons
Sekundære utfallsmål Livskvalitet	Ja: SF-36, HADS; DLQI; HSQOL; Patient Global Assessment of Skin Pain NRS30 Modifisert Sartorius score	Ja: EuroQol (EQ-5D); HADS; DLQI; HSQOL; Patient Global Assessment of Skin Pain NRS30 Modifisert Sartorius score	Nei NRS30 Modifisert Sartorius score, PGA ved hudsmarter

Effekt mål

HiSCR – Primært endepunkt, definert som minimum 50 % reduksjon i antall inflammatoriske noduller/abscesser (NA) og ingen økning i antall abscesser eller rennende fistler fra baseline og ved uke 12.

Effekten av adalimumab mot placebo ble vurdert som andelen av pasienter som oppnådde HiSCR respons (respondere) i periode A og periode B i respektive grupper. Overgangen til periode B i begge studiene skjedde etter avsluttet 12 ukers behandling i periode A og ny randomisering.

Pasientrapporterte utfall (PRO)

NRS30- reduksjon i HS-relaterte smerter på Numerisk Rating Scale (baseline ≥ 3 på en 11 punkts skala)

Livskvalitet:

- generiske skala: SF-36 i begge studiene og EQ-5D (PIONEER II).
- sykdomsspesifikk / dermatologiske skala: HADS; DLQI; HSQOL; Patient Global Assessment of Skin Pain brukt i begge studiene.

Resultater

Både PIONEER I og II har møtt sitt primære endepunkt: Statistisk signifikant forskjell i andel pasienter som har oppnådd HiSCR.

Behandling med 40 mg adalimumab hver uke reduserte signifikant risikoen for forverrelse av abscesser og rennende fistler sammenlignet med placebo. I løpet av de første 12 ukene av studiene PIONEER I og PIONEER II opplevde nesten dobbelt så mange pasienter i placebogruppen forverring sammenlignet med pasienter behandlet med adalimumab: abscesser (23,0 vs. 11,4 %) og for rennende fistler (30,0 vs. 13,9 %).

Livskvalitetsforbedringer ved uke 12 fra baseline ble vist i hudspesifikk helse relatert livskvalitet skala målt ved bruk av Dermatology Life Quality Index (DLQI), pasienttilfredshet (TSQM) og i den fysiske komponenten av SF-36 skala (PIONEER I). Det er også vist statistisk signifikant endring i livskvalitet ved bruk av den generiske EQ-5D skala (PIONEER II). Behandling med adalimumab viste statistisk signifikant reduksjon i smerte (EQ-5D VA).

Tabell 4 viser resultater for det primærendepunktet HiSCR og smertelindring.

Tabell 4: Resultater på primærendepunkt HiSCR og smerter

	PIONEER I		PIONEER II	
	Placebo	Humira 40 mg Ukentlig	Placebo	Humira 40 mg Ukentlig
Hidrosadenitt	N = 154	N = 153	N=163	N=163
Klinisk respons (HiSCR) ^a	40 (26,0 %)	64 (41,8 %) *	45 (27,6 %)	96 (58,9 %) ***
≥ 30 % Reduksjon i hud smerter ^b	N = 109	N = 122	N=111	N=105
	27 (24,8 %)	34 (27,9 %)	23 (20,7 %)	48 (45,7 %) ***
* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, Humira versus placebo				
a	Blant alle randomiserte pasienter.			
b	Blant pasienter med HS-relaterte hud smerter vurdert til ≥ 3 , basert på «Numerisk Rating Scale» 0			

Differansen mellom andelen pasienter som oppnådde HiSCR i gruppen med adalimumab vs. placebogruppen var ulik mellom PIONEER 1 og 2 studiene. Absolutt differanse mellom adalimumab og placebo var på ca. 16 % i PIONEER I (26 vs. 42 %) mot 31 % i PIONEER II (28 vs. 59 %). Effektstørrelsen var nesten dobbelt så stor i PIONEER II målt som absolutt forskjell i andelen HiSCR respondere. AbbVie AS forklarer dette med forskjeller i baseline karakteristika i mellom de to studiepopulasjonene (høyere andel pasienter med overvekt og rennende fistler i PIONEER I). Den integrerte analysen (pooled analyse) basert på kombinerte resultater fra begge studiene for periode A viste at 51 % av pasienter i adalimumab gruppen oppnådde HiSCR i uke 12 sammenlignet med 27 % i placebogruppen ($p < 0.001$). Analysen var ikke justert for baseline forskjeller.

Resultater bivirkninger

De mest rapporterte bivirkninger i studiene var infeksjoner i øvre luftveier samt nasofaryngitt eller sinusitt i tillegg til urinveisinfeksjoner samt reaksjoner på injeksjonsstedet som rødme, kløe blødninger, smerte eller hevelse. Hodepine og smerter i skjelett og muskulatur er ofte rapportert. Hos pasienter med moderat til alvorlig hidrosadenitt ble antiadalimumab antistoffet identifisert hos 10 % av behandlede pasientene. Kvinner i fertil alder anbefales bruk av prevensjonsmidler i inntil 5 måneder etter siste dosering av adalimumab. Vi henviser til preparatomtalen (SPC) for mer detaljert beskrivelse.

Studiene var ikke designet for å undersøke forekomst av kjente sjeldne bivirkninger av adalimumab som alvorlige infeksjoner, tuberkulose eller utvikling av maligne tilstander.

1.1 Kvalitet av dokumentasjonen

1.1.1 *Primærstudier*

De randomiserte placebokontrollerte studiene som ligger til grunn for effektdokumentasjon er av god metodisk kvalitet. Randomiseringsprosedyren sikret jevn fordeling av prognostiske faktorer og demografiske karakteristika som kan påvirke resultat mellom studiearmene. Randomiseringsprosedyren er beskrevet.

