



Hurtig metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta

ID2018_130 Risankizumab til
behandling av moderat til alvorleg
plakkpsoriasis

Vurdering av innsendt dokumentasjon

15-07-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta skal bidra til at effekt, sikkerheit og eventuelle konsekvensar for helsetenesta og samfunnet blir gjennomgått og vurdert systematisk før dei blir tekne i rutinebruk. Hovudlinjene i det nye systemet er skildra i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og stortingsmelding nr. 10 (2012-2013) *God kvalitet – trygge tjenester*. Dei regionale helseføretaka, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetenesta, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om å etablere og implementere det nye systemet, som skal bidra til meir rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått ansvar for å utarbeide hurtige metodevurderingar av einskilde legemiddel. Ei hurtig metodevurdering inneheld i systematisk kunnskapsoppsummering av forskning på effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar, slik som budsjettkonsekvensar eller ressursallokering. I tillegg blir grad av alvor vurdert. Legemiddelfirmaet som er innehavar av marknadsføringsløyvet (MT), pliktar å levere dokumentasjon på effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet for det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket kan, ved behov, gje rettleiing til legemiddelfirmaa.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfallsmål, all ressursbruk, presenterte resultat, og alle føresetnader for analysar frå MT-innehavarar. Legemiddelverket utfører ingen eigne helseøkonomiske analysar. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysingar frå MT-innehavar, eller på eiga hand søke etter oppdatert informasjon og gjerne eigne berekningar av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorsgrad og budsjettkonsekvensar.

Legemiddelverket vurderer kvart av dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og grad av alvor, og dessutan relativ effekt og meirkostnader samanlikna med relevante komparatorar. Resultatet blir vanlegvis presentert med ein kostnad–effekt-brøk. Legemiddelverket vurderer ikkje nytte –risikobalansen som allereie er greidd ut om under marknadsføringsløyveprosedyren. Informasjon om dette finst hos [EMA](#).

Metodevurderingane av legemiddel skal støtte opp under kvalifiserte vedtak om eventuell innføring og bruk i spesialisthelsetenesta og dei prioriteringane som blir gjort på helseføretaksnivå. Legemiddelverket har ikkje mynde til å fatte vedtak i Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta. Legemiddelverkets rapport er del av grunnlaget til beslutningstakaren, Beslutningsforum, når dei vurderer dei tre prioriteringskriteria opp mot alvorsgraden til den aktuelle sjukdommen/tilstanden.

Alle vurderingane våre blir publiserte på nett, og rapportane er tilgjengelege for alle. (www.legemiddelverket.no)

SAMANDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Skyrizi (risankizumab). Legemiddelverket har vurdert effekt og sikkerheit (*forenkla vurdering*) ved bruk av Skyrizi i tråd med bestillinga ID2018_130 Risankizumab til behandling av moderat til alvorleg plakkpsoriasis og godkjent preparatomtale. Vurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AbbVie.

Pasientgrunnlag i Norge

Plakkpsoriasis har ein førekomst på 1-3 % i Noreg, og behandlast oftast med topikale terapiar, lysterapi eller systemiske terapiar som tar sikte på å hemme celledeling. Mellom 1500 og 2000 pasientar har moderat til alvorleg plakkpsoriasis og treng systemisk biologisk behandling.

Alvorlegheit og prognosetap

Grad av alvor kan påverke om kostnadene ved behandling blir vurdert å stå i rimeleg forhold til nytta av behandlinga. Legemiddelverket vurderer at plakkpsoriasis kan gje alvorlege psykiske og fysiske plager, men gjer i denne metodevurderinga ikkje noko kostnad-effektanalyse og har difor ikkje rekna på alvorsgrad.

Behandling i norsk klinisk praksis

Kandidatar for systemisk behandling med biologiske legemiddel må i dag oppfylle visse krav til sjukdomsaktivitet, inkludert PASI (Psoriasis Area and Severity Index) >10, BSA (Body Surface Area) >10, DLQI (Dermatology Life Quality Index) >10, og aktiv psoriasis i minst seks månader. Vidare er det krav om minst tre månaders tidlegare behandling med lysterapi og andre systemiske terapiar før oppstart med biologisk legemiddel. Val av biologisk legemiddel til behandling av psoriasis skal i norsk klinisk praksis følge tilrådingane i Sykehusinnkjøp HF's anbod (LIS1906 TNF BIO).