Ved oppstarten ble pasientene fordelt 1:1 og etter 12 uker randomisert på nytt til 1:1:1 (ADA 40 mg hver uke; 40 mg ADA annenhver uke og placebo). Studiene var blindet både for deltakere og for klinikere som vurderte resultat (dobbelblindet). Beskrivelse av inkluderte pasienter viser balansert fordeling av sykdomskarakteristika som andelen av pasienter med Hurley II og III og antall noduler og abscesser. Pasienter i PIONEER I hadde noe høyere antall abscesser og noduler samt antall rennende fistler enn pasienter i PIONEER II (4,2 vs. 3,4) og høyere vekt ved baseline.

PIONEER II tillot bruk av antibiotika ved behov (19 %).

Resultater etter 12 uker er analysert i ITT populasjonen for hver studie. Det vises også resultater fra en pooled analyse av data fra begge studiene. Gjennomsnittlig etterlevelse i studiene var på over 96 % og det var lite frafall av pasienter i studieperioden. Antall pasienter som avbrøt behandling enten pga. av bivirkninger eller manglende effekt var lavt. Dette har bidratt til at forskjellen mellom analysen basert på ITT populasjon og PP populasjon i periode A (12 uker) var liten.

Legemiddelverket mener at PIONEER I og II studiene har tilfredsstillende metodisk kvalitet (intern validitet). Legemiddelverkets vurdering er basert på ikke publiserte data. Det finnes per i dag kun publiserte konferanseabstrakter, men ikke artikler som er publisert i en peer-review journal.

Med tanke på ekstern validitet/overførbarhet av resultater til norsk praksis mener vi at valg av placebo som sammenligningsalternativ er akseptabel pga. mangel på godkjente alternativer for behandling av HS pasienter som ikke responderer på konvensjonell behandling. Det forsøkes andre biologiske legemidler som infliximab, men disse har ikke godkjent indikasjon for behandling av HS og behandlingen anses derfor for eksperimentell. Dette er nærmere diskutert i kap.3.

Populasjon, Intervensjon, komparator og utfallsmål - PICO

Pasientpopulasjonen

Legemiddelverket har vurdert pasientpopulasjonen i de kliniske studiene og den helseøkonomiske modellen og hvor godt denne gjenspeiler forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

HS pasienter i norsk klinisk praksis

Den norske HS pasientpopulasjonen er ikke beskrevet i publiserte artikler. Opplysninger om hvor lang tid det tar til pasienter får HS diagnose, andelen av pasienter som responderer på konvensjonelle behandling, andel røykere, komorbiditet osv. blandt norske HS pasienter er mangelfulle/ manglende. Sykdommen starter vanligvis etter puberteten og som oftest avtar ved 50-55 års alderen og registerdata bekrefter dette. Røyking og overvekt er kjente risikofaktorer for HS, men årsaken til sykdommen er ikke avklart.

Nordisk register for pasienter med Hidradenitis suppurativa (HISREG) viser, basert på Norsk pasientregister (NPR) og hoveddiagnosen: L73.2 Hidradenitis suppurativa at om lag 1000 HS pasienter ble behandlet både i offentlige sykehus og hos private avtale-spesialister i år 2011 og 2012. Dobbelte så mange kvinner som menn ble behandlet. Gjennomsnittlig alder var 41 år.

HS studiepasienter i innsendt effektdokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientpopulasjonen i de kliniske studiene var i hovedsak under 40 år med overvekt av kvinner (> 63 %). Pasientene var vurdert til å ha moderat til alvorlig HS med aktiv sykdom. Deltagere har forsøkt behandling med antibiotika med utilfredsstillende respons. Pasienter med meget alvorlig HS var ekskludert fra studien. Pasienter hadde gjennomsnitt BMI > 32 og vekt på > 93 kg. Over halvparten av pasientene var røykere. (13)

HS populasjonen i innsendt modell (i henhold til effektdokumentasjonen)

Populasjonen i modellen gjenspeiler pasienter fra PIONEER studier (M11-810 og M11-313), dvs. pasienter med moderat til alvorlig HS som har hatt utilfredsstillende resultater på konvensjonell behandling.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at studiepopulasjonen i PIONEER studiene i stor grad gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon. Pasientpopulasjonen i de kliniske studiene og i den helseøkonomiske modellen er sammenfallende og sannsynligvis representativ for norsk klinisk praksis. Legemiddelverket hadde ikke tilgang på studieprotokoll og det foreligger ikke publiserte studier, slik at vår vurdering er basert på innlevert dokumentasjon fra AbbVie AS. Data fra denne populasjonen benyttes videre i den helseøkonomiske modellen.

Intervensjon- behandling med adalimumab

Norsk klinisk praksis

Adalimumab er den eneste TNF-hemmer som er godkjent til behandling av moderat til alvorlig HS med ukentlige doser 40 mg per uke. Samtidig behandling med antibiotika kan fortsette ved behov. Bruk av topikal antiseptisk vask av HS daglig anbefales under den pågående behandling. Behandling utover 12 uker hos pasienter uten bedring bør vurderes nøye. Nytte og risiko ved langvarig behandling bør evalueres regelmessig. Behandling av HS med adalimumab ble først godkjent i 2015 og vi mangler fortsatt erfaring ved langtidsbruk hos denne pasientgruppen.

Det antas at Humira vil bli brukt i henhold til godkjent preparatomtale.

Innsendt effektdokumentasjon

Totalt 633 HS pasienter har deltatt i PIONEER studiene. Adalimumab ble gitt i doser 40 mg ukentlig. Dette gjenspeiler den anbefalte dosering av adalimumab etter en oppstartfase med høyere dosering (dag 1-29). Pasienter som ikke oppnådde HiSCR eller opplevde forverring av HS under behandlingen ble tatt av PIONEER studiene, men fikk tilbud om å fortsette i den open label studien M12-555. Det var høy etterlevelseshastighet i studiene på over [redacted] fram til uke 12, og [redacted] etter uke 12. Denne etterlevelsen er sannsynligvis høyere enn det som kan forventes i klinisk praksis. Effektdata viser moderat effekt og behandlingen er ikke kurativ. I løpet av studieperioden ble det ikke gitt tilbud om endring i livsstil. Preparatomtalen spesifiserer at videre bruk av adalimumab skal vurderes regelmessig.

Innsendt modell

Intervensjon i den helseøkonomiske modellen er adalimumab dosert ukentlig. Pasienter som i uke 12 er i non-response stadiet blir tatt av behandling slik det står beskrevet på side 27 i helseøkonomisk dokument fra AbbVie AS. Dette stemmer overens med Markov-traces i den helseøkonomiske modellen. Det benyttes en compliance rate på [redacted]

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at bruk av adalimumab i klinisk dokumentasjon og helseøkonomisk modell gjenspeiler forventet anvendelse i klinisk praksis. Legemiddelverket mener det er usikkert hvordan seponering av adalimumab vil skje i klinisk praksis.

Komparator

Klinisk praksis

Norsk klinisk praksis kan variere noe da det ikke finnes nasjonale retningslinjer for behandling av HS. Pasienter som ikke responderer på konvensjonell behandling har i praksis få alternativer. Dette er nærmere omtalt i kap. 3.1.1.

Innsendt effektdokumentasjon

Innsendt effektdokumentasjon bygger på placebokontrollerte studier. Valg av placebo som komparator er akseptabelt siden adalimumab er den eneste TNF-hemmer med godkjent indikasjon for behandling av HS. Bruk av alternative TNF- hemmere er mangelfullt dokumentert.

Innsendt modell

Komparator i den helseøkonomiske modellen er konvensjonell behandling (BSC). Det er ikke beregnet legemiddelkostnader til dette behandlingsalternativet. Legemiddelverket er kjent med at infliximab eksperimentelt kan bli brukt til indikasjonen. Infliximab har ikke godkjent indikasjon for slik bruk.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer placebo/best supportive care som relevant sammenligningsalternativ for adalimumab i behandlingen av pasientgruppen.

Utfallsmål

Effekt

Innsendt effektdokumentasjon

Primær utfallsmål i de kliniske studiene var HiSCR respons. HiSCR respons er definert som minimum 50 % reduksjon i antall inflammatoriske noduler/abscesser (NA) og ingen økning i antall abscesser eller rennende fistler fra baseline og ved uke 12. Reduksjon i antall inflammatoriske noduler/abscesser er målt som % -vis endring, mens ingen økning i antall abscesser eller rennede fistler er et dikotomt utfallsmål (JA/NEI vurdering). For å være responder vil man måtte svare «ja» på begge de dikotome variablene, og ha en høyere enn 50 % reduksjon i antall inflammatoriske noduler/abscesser.

PIONEER I og II inkluderte to studieperioder, periode A undersøkte effekt de første 12 uker, periode B undersøkte effekt fra 12 til ytterlig 24 uker til (maks 36 uker).

Sekundære utfallsmål var:

NRS30- reduksjon i HS-relaterte smerter på Numerisk Rating Scale (baseline ≥ 3 på en 11 punkts skala). Livskvalitet: generiske skala: SF-36 og EQ-5D, og sykdomsspesifikke/ dermatologiske skala: HADS; DLQI; HSQOL; Patient Global Assessment of Skin Pain.

Innsendt modell.

HiSCR som effektmål er ikke brukt som effektmål for å definere helsestadier i helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket er kritiske til at primært utfallsmål ikke gjenbrukes i den helseøkonomiske modellen. HiSCR er tidligere validert basert på resultater fra fase 2 studie med adalimumab (15).

Bivirkninger

Innsendt effektdokumentasjon

De mest rapporterte bivirkninger i studiene var infeksjoner i øvre luftveier samt nasofaryngitt eller sinusitt i tillegg til urinveisinfeksjoner samt reaksjoner på injeksjonsstedet som rødme, kløe blødninger, smerte eller hevelse. Hodepine og smerter i skjelett og muskulatur er ofte rapportert. Hos pasienter med moderat til alvorlig hidrosadenitt ble antiadalimumab antistoffet identifisert hos 10 % av behandlede pasientene. Kvinner i fertil alder anbefales bruk av prevensjonsmidler i inntil 5 måneder etter siste dosering av adalimumab. Vi henviser til preparatomtalen (SPC) for mer detaljert beskrivelse.

Innsendt modell analyse

Bivirkninger er inkludert i modellen men er av underordnet betydning for utfallet.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer søkers antagelse om at inklusjon av bivirkninger med påfølgende tap av helsenytte i analysen ikke vil ha betydning for sluttresultat. Adalimumab er et godt etablert legemiddel og sikkerhetsprofilen er godt kjent.

Helsenytte/helsetap

Helsenyttedata i den helseøkonomiske modellen er hentet inn direkte i PIONEER II hvor pasientene besvarte EQ-5D ved baseline, uke 12 og 36.

Tabell 5 : Nyttvekter

Health State	EQ-5D Utility	95% Confidence Interval (CI)	Source
High response	0.782	(0.747, 0.817)	M11-810 (10)
Response	0.718	(0.668, 0.768)	
Partial response	0.576	(0.513, 0.639)	
Non-response	0.472	(0.402, 0.542)	
Death	0.000	NA	Assumption

Helsenyttedataene fra uke 12 og 36 brukes for å definere helsestadiene i den helseøkonomiske modellen. Helsestadiene er definert som:

- Høy respons – definert som minst 75 % reduksjon i antall abscesser og AN, og ingen økning i abscesser eller væskende fistler sammenlignet med baseline
- Respons – definert som minst 50 % men mindre enn 75 % reduksjon i antall abscesser og AN, og ingen økning i abscesser eller væskende fistler sammenlignet med baseline
- Delvis respons – definert som minst 25 % men mindre enn 50 % reduksjon i antall abscesser og AN, og ingen økning i abscesser eller væskende fistler sammenlignet med baseline eller minst 25 % reduksjon i antall abscesser og AN og økning i abscesser eller væskende fistler sammenlignet med baseline
- Ingen respons – definert som mindre enn 25 % reduksjon i antall abscesser og AN
- Død

Legemiddelverkets vurdering

Inndelingen i fire helsestadier + død var ikke forhåndsdefinert i studiene. HiSCR er validert som pasientrelevant utfall for effekt som tilsvarer minimum 50 % reduksjon av abscesser og noduler samt ingen dannelse av nye drenerende fistler og noduler. HiSCR som utfallsmål er validert i publikasjonen Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment (15).