Effektdokumentasjon

Fire randomiserte, dobbelblinda studier dokumenterer effekten av risankizumab samanlikna med placebo og to aktive komparatorar. Legemiddelverket har ikkje rekna på eigne effektestimater, og vurderer berre kor vidt effekten av risankizumab på relevante utfallsmål i plakkpsoriasis er minst like god som adalimumab og ustekinumab.

Sikkerheit

Dei viktigaste biverknadene rapportert i kliniske studiar av risankizumab er infeksjonar og reaksjonar (smerte, utslett) på injeksjonsstaden.

Effekt og sikkerheit er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har berre vurdert effekt og sikkerheit, og ikkje om kostnadene ved bruk av Skyrizi står i eit rimeleg forhold til den nytta behandlinga gir. I kva grad bruk av Skyrizi har eventuelle fordelar som kan rettferdiggjere høgare pris samanlikna med dei andre biologiske legemidla godkjent for bruk ved plakkpsoriasis er ikkje vurdert. Det gjeld både effekt, sikkerheit, posologi og administrasjonsmåte.

Budsjettkonsekvensar

Legemiddelverket har ikkje rekna på budsjettkonsekvensar. Sykehusinnkjøp HF leverer eit separat prisnotat med AbbVies tilbod på Skyrizi (risankizumab) til TNF BIO-anbodet.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner det er godt dokumentert at Skyrizi har minst like god effekt og sikkerheit som adalimumab og ustekinumab ved behandling av moderat til alvorleg plakkpsoriasis i vaksne.

INNHALD

FORORD.....	2
SAMANDRAG.....	3
INNHALD	5
LOGG	7
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING	9
1.2 PLAKKPSORIASIS.....	9
1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP	9
1.4 BEHANDLING AV PLAKKPSORIASIS	10
1.4.1 <i>Behandling med risankizumab(6)</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	10
1.4.3 <i>Komparator</i>	11
1.4.4 <i>Behandling med adalimumab og ustekinumab</i>	11
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	13
OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR	13
<i>Risankizumab i kliniske studiar</i>	13
<i>Nettverksmetaanalyse</i>	14
<i>Studiar som pågår</i>	14
3 PICO.....	15
3.1 PASIENTPOPULASJON	15
3.2 INTERVENSJON	15
3.3 KOMPARATOR	16
3.4 UTFALLSMÅL.....	16
3.4.1 <i>Effekt</i>	16
3.4.2 <i>Biverknader</i>	19
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	20
4 OPPSUMMERING	21

REFERANSAR	22
APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG OMGREP I RAPPORTEN	23
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	27

LOGG

Bestilling:	ID2018_130 Risankizumab til behandling av moderat til alvorleg plakkpsoriasis
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	AbbVie
Preparat:	Skyrizi
Virkestoff:	Risankizumab
Indikasjon:	Behandling av moderat til alvorleg plakkpsoriasis hos vaksne som er kandidat for systemisk behandling
ATC-nr:	L04AC18
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17-12-2018
Ny bestilling: forenkla vurdering	17-06-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-04-2019
Klinikere kontaktet for første gang	Ikkje kontakta
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	20-06-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	26-06-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	28-06-2019
Rapport ferdigstilt:	15-07-2019
Saksbehandlingstid:	28 dagar frå ny bestilling, 94 dagar frå opphøveleg bestilling, derav 2 dagar i påvente av ytterlegare opplysingar frå legemiddelfirma. Den reelle sakshandsamingstida hos Legemiddelverket frå dato for ny bestilling er 26 dagar.
Saksutredere:	Tove Ragna Reksten
Kliniske ekspertar:	Ikkje kontakta
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetningar i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikkje vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

BSA	Body Surface Area
DLQI	Dermatology Life Quality Index
i.v.	intravenøs
IL	Interleukin
MT	Marknadsføringsløype
NMA	Nettverksmetaanalyse
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PUVA	psoralen og ultrafiolett A
s.c.	subkutan
sPGA	static Physician's Global Assessment
TNF	Tumornekrosefaktor