I publikasjonen sammenlignes HiSCR med pasient rapporterte utfall (PRO). PRO ble målt som Pain-VAS, Dermatology Life Quality Index (DLQI) and the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem (WPAI-SHP). Kimball, fase II studien, skriver at for pasienter med HiSCR over 50 % vises det ikke substansiell inkrementell bedring i PRO sammenlignet med pasienter som var HiSCR-responders. Her ble det brukt riktige doser av adalimumab i kun 16 uker.

Bruk av HiSCR som utfallsmål innebærer at effekten, enten er innenfor (respondere) eller utenfor (ikke-repondere) en bestemt på forhånd definert grenseverdi (dikotom variabel). Videre inndeling av HiSCR fra *Respondere* til undergrupper som høy respons og delvis respons, eller gruppen *ikke-respondere*: som delvis respons og ikke-respons er ikke validert.

I PIONEER I ble livskvalitet mål ved DQLI. Resultatene viste en forbedring med adalimumab sammenlignet mot placebo på 4 poeng. Dette er lavere enn forskjell som ansees som klinisk relevant.

Legemiddelverket mener at inndeling av helsestadier basert på observerte forskjeller i EQ-5D bidrar til usikkerhet rundt beregninger av adalimumabs kostnadseffektivitet.

Økonomisk analyse

I den økonomiske analysen sammenlignes adalimumab (intervensjon) med best supportive care (komparator). I analysen inngår beregninger av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår.

Modell, metode og forutsetninger

Modellbeskrivelse

AbbVie AS har levert en markov modell med fem stadier definert som:

- Høy respons – definert som minst 75 % reduksjon i antall abscesser og AN, og ingen økning i abscesser eller væskende fistler sammenlignet med baseline
- Respons – definert som minst 50 % men mindre enn 75 % reduksjon i antall abscesser og AN, og ingen økning i abscesser eller væskende fistler sammenlignet med baseline
- Delvis respons – definert som minst 25 % men mindre enn 50 % reduksjon i antall abscesser og AN, og ingen økning i abscesser eller væskende fistler sammenlignet med baseline eller minst 25 % reduksjon i antall abscesser og AN og økning i abscesser eller væskende fistler sammenlignet med baseline
- Ingen respons – definert som mindre enn 25 % reduksjon i antall abscesser og AN
- Død

Pasientene går inn i modellen i stadiet «ingen respons» som da fungerer som en konstruert baseline. Pasientene kan bevege seg fritt mellom de fire helsetilstandene. En syklus er definert som 4 uker bortsett fra de første to syklusene som er 2 uker hver. Stadiene «høy respons» og «respons» antas som HiSCR respondere og stadiene «delvis respons» og «ingen respons» antas som HiSCR ikke-respondere.

Overgangs-sannsynlighet for helsetilstander (TP) hentes fra en «pooled analysis» fra PIONEER I og II. TP's er stadig mindre pålitelige siden antall pasienter raskt reduseres i studiene. Utover uke 16 er TP's basert på et lite antallet pasienter, dette medfører usikkerhet rundt resultatene.

Utover uke 36 er TP's modellert. For pasienter som bruker adalimumab antas det at helsetilstanden er konstant så lenge pasientene mottar behandling (last health state carried forward =LSCF). Pasienter som slutter behandling antas å være lik placebo behandling. Modellen tilbyr også valg av 'mean TP's', som tilsvarer et gjennomsnitt av TP's fra uke 12-36.

Legemiddelverket anser at antagelse av konstant effekt utover uke 36 ved bruk av adalimumab er lite sannsynlig siden sykdommen er fluktuerende. AbbVie AS antar selv i sin modell at pasienter kan flytte seg fra respons stadier til ikke respons, en biologisk relevant mulighet. Det er derfor usikkert hvor langvarig effekten er. LSCF kan sammenlignes med LOCF (last observation carried forward), en metode som brukes i kliniske studier til korrektur av 'missing data'. Det er usikkert om LOCF/LSCF egner seg til modellering av sykdomsforløp i en fluktuerende sykdom som HS.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en svakhet ved modelleringen at pasientene går inn i modellen i helsestadiet «ikke-respons» som fungerer som en «konstruert baseline». Dette stadiet er tilknyttet en nyttevekt og (mest sannsynlig) en ressursbruk som ikke gjenspeiler pasienter som starter behandling. For å undersøke dette etterspurte Legemiddelverket nytteverdier ved baseline for pasientene fra Pioneer II. Denne var [REDACTED] noe som er høyere enn 0,472 som er nyttevekten for helsestadiet «ikke-respons». Når pasientene går inn i modellen i helsestadiet «ikke-respons» og ikke har et eget «baseline-stadium», fører det til en overestimering av effekten. Legemiddelverket mener en modellering med endring fra observert baseline og ikke en «konstruert baseline» er en mer korrekt måte å modellere effekt på.

Legemiddelverket er kritiske til den videre inndelingen av HiSCR respondere og HiSCR ikke-respondere i fire nye helsestadier. Bruk av HiSCR er kjent og validert, men videre inndeling i helsestadier innad i disse to gruppene er ikke dokumentert. Den videre inndelingen er gjort på bakgrunn av observerte forskjeller i EQ-5D resultater mellom «høy respons» og «respons» stadiene, og mellom «delvis respons» og «ingen respons». Inndelingen var ikke forhåndsdefinert. Bakgrunns materialet for disse statistiske analysene er ikke publisert. Legemiddelverket etterspurte dokumentasjon som underbygger antagelsen om korrelasjon mellom bedring i sykdom og bedring i livskvalitet. AbbVie AS meddelte Legemiddelverket følgende analyser vist som scatterplot og box-Whisker-plot: (Konfidensiell informasjon)

Konfidensiell informasjon fra AbbVie AS

Konfidensiell informasjon fra AbbVie AS

Legemiddelverket mener at vedlagte scatterplott ikke underbygger antagelsen om korrelasjon mellom de relative endringer i sykdomsbyrden fra baseline slik de ble definert (4 helsestadier) og bedring i livskvalitet målt som EQ-5D. Dette fordi [REDACTED] viser en stor spredning i rapportert [REDACTED] mellom de fire konstruerte gruppene, og observasjonene mellom alle de fire gruppene [REDACTED]

Legemiddelverket godtar i utgangspunktet bruken av en Markov modell til å modellere helseøkonomiske konsekvenser av sykdommen HS, men er kritiske til inndelingen av pasienter som er HiSCR respondere og HiSCR ikke-respondere til fire nye stadier da dette ikke er validert. Legemiddelverket vurderer også at det er stor usikkerhet knyttet til måten overgangs-sannsynligheter er beregnet på og brukt i modellen. I tillegg mener Legemiddelverket at bruken av «konstruert baseline» overestimerer effekten.