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har vurdert om risankizumab, eit nytt biologisk legemiddel til behandling av moderat til alvorleg plakkpsoriasis, har like god effekt og er like sikkert i bruk som andre biologiske legemiddel til systemisk behandling av vaksne med plakkpsoriasis. I tråd med den opphavelige bestillinga, har AbbVie sendt inn full dokumentasjonspakke og helseøkonomisk modell for å dokumentere kostnadseffektiviteten ved bruk av risankizumab. Legemiddelverket fekk 17.06.2019 ei ny bestilling på *forenkla vurdering* for at risankizumab skal kunne gå inn i TNF-BIO-anbodet på lik linje med relevante komparatorar.

1.2 PLAKKPSORIASIS

Psoriasis er ein kronisk, inflammatorisk hudsjukdom som gir raude, skjellande utslett. Alle hudoverflater kan råkast, men mest vanleg er hovudbotn, rygg, albogar og kne. Utsletta varierer i type frå små flekkar til store områder, og frå nuppar til skjellande skorper. Psoriasis er assosiert med auka risiko for komorbiditetar som depresjon, kardiovaskulær sjukdom og diabetes (1). Ein reknar med at inntil 30 % av psoriasispatientar også har kronisk artritt (2), og mellom 30 og 50 % har klinisk relevant fatigue (3). Sjølv ved relativt mild sjukdom, påverkar psoriasis livskvaliteten til pasientar i svært stor grad.

Det finst fleire undergrupper av psoriasis, og plakkpsoriasis (psoriasis vulgaris) er den mest vanlege forma. Sjukdomsforløpet svingar, med veksande eller minkande plakkområder, og akutte forverringar er oftast knytt til stress, temperatursvingingar eller infeksjonar. Psoriasis råkar pasientar i alle aldrar, og prevalensen er 1-3 % (4). Sjølv om det er lik førekomst hos kvinner og menn, ser ein at menn oftare er alvorleg råka (5). Ein reknar med at mellom 1500 og 2000 pasientar med plakkpsoriasis er aktuelle for behandling med biologiske legemiddel i Noreg.

1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP

Plakkpsoriasis kan føre til store psykiske og fysiske plager som følge av utsletta, og pasientane har auka risiko for metabolsk syndrom. Plakkpsoriasis påverkar livskvalitet og evne til å gjennomføre daglege aktivitetar.

Nytte- og kostnadsriteria skal vurderast opp mot alvorsgraden til den aktuelle tilstanden/sjukdommen. Alvorsgraden kan påverke om kostnadene vurderast å stå i rimeleg forhold til nytta av behandlinga. Grad av alvor takast berre omsyn til om legemiddelfirmaet dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av ein kostnad-effekt-analyse. Til denne metodevurderinga har AbbVie levert inn dokumentasjon på effekt og sikkerheit for å vise at risankizumab er like effektivt og sikkert som relevante komparatorar. Legemiddelverket har difor ikkje rekna på alvorsgrad.

1.4 BEHANDLING AV PLAKKPSORIASIS

1.4.1 Behandling med risankizumab(6)

- Indikasjon
Risankizumab er indisert til behandling av moderat til alvorleg plakkpsoriasis hos vaksne som er kandidatar for systemisk behandling.
- Verknadsmekanisme
Risankizumab er eit monoklonalt antistoff som selektivt binder til interleukin (IL)-23 subeininga p19 og hindrar IL-23 i å binde til reseptor. IL-23 er eit proinflammatorisk cytokin som aktiverer og driv dei proinflammatoriske cellene Th17. Desse cellene er skil ut andre cytokin som er med på å danne psoriasis plakka. Risankizumab stoppar dermed IL-23-avhengig inflammasjon og immunrespons, og reduserer psoriasis symptom.
- Dosering
Risankizumab finst i ferdigfylte sprøyter á 75 mg. Tilrådd dose er 150 mg sett subkutant ved veke 0, veke 4 og deretter kvar 12. veke. Det er ikkje naudsynt med dosejusteringar i eldre, overvektige eller pasientar med nedsett nyre- eller leverfunksjon.
- Biverknader
 Dei viktigaste og vanlegaste biverknadene ved bruk av risankizumab er infeksjonar, spesielt øvre luftvegsinfeksjonar og soppinfeksjonar, reaksjon (smerte, utslett) på injeksjonsstaden, hovudpine og fatigue.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Generelle behandlingsretningslinjer for plakkpsoriasis er skildra i Legemiddelhåndboka (7), men det finst for tida ingen nasjonale retningslinjer. Legemiddelverket har i samband med tidlegare metodevurderingar (8) fått stadfesting frå dei kliniske fagmiljøa at dei tidlegare nasjonale retningslinjene (sist revidert i 2009) i stor grad framleis blir følgt. Kandidatar for systemisk behandling med biologiske legemiddel må oppfylle følgjande krav til sjukdomsaktivitet:

- PASI (Psoriasis Area and Severity Index) >10
- Prosentandel av hudoverflata affisert av psoriasis (BSA) >10
- Aktiv psoriasis i minst seks månader
- DLQI (Dermatology Life Quality Index) > 10

Vidare er det krav om minst tre månaders tidlegare behandling med lysterapi, acitretin (9) og metotreksat (10) før oppstart med biologisk legemiddel. Val av biologisk legemiddel til behandling av psoriasis skal i norsk klinisk praksis følge tilrådingane i Sykehusinnkjøp HFs anbod (LIS1906 TNF BIO) (11), som er lista i Tabell 1 under. Dei nyleg godkjente legemidla cetrolizumab (TNF-hemmar), guselkumab og tildrakizumab (IL-23p19-hemmarar) er enno ikkje med i tilrådingane. Pasientar som av ulike grunnar ikkje kan bruke desse biologiske legemidla, kan få dimetylfumarat-tablettar.

Tabell 1: Legemiddel til behandling av psoriasis i gjeldande tilrådingar frå LIS TNF-BIO-anbodet

Verkestoff	Verknadsmekanisme	Adm. Form	Dosering
Adalimumab	TNF- α -hemmar	s.c.	Startdose 80 mg, følgt av 40 mg etter 1 veke og deretter 40 mg kvar 2. veke
Infliksimab	TNF- α -hemmar	i.v.	5 mg/kg, induksjon veke 0, 2 og 6, deretter kvar 8. veke
Etanercept	TNF- α -hemmar	s.c.	50 mg ein gong i veka/25 mg to gonger i veka; høgdose: 50 mg to gonger i veka i 12 veker, deretter som over
Brodalumab	IL-17A, F og A/F-hemmar	s.c.	210 mg veke 0, 1 og 2, etter 210 mg kvar 2. veke
Sekukinumab	IL-17A-hemmar	s.c.	300 mg kvar veke i 5 veker, deretter 300 mg kvar månad
Ustekinumab	IL-12/23-hemmar	s.c.	≤ 100 kg: 45 mg veke 1 og 5, deretter 45 mg kvar 12. veke >100 kg: 90 mg veke 1 og 5, deretter 90 mg kvar 12. veke
Iksekizumab	IL-17A- og A/F-hemmar	s.c.	2x80 mg veke 0, 80 mg veke 2, 4, 6, 8, 10 og 12, deretter 80 mg kvar 4. veke

1.4.3 Komparator

Legemiddelverket meiner alle legemidla i tabellen over er relevante komparatorar for risankizumab. Det finst direkte samanliknande studiar med både adalimumab og ustekinumab, og begge vil bli brukt som komparator for denne metodevurderinga.

1.4.4 Behandling med adalimumab og ustekinumab

1.4.4.1 Behandling med adalimumab (12)

- Indikasjon

Adalimumab er indisert til behandling av moderat til alvorleg kronisk plakkpsoriasis hos vaksne pasientar som er kandidat for systemisk behandling. Vidare er adalimumab indisert for ei rekke andre autoimmune sjukdommar: reumatoid artitt, juvenil idiopatisk artritt, pediatrik plakkpsoriasis, psoriasisartritt, Bekhterevs sjukdom (ankyloserande spondylitt), aksial spondylartritt utan radiografisk stadfesting på ankyloserande spondylitt, Crohns sjukdom, ulcerøs kolitt, og hiroadenitt.