Analyseperspektiv

Analysen benytter et begrenset samfunnsperspektiv og tidshorizonten er livslang. Det er også mulig å kjøre modellen i 1, 5 eller 10 år. De siste tre valgene gir en betydelig høyere ICER. Kostnader og effekter diskonteres med 4 % rate.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at begrenset samfunnsperspektiv er relevant for analysen. Den benyttede diskonteringsraten er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer. Legemiddelverket mener det er relevant å kjøre modellen i et livslangt perspektiv bare dersom kliniske studiedata og oppbygging av den helseøkonomiske modellen er robust nok til å fange opp forskjeller i kostnader og effekter mellom intervensjon og komparator.

Legemiddelverket er usikker på om den helseøkonomiske modellen er i stand til å fange opp relevante kostnader og effekter med en livslang tidshorizont og mener derfor at en kortere tidshorizont er mer relevant.

Kostnader (input data)

De ulike stadiene i den helseøkonomiske modellen er tilknyttet direkte kostnader til behandling av pasientene. Dette er legemiddelkostnader og kostnader til oppfølging av pasientene ved konsultasjon med helsepersonell og kirurgiske kostnader. Kostnadene beregnes basert på behov for konsultasjoner og oppfølging i de ulike helsetilstandene multiplisert med enhetskostnader.

Legemiddelkostnader for pasienter som mottar adalimumab påløper så lenge pasientene mottar behandling. Etter 12 uker blir pasienter som behandles med adalimumab og som er i stadiet «ingen respons» tatt av behandling med adalimumab.

Indirekte kostnader beregnes for pasienter som ennå ikke har nådd pensjonsalder i den helseøkonomiske modellen som produktivitetstap. Pasienter i Pioneer I og II besvarte work productivity and activity impairments questionnaires (WAPI). Resultater tyder på bedring i WAPI score i pasientgruppen behandlet med adalimumab. Score fra WAPI tilknyttet de ulike helsetilstandene i modellen, og det gjøres en antagelse om at forflytting fra et helsestadie med lavere respons til et helsestadie med høyere respons, fører til økt produktivitet. Ingen av pasientene i hverken Pioneer I eller II var norske.

Inklusjon av indirekte kostnader gir en lavere ICER. Pensjonsalder settes til 67 år i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

AbbVie AS opplyser at det er utfordrende å få et nøyaktig kostnadsbilde for pasienter med HS. Pasienter med HS har en heterogen behandling per dags dato, og det er således krevende å få et nøyaktig kostnadsbilde. Behandlingskostnader i analysen baserer seg på en britisk undersøkelse av behandlende leger. Vi mangler tilsvarende oversikt av ressursbruk basert på norsk praksis.

HS er forbundet med stor grad av komorbiditet og det er usikkert i hvilken grad bedring i HS vil påvirke pasienters evne til å returnere til arbeidslivet. Vi mangler data basert på norske forhold.

En kostnadsundersøkelse utført av Implement Consulting Group på vegne av AbbVie AS rapporterer at sykdomsbyrden ved HS er forbundet med redusert produktivitetsnivå. Rapporten skriver at det samtidig eksisterer få tilgjengelige analyser som forsøker å dokumentere de økonomiske byrdene ved HS og at økonomiske analyser fra andre land ikke lar seg sammenligne med norske forhold.

Legemiddelverket mener det er utfordrende å vurdere overførbarheten av britiske kostnadsestimater til norske forhold. Legemiddelverket mener inklusjon av indirekte kostnader kan være relevant men mangler data på norske forhold.

Resultater

Firmaets hovedanalyse

Resultater fra firmaets hovedanalyse presenteres i tabellen nedenfor. Legemiddelverket har kun oppdatert med siste gjeldende LIS-pris som ble gjeldende under saksutredningen. Dette gav en noe lavere ICER enn innleverte hovedanalyse.

TABELL 6 - KOSTNAD PER VUNNE KVALITETJUSTERTE LEVEÅR (QALY) OG VUNNE LEVEÅR.

	Adalimumab (Humira)	Best Supportive Care	Differanse
Totale kostnader	4 464 506	4 218 410	246 096
Totale QALYs Totale leveår	11,427	10,704	0,723
Merkostnad per vunnet QALY			340 268

Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort egne beregninger.

Legemiddelverket mener at usikkerhet i klinisk effekt utover studieperioden og strukturen i den økonomiske modellen gjør at en tidshorison på 10 år er mer egnet for å belyse adalimumabs kostnadseffektivitet for gjeldende indikasjon. Legemiddelverket mener også det er usikkert i hvilken grad beregnede indirekte kostnader er gjeldende for norske forhold og ønsker derfor å presentere resultater med disse i sensitivitetsanalyser. Hva gjelder antall helsestadier har Legemiddelverket ikke funnet en korrekt måte å justere for usikkerhet i disse. Forsøksvise justeringer for dette fører til en høyere ICER. Legemiddelverket ønsker derfor kun å peke på området ICER vil befinne seg i. Legemiddelverket mener eventuelle justeringer for helsestadier vil medføre en økning i ICER.

TABELL 7 - KOSTNAD PER VUNNE KVALITETJUSTERTE LEVEÅR (QALY).