- Verknadsmekanisme

Adalimumab nøytraliserer tumornekrosefaktor (TNF) ved å binde spesifikt til TNF og blokkere interaksjonen med TNF-reseptorane p55 og p75 på celleoverflata.

- Dosering

Tilrådd startdose er 80 mg gitt subkutant, etterfølgt av 40 mg etter ei veke, og deretter 40 mg kvar 2. veke. Vidare behandling utover 16 veker utan respons bør revurderast. Utover 16 veker kan doseauke til 80 mg kvar 2. veke eller 40 mg kvar veke vurderast.

- Biverknader

Dei viktigaste biverknadene ved behandling med adalimumab er beinmargsdepresjon med redusert tal på kvite og raude blodceller, infeksjonar, lipidauke og stiging i leverenzym.

1.4.4.2 Behandling med ustekinumab (13)

- **Indikasjon**
Ustekinumab er indisert til behandling av moderat til alvorleg plakkpsoriasis hos vaksne som ikkje responderer på, har ein kontraindikasjon mot eller ikkje tolerer anna systemisk behandling inkludert ciklosporin, metotreksat eller PUVA (psoralen og ultrafiolett A)
- **Verknadsmekanisme**
Ustekinumab nøytraliserer cytokina IL-12 og IL-23 ved å binde til subeininga p40 og slik hindre cytokina i å binde til reseptor på immunceller. Dermed hindrar ustekinumab aktivering av både T-hjelpeceller type 1 og type 17.
- **Dosering**
Tilrådd startdose for pasientar ≤ 100 kg er 45 mg subkutant veke 1 og 5, deretter 45 mg kvar 12. veke. Til pasientar > 100 kg er tilrådd dosering 90 mg veke 1 og 5, deretter 90 mg kvar 12. veke
- **Biverknader**
Dei vanlegaste biverknadene for ustekinumab er infeksjonar (nasofaryngitt, øvre luftvegsinfeksjon), hovudpine, diaré, kvalme, oppkast, myalgi, artralgi, og reaksjonar på injeksjonsstaden.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR

Dei kliniske studiane som inngår i effekt- og sikkerheitsvurderinga for risankizumab er lista i Tabell 2 og inkluderer studiar frå MT-prosess (14) og to studiar som til no berre er presentert på konferansar og i EPAR (15). To nettverksmetaanalyser er gjennomført. AbbVie har gjennomført systematisk litteratursøk i Embase, Medline og Cochrane, i tillegg til søk i kliniske register og andre relevante databasar. Søkestrategi, resultat og utval er godt skildra.

Risankizumab i kliniske studiar

Sikkerhet og effekt av risankizumab er dokumentert i fleire kliniske studiar med både aktiv komparator og placebo. Studiane inkluderer pasientar med moderat til alvorleg plakkpsoriasis, definert som BSA \geq 10 %, PASI \geq 12 og sPGA \geq 3 i minst 6 månader, som er aktuelle for systemisk behandling eller fototerapi. Studiane inkluderer pasientar som tidlegare kan ha fått behandling med biologiske legemiddel.

Tabell 2: Kliniske studiar som utgjer dokumentasjonsgrunnlaget i denne metodevurderinga

Studie	Design	Populasjon (n)	Intervensjon (risankizumab)	Komparator	Utfallsmål
UltIMMa-1(14)	Randomisert, dobbelblind, dobbel-dummy	506	150 mg veke 0, 4, 16, 28, 40	Placebo: veke 0, 4, deretter RZB (150 mg) Q12W frå veke 16 Ustekinumab: 45/90 mg (vektbasert) veke 0, 4, 16, 28, 40	Primære: PASI90 og sPGA 0/1 (veke 16) Sekundære: sPGA 0, PASI100 og DLQI (veke 16 og 52), PASI90 og sPGA 0/1 (veke 52)
UltIMMa-2(14)	Randomisert, dobbelblind, dobbel-dummy	491	150 mg veke 0, 4, 16, 28, 40	Placebo: veke 0, 4, deretter RZB (150 mg) Q12W frå veke 16 Ustekinumab: 45/90 mg (vektbasert) veke 0, 4, 16, 28, 40	Primære: PASI90 og sPGA 0/1 (veke 16) Sekundære: sPGA 0, PASI100 og DLQI (veke 16 og 52), PASI90 og sPGA 0/1 (veke 52)
IMMhance(16)	Randomisert, dobbeltblind, seponere/re-behandle	507	150 mg veke 0, 4 og deretter Q12W til 88 veker. Veke 16: sPGA 0/1 re-randomisert 1:2 til placebo, ved sPGA \geq 3 tilbake til RZB 150 mg kvar 12. veke	Placebo: veke 0, 4, deretter RZB (150 mg) Q12W frå veke 16	Primære: PASI90 og sPGA 0/1 (veke 16), sPGA 0/1 (veke 52) Sekundære: PASI75, PASI100, sPGA 0 og DLQI 0/1 (veke 16), sPGA 0/1 (veke 104)
IMMvent(17)	Randomisert, dobbeltblind, dobbel-dummy	605	150 mg veke 0, 4 og deretter Q12W	Adalimumab 80 mg veke 0, deretter 40 mg Q2W	