	Adalimumab (Humira)	Best Supportive Care	Differanse
Totale kostnader	1 984 779	1 657 274	327 504
Totale QALYs	4,562	4,219	0,343
Merkostnad per vunnet QALY (uten indirekte kostnader)			955 777

Sensitivitetsanalyser

Legemiddelverket har undersøkt hvordan ulike parametere påvirker kostnadseffektiviteten. Disse er presentert i tabellen under:

	Parameter	ICER
<i>Uten indirekte kostnader</i>	Tidshorisont livslang	340 268
	Tidshorisont 10 år	955 777
	Tidshorisont 5 år	1 383 799
<i>Med indirekte kostnader</i>	Tidshorisont livslang	116 954
	Tidshorisont 10 år	691 813
	Tidshorisont 5 år	1 113 667

BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket har vurdert budsjettkonsekvensene av å innføre adalimumab til bruk for pasienter med moderat/alvorlig HS på norske sykehus.

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

AbbVie AS har forsøkt å beregne antall pasienter som kan være aktuell for behandling med adalimumab for pasienter med moderat/alvorlig HS i Norge. Beregningene tar utgangspunkt i en prevalens på 1 %, og en antagelse om at 25 % av pasientene vil ha moderat/alvorlig sykdom. Beregningene er vist i tabellen under.

	2016	2017	2018	2019	2020	KILDE
Befolkningsvekst		50000	50000	50000	50000	SSB
Befolkning	4177839	4227839	4277839	4327839	4377839	SSB
Prevalens	1%	1%	1%	1%	1%	Revuz et al (2008)
Antall pasienter	41,778	42,278	42,778	43,278	43,778	
Insidens	0.047%	0.047%	0.047%	0.047%	0.047%	Sundaram et al (2012)
Antall nye pasienter	1,964	1,987	2,011	2,034	2,058	
Antall pasienter med moderat til alvorlig HS						
moderat / alvorlige	25%	25%	25%	25%	25%	Norske retningslinjer for antibiotikabehandling
Totalt	10,445	10,570	10,695	10,820	10,945	
Av disse er (n) nye	491	497	503	509	514	
Behandlet i spesialisthelsetjenesten						

Beregningene viser at i overkant av 10 000 norske pasienter vil ha moderat/alvorlig HS. AbbVie AS skriver videre at deres analyser viser at bare om lag 1000 HS pasienter behandles årlig i spesialisthelsetjenesten. Med bakgrunn i dette pasientantallet beregnes pasientgrunnlag for adalimumab. Beregningene er vist i tabellen under.

	2016	2017	2018	2019	2020	KILDE	
Befolkningsvekst		50000	50000	50000	50000	SSB	
Befolkning	4177839	4227839	4277839	4327839	4377839	SSB	
Prevalens	1%	1%	1%	1%	1%	Revuz et al (2008)	
Antall pasienter	41,778	42,278	42,778	43,278	43,778		
Insidens	0.047%	0.047%	0.047%	0.047%	0.047%	Sundaram et al (2012)	
Antall nye pasienter	1,964	1,987	2,011	2,034	2,058		
Antall pasienter med moderat til alvorlig HS							
moderat / alvorlige	25%	25%	25%	25%	25%	Norske retningslinjer for antibiotikabehandling	
Totalt	10,445	10,570	10,695	10,820	10,945		
Av disse er (n) nye	491	497	503	509	514		
Behandlet i spesialisthelsetjenesten							
Basisår 2016, hvor n=1000. Antar vekst i henhold til befolkningsvekst	10%	10%	10%	10%	10%	SKDE 2013	
Værende i spesialisthelsetjenesten	67%	67%	67%	67%	67%	Abbvie Markedsføringsundersøkelse Norge, 2013	
Antall behandlede i spesialisthelsetjenesten, N	670	678	686	694	702		
Kirurgi	36%	241	244	247	250	253	SKDE 2013
Remisjon uten behandling	25%	168	170	172	174	176	Pineer I og Poineer II
Antibiotika	10%	67	68	69	69	70	Antagelser
	30%	201	203	206	208	211	
Annen, ikke effektiv behandling (lys, feilaktig bruk av antibiotika, TNF som ikke har dokumentert effekt evt. ingen behandling)	10%	67	68	69	69	70	Antagelser
	30%	201	203	206	208	211	

For å beregne antall pasienter som vil kunne få tilbud om adalimumab, benytter AbbVie AS videre en biopenetrasjon på 8 %. AbbVie AS definerer biopenetrasjon som «andelen biologisk behandling blant gruppen som kan være kandidater for slik behandling». Med utgangspunkt i de 670 pasientene som estimeres å bli værende igjen i spesialisthelsetjenesten blir dette om lag 54 pasienter, økende til 56 i år 2020.

Legemiddelverket mener beregning av pasientgrunlaget er usikker på flere punkter.

- Det er stor diskrepans mellom beregnet antall pasienter basert på prevalens (ca 10 000), og på pasientgrunnlag som AbbVie AS har beregnet (ca 1 000).
- Legemiddelverket er usikker på om antall pasienter som behandles i spesialisthelsetjenesten i dag er hensiktsmessig som utgangspunkt for å estimere fremtidig pasientgrunnlag. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at en innføring av et biologisk legemiddel til behandling av pasienter med HS vil kunne påvirke behandlingen og pasientgrunlaget.
- Legemiddelverket mener bruken av «biopenetrasjon» er usikker. Det henvises til en biopenetrasjonsgrad på 8 % og at denne er tilsvarende behandling av psoriasis. Legemiddelverket kan ikke se at det er dokumentert at biopenetrasjon for psoriasis er overførbart til HS.

Legemiddelverket har vært i kontakt med hudlege Nils Jørgen Mørk som sammen med kolleger har forsøkt å anslå hvor mange pasienter som vil bli tilbudt adalimumab dersom dette besluttes innført for gjeldende indikasjon. Mørk og kolleger mener et estimert pasientantall for denne gruppen er spesielt

usikkert, men mener dette vil ligge et sted mellom 50 og 100 pasienter i året i Norge, sannsynligvis nærmere 50 enn 100.

Legemiddelverket vurderer pasientgrunnlaget som usikkert. Legemiddelverket ser at beregningene til AbbVie AS for et etablert marked (år 2020) og klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, ikke er forskjellig. Dette styrker en antagelse om at det vil være om lag 50 pasienter som vil behandles med adalimumab dersom denne innføres for gjeldende indikasjon.

Estimat av kostnadsutviklingen

AbbVie AS legger følgende forutsetninger til grunn for beregning av kostnadsutvikling ved eventuell innføring av adalimumab til behandling av pasienter med moderat/alvorlig HS.

- Gjeldende LIS-pris benyttes
- Det forutsetter en prisreduksjon som følge av patentfall på adalimumab i 2018
- Det antas at kun 51 % av pasientene behandles gjennom et helt år (52 uker)
- Det antas en compliance rate på [REDACTED] %
- Det henvises til Norsk pasientregister som viser at 17 pasienter behandles med TNF hemmer i dag, og det antas at alle disse pasientene behandles med adalimumab
- Det gjøres fratrukk for pasienter som får infliximab (infusjon). Her antas 100 % compliance og ingen behandlingsstans
- Det gjøres fratrukk for eksperimentell behandling med adalimumab til halv dose
- Det gjøres fratrukk for polikliniske konsultasjoner, 16 pr år (som følge av oppfølging av infusjon). Det antas at Humira halverer dette behovet til 8 pr år.

Legemiddelverket mener det er flere usikre punkter i den estimerte kostnadsutviklingen

- Hvilken pris som vil være gjeldende som følge av patentutløp for adalimumab
- Compliance raten er satt til [REDACTED] % i kostnadsutviklingen mens den er satt høyere til [REDACTED] % i den helseøkonomiske modellen. Denne raten bør fortrinnsvis være lik da estimering av kostnader skal gjenspeile forventet effekt
- Estimering av eksperimentell bruk av adalimumab med lavere dosering enn anbefalt er ikke begrunnet og virker mindre sannsynlig
- Dosering og bruk av andre TNF-hemmere for HS (utenfor indikasjon) er utfordrende siden adalimumab er eneste TNF-hemmer med godkjent indikasjon

Legemiddelverket mener flere elementer i estimeringen av kostnadsutviklingen er usikre.

Budsjettvirkning

På bakgrunn av estimert pasientgrunnlag og kostnadsutvikling gjør AbbVie AS beregninger av budsjettkonsekvenser av to ulike scenario:

- et scenario hvor adalimumab innføres for pasientgruppen
- et scenario hvor adalimumab ikke innføres for pasientgruppen.

Budsjettkonsekvensene viser en potensiell innsparing for sykehusenes budsjetter på om lag 1 mill NOK dersom adalimumab innføres for HS. Besparelsen kommer som et resultat av redusert pris på adalimumab grunnet patentutløp på adalimumab og reduksjon i antall polikliniske konsultasjoner. Analysen baserer seg på at ■■■■■ pasienter får tilbud om adalimumab dersom denne besluttes innført, og ■■■■■ pasienter dersom adalimumab ikke besluttes innført.

Konfidensiell informasjon fra AbbVie AS

Konfidensiell informasjon fra AbbVie AS

Med bakgrunn i usikkerhetene diskutert ovenfor har Legemiddelverket laget en egen budsjettanalyse for et etablert marked (år 5) hvor følgende elementer endres:

- Compliance raten for Humira settes til 100 %, da dette er tilsvarende Compliance raten brukt i den helseøkonomiske modellen (97,4 %).
- Det gjøres ikke fratrukk for bruk av infliximab dersom Humira besluttes å ikke innføres.
- Antall pasienter oppjusteres til 60 for Humira og totalt 66.
- Det antas ikke prisreduksjon for Humira som resultat av patentutløp.

Antall pasienter dersom Humira innføres	2020
Humira	60
Infliximab	0
Andre behandlinger	6
Totalt antall pasienter	66
Antall pasienter dersom Humira ikke innføres	2020
Humira	0
Infliximab	0
Andre behandlinger	66
Totalt antall pasienter	66

Kostnader dersom Humira innføres	2020
Humira	163 547
Infliximab	156 240
Andre behandlinger kr 1200 x 16 konsultasjoner	19 200
Andre behandlinger 1200 x 8 konsultasjoner for Humira	9 600
Kostnader dersom Humira ikke innføres	2020
Humira	34 345
Infliximab	156 240
Andre behandlinger kr 1200 x 16 konsultasjoner	19 200
Andre behandlinger 1200 x 8 konsultasjoner for Humira	9 600

Totale kostnader dersom Humira innføres	2020
Humira	9 812 820
Infliximab	0

Andre behandlinger kr 1200 x 16 konsultasjoner	115 200
Andre behandlinger 1200 x 8 konsultasjoner for Humira	633 600
Totale kostnader dersom Humira ikke innføres	2020
Humira	0
Infliximab	0
Andre behandlinger kr 1200 x 16 konsultasjoner	1 267 200
Andre behandlinger 1200 x 8 konsultasjoner for Humira	633 600

Budsjettvirkninger ved å innføre tiltaket	2020
Kostnader dersom tiltaket innføres	10 561 620
Kostnader dersom tiltaket ikke innføres	1 900 800
Sum	8 660 820

Legemiddelverket vurderer beregninger av budsjettkonsekvensene som svært usikre.

Budjettkonsekvenser ved innføring kan beløpe seg til om lag 9. mill NOK, under gitte forutsetninger slik beskrevet over. En beslutning om å ikke innføre adalimumab til behandling av HS kan medføre økt bruk av andre TNF-hemmere utenfor indikasjon (off-label).

Legemiddelverket mener at budsjettkonsekvensene av å innføre Humira gitt gjeldende LIS pris til behandling av HS-pasienter uansett vil være under 9 mill NOK.

Diskusjon

Studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) av Humira (adalimumab) i EU er hovedsakelig: to fase III placebokontrollerte og randomiserte studier: PIONEER I og PIONEER II Disse studiene dannet grunnlag for markedsføringstillatelse i EU og er vurdert av EMA med hensyn på metodisk kvalitet (intern validitet) av dokumentasjon for effekt og sikkerhet av adalimumab i behandlingen av pasienter med moderat til alvorlig HS.