				Veke 16: <PASI50 bytta til RZB 150 mg Q12W; PASI50<x<PASI90 re-randomisert til RZB eller adalimumab	
--	--	--	--	---	--

Q12W: kvar 12.veke; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PASI90: 90 % reduksjon i PASI frå baseline; RZB: risankizumab, sPGA: static Physician's Global Assessment; DLQI: Dermatology Life Quality Index

Nettverksmetaanalyse

Det er gjennomført to separate nettverksmetaanalyser (NMA) for effekt og sikkerheit, begge oppdatert til å inkludere dei sist godkjente biologiske legemidla (tildrakizumab og certolizumab). Sensitivitetsanalyser som tar høgde for heterogenitet, etnisitet og goodness-of-fit er gjennomført. Sidan det finst direkte samanliknande studiar med to relevante komparatorar frå TNF-BIO-lista, har ikkje Legemiddelverket vurdert dei innsendte NMAane.

Studiar som pågår

Det er ein nyleg avslutta og fire aktive studiar skildra i NIHs database (18). Blant desse er LIMMITLESS, ein studie forventa avslutta i 2021 med 172 veker oppfølging av 2000 pasientar. Vidare er direkte samanliknande studiar med metotreksat, secukinumab og fumarsyre/dimetylfumarat i gang.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekten av risankizumab er dokumentert gjennom 8 fase II og III studiar mot placebo og/eller aktiv komparator. Fire randomiserte, dobbeltblinda studiar (sjå Tabell 2) ligg til grunn for den kliniske dokumentasjonen i denne metodevurderinga. UltIMMa-1 og UltIMMa-2 er replikasjonsstudiar med lik pasientpopulasjon og studiedesign, og til saman om lag 1000 pasientar. I begge studiane randomiserast pasientane 3:1:1 til behandling med risankizumab, aktiv komparator (ustekinumab) og placebo. Etter 16 veker (del A) får alle placebopasientane risankizumab ut studietida (52 veker, del B). IMMhance-studien har ingen aktiv komparator og er difor ueigna til å vurdere relativ effekt mot dagens kliniske praksis, men med 104 veker oppfølgingstid bidrar studien med sikkerheitsdata for risankizumab. IMMvent er ein todelt studie med TNF-hemmaren adalimumab som aktiv komparator. I denne studien fekk pasientar i adalimumab-gruppa som ikkje hadde nådd PASI50 ved veke 16 risankizumab, medan pasientar som ved veke 16 låg mellom PASI 50 og PASI90 vart re-randomisert til å halde fram med adalimumab eller starte med risankizumab. AbbVie har ikkje inkludert studien i sine effektsamanlikningar. Legemiddelverket vel å presentere både ustekinumab og adalimumab som komparatorar i denne metodevurderinga, og meiner desse fire studiane er tilstrekkelege til å vurdere effekt og sikkerheit av risankizumab samanlikna med dei andre biologiske legemidla brukt mot plakkpsoriasis i vaksne pasientar i norsk klinisk praksis.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Kliniske ekspertar Legemiddelverket har kontakta i samband med tidlegare metodevurderingar (8) stadfestar at retningslinjene frå 2009 framleis blir fulgt i klinisk praksis. Kriteriene for oppstart er: PASI >10, BSA >10 %, DLQI >10 og pasienten må ha hatt aktiv psoriasis i minst 6 månader. PASI (psoriasis area and severity index) tar omsyn til omfang (areal), flassingsgrad og kor tjukt og raudt utslettet er, og gir ein totalskår for heile kroppen etter at hovud, overkropp, armar og bein er vurdert kvar for seg. Skår over 10 indikerer alvorleg sjukdom. BSA (body surface area) måler kor stor del av kroppen som er affisert, og over 10 % blir vanlegvis sett på som alvorleg sjukdom. I norsk klinisk praksis er dessutan DLQI (dermatology life quality index) skår over 10 eit krav før eventuell behandling med biologisk legemiddel. DLQI er eit spørjeskjema som måler sjukdommens innverknad på livskvalitet, og går frå 0 (ingen innverknad) til 30 (ekstrem stor innverknad).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