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av adalimumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Dokumentasjonsgrunnlag for norsk hurtig metodevurdering innsendt av AbbVie AS skal underbygge antagelsen om at de dokumenterte resultater fra de internasjonale multisenterstudiene er overførbare til norsk klinisk praksis (ekstern validitet).

Legemiddelverket har godtatt dokumentasjonen for MT som grunnlag for klinisk effekt i norsk setting. Selv om vurdering av den relative effekten av adalimumab er basert på sammenligning med placebo så har studiepasientene i begge grupper også fått annet støttebehandling.

Legemiddelverket er ikke i tvil om at adalimumab har effekt på behandling av relevant gruppe HS-pasienter, men effekten er moderat. Valg av effektmål for HS er utfordrende grunnet sykdommens karakter og fluktuerende forløp (16). Studiene hadde varighet på 36 uker og hovedanalyse bygger på data fra 12 ukers behandling og vi mangler langtidsdata. Studieresultater er ikke publisert ved dato for slutføring av rapporten. Legemiddelverket har forsøkt å vurdere effekt opp mot kostnader gjennom innsendt analyse, og forutsetninger for denne.

Legemiddelverket fester ikke lit til den helseøkonomiske analysen slik den er satt opp. Dette fordi helsetilstander i modellen er definert basert på graden av oppnådd respons på behandling (post hoc) og disse nye helsetilstandene avviker fra definisjonen på klinisk respons som ble brukt i studiene. I tillegg er ikke denne inndelingen av respondere vs. ikke respondere validert for å dokumentere antatt klinisk relevans. Effektmålet HiSCR slik det ble definert er dikotom og gir ikke grunnlag til videre inndeling i nye undergrupper mht. oppnådd HiSCR responsstatus. Baseline i modellen er konstruert basert på relative resultater for studiepasienter som var *ikke respondere* og gjenspeiler dermed bare delvis baseline i den pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling. Konstruksjonen av helsetilstander basert på relative responser er lite transparent og dette skaper usikkerhet.

Legemiddelverket mener at usikkerhet i klinisk effekt utover studieperioden og strukturen i den økonomiske modellen gjør at en tidshorison på 10 år er mer egnet for å belyse kostnadseffektivitet av adalimumab for gjeldende indikasjon.

Legemiddelverket mener også det er usikkert i hvilken grad beregnede indirekte kostnader er gjeldende for norske forhold og ønsker derfor å presentere resultater med disse i sensitivitetsanalyser.

Hva gjelder antall helsestadier har Legemiddelverket ikke funnet en korrekt måte å justere for usikkerhet i disse. Forsøksvise justeringer for dette fører til en høyere ICER. Legemiddelverket mener at behandling med gjeldende LIS-pris har en ICER i et område rundt 1 mill NOK.

Konklusjon

Legemiddelverket mener at behandling med adalimumab til dagens gjeldende LIS-pris ikke er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med støttebehandling/best-supportive care hos pasienter med moderat til alvorlig HS, som ikke responderer på standardbehandling. Legemiddelverket mener at behandling med adalimumab med gjeldende LIS-pris sammenlignet med støttebehandling/best-supportive care gir en ICER i et område rundt 1 mill NOK.

Dersom LIS ber Legemiddelverket gjøre nye beregninger med andre priser enn i denne rapporten, kan Legemiddelverket oppdatere beregningene og konklusjonen i nytt vedlegg til rapporten.

Statens legemiddelverk, 08-07-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)

Navn på saksutredere:

Erik Sagdahl

Krystyna Hviding

Anja Schild

Vedlegg (vedlagt separat):

1. Kort om helseøkonomi og begreper i rapporten
2. Kommentarer fra AbbVie AS til metodevurderingen av Humira til behandling av HS

REFERANSER

1. Kim WB, Sibbald RG, Hu H, Bashash M, Anooshirvani N, Coutts P, et al. Clinical Features and Patient Outcomes of Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Retrospective Study. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(1):52-7.
2. Alavi A. Hidradenitis suppurativa: Demystifying a chronic and debilitating disease. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S1-2.
3. Alavi A, Anooshirvani N, Kim WB, Coutts P, Sibbald RG. Quality-of-life impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a Canadian study. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(1):61-5.
4. Deckers IE, Kimball AB. The Handicap of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):17-22.
5. Balteskard L. En forundersøkelse til Nordisk register for Hidradenitt suppurativa (HISREG). SKDE rapport Nr. 3/2014. 2014.
6. Alavi A, Cohen AD, Gulliver W, Brassard A, Danby WB, Zouboulis CC. CHSF / HSF / EHSF joint pre-WCD Hidradenitis Suppurativa Symposium, Vancouver, Canada, June 6, 2015. *Exp Dermatol*. 2016;25 Suppl 1:1-9.
7. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GB. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology*. 2015;231(2):184-90.
8. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhasz I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):619-44.
9. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016.
10. van der Zee HH, Gulliver WP. Medical Treatments of Hidradenitis Suppurativa: More Options, Less Evidence. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):91-6.
11. Woodruff CM, Charlie AM, Leslie KS. Hidradenitis Suppurativa: A Guide for the Practicing Physician. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(12):1679-93.
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA. Humira. EPAR. 2015.
13. Armstrong AC, J. Patient characteristics and disease burden in the phase 3 program for the treatment of hidradenitis suppurativa with adalimumab. World Congress of Dermatology 8-13 June 2015; Vancouver, Canada 2015.

14. Kimball AB, JGAA. Evaluating optimal medium-term dosing strategy for adalimumab in patients with moderate to severe HS based on analysis of integrated results from the PINEER I and II phase 3, RCT. World Congress of Dermatology; Vancouver, Canada 2015.
15. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, Gu Y, Williams DA, Sundaram M, et al. HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015.
16. Ingram JR, Hadjieconomou S, Piguet V. Development of core outcome sets in hidradenitis suppurativa: a systematic review of outcome measure instruments to inform the process. *Br J Dermatol*. 2016.

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 *sensitivitetsanalyse* 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.

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 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.