For å få delta i UltIMMA-1/2, IMMvent og IMMhance måtte pasientane ha stabil (>6 månader) aktiv moderat til alvorleg psoriasis. Moderat til alvorleg sjukdom var definert som BSA \geq 10, PASI \geq 12 og sPGA (static Physician Global Assessment) \geq 3. Alderen var i snitt 47,5 år i dei fire studiane, og om lag 30 % av pasientane var kvinner. Gjennomsnittleg PASI ved baseline var 20, BSA 25, og DLQI 13. TNF-hemmarar var tidlegare prøvd av 25 % av UltIMMA-1/2-pasientane og rundt 40 % av IMMvent- og IMMhance-pasientane.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner pasientpopulasjonane i dei ulike studiane er godt skildra og demografien speglar i stor grad pasientar aktuelle for biologisk behandling i norsk klinisk praksis. Inklusjonskriteria brukt i dei kliniske studiane samsvarer i stor grad med oppstartskriteria for bruk av biologiske legemiddel i norsk klinisk praksis. DLQI-skår er ikkje del av inklusjonskriteria, men målast som endepunkt. Det er færre kvinner i studien enn det ein vanlegvis ser i klinisk praksis, men fordelinga er i tråd med kjønnsfordelinga i ein ny, svensk populasjonsstudie(5), og Legemiddelverket vurderer at den innsendte kliniske dokumentasjonen gir eit relevant estimat av forventa effekt i norsk klinisk praksis.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I følge godkjent preparatomtale skal risankizumab bli gitt subkutant i dosar på 150 mg ved veke 0 og veke 4, og deretter kvar 12. veke. Effekt bør vurderast etter 16 veker og behandlinga seponerast om det ikkje er respons. Ved delvis respons kan behandlinga halde fram. Ingen dosejustering er naudsynt.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I alle fire studiane har pasientane fått 150 mg risankizumab ved veke 0 og veke 4, og deretter kvar 12.veke, i tråd med preparatomtalen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket forventar at risankizumab blir brukt i tråd med preparatomtalen, og at pasientar vil halde fram med behandling så lenge effekten er god og behandlinga blir tolerert. Ved manglande respons er det forventa at behandlinga blir seponert.

3.3 KOMPARATOR**Norsk klinisk praksis**

I norsk klinisk praksis rettar behandlinga seg etter gjeldande LIS-tilrådingar etter anbod. For perioden 01.02.2019 til 31.01.2020 er adalimumab føretrekt legemiddel hos nye pasientar og ved behov for bytte av behandling. Ustekinumab er inkludert i tilrådingane, både 45 mg (pasientar ≤ 100 kg) og 90 mg (pasientar > 100 kg).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I UltIMMa-1/2 er ustekinumab 45 mg og 90 mg (vektbasert dosering i tråd med godkjent preparatomtale) brukt som komparator; adalimumab, med startdose 80 mg følgt av 40 mg etter 1 veke og deretter 40 mg kvar 2.veke, er komparator i IMMvent. Innsendt dokumentasjon inkluderer pasientar som har svikta på TNF-hemmarar. AbbVie har valt ustekinumab som komparator, og presenterer i tillegg NMA-resultat med alle godkjente biologiske legemiddel til bruk ved plakkpsoriasis.

Legemiddelverkets vurdering

Dosering og administrering av både adalimumab og ustekinumab er i tråd med godkjent preparatomtale og gjeldande norsk klinisk praksis.

3.4 UTFALLSMÅL**3.4.1 Effekt****Innsendt klinisk dokumentasjon**

Primære endepunkt, saman med rangerte sekundære endepunkt og enkelte tilleggsendepunkt, for risankizumab samanlikna med ustekinumab og placebo (UltIMMa-1 og UltIMMa-2) er presentert i Tabell 3.

Tabell 3: Effekteresultat frå veke 16 og 52 i UltIMMa-1/2 (6, 14)

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	Risankizumab (N=304) n (%)	Ustekinumab (N=100) n (%)	Placebo (N=102) n (%)	Risankizumab (N=294) n (%)	Ustekinumab (N=99) n (%)	Placebo (N=98) n (%)
sPGA klar eller nesten klar (0 eller 1)						
Uke 16 ^a	267 (87,8)	63 (63,0)	8 (7,8)	246 (83,7)	61 (61,6)	5 (5,1)
Uke 52	262 (86,2)	54 (54,0)	--	245 (83,3)	54 (54,5)	--
sPGA klar (0)						
Uke 16	112 (36,8)	14 (14,0)	2 (2,0)	150 (51,0)	25 (25,3)	3 (3,1)
Uke 52	175 (57,6)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
PASI 75						
Uke 12	264 (86,8)	70 (70,0)	10 (9,8)	261 (88,8)	69 (69,7)	8 (8,2)
Uke 52	279 (91,8)	70 (70,0)	--	269 (91,5)	76 (76,8)	--
PASI 90						
Uke 16 ^a	229 (75,3)	42 (42,0)	5 (4,9)	220 (74,8)	47 (47,5)	2 (2,0)
Uke 52	249 (81,9)	44 (44,0)	--	237 (80,6)	50 (50,5)	--
PASI 100						
Uke 16	109 (35,9)	12 (12,0)	0 (0,0)	149 (50,7)	24 (24,2)	2 (2,0)
Uke 52	171 (56,3)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
DLQI 0 eller 1^b						
Uke 16	200 (65,8)	43 (43,0)	8 (7,8)	196 (66,7)	46 (46,5)	4 (4,1)
Uke 52	229 (75,3)	47 (47,0)	--	208 (70,7)	44 (44,4)	--
PSS 0 (symptomfri)^c						
Uke 16	89 (29,3)	15 (15,0)	2 (2,0)	92 (31,3)	15 (15,2)	0 (0,0)
Uke 52	173 (56,9)	30 (30,0)	--	160 (54,4)	30 (30,3)	--
Alle sammenligninger av risankizumab mot ustekinumab og placebo oppnådde $p < 0,001$ unntatt PASI 75 ved uke 52 i ULTIMMA-2, hvor $p = 0,001$						
^a Ko-primære endepunkter sammenlignet med placebo						
^b Ingen påvirkning på helse-relatert livskvalitet						
^c Psoriasis Symptom Scale (PSS) på 0 betyr ingen symptomer på smerte, kløe, rødhet og brennende følelse i løpet av de siste 24 timene						

Ved veke 16 var responsen i risankizumabgruppa signifikant betre enn i placebogruppa for alle endepunkta i begge studiane. Frå veke 16 fekk desse pasientane aktiv behandling med risankizumab (*Placebo to risankizumab*), og ved veke 52 var PASI90-, PASI100- og sPGA-responsen på same nivå som i den første risankizumabgruppa. Responsraten i ustekinumabgruppa var høgare enn for placebo for alle endepunkt, men lågare enn for risankizumab. Etter 52 veker hadde fleire pasientar i risankizumabgruppa nådd PASI90, PASI100 og sPGA 0 enn i ustekinumabgruppa: 60 % av pasientane i risankizumabgruppa var symptomfrie (PASI100, sPGA 0) mot 21-30 % i ustekinumabgruppa. Effekten av risankizumab held seg stabil i heile studieperioden.

Resultata frå IMMvent ved 16 veker er presentert i Tabell 4.

Tabell 4: Effektresultat ved veke 16 i IMMvent (6)

	Risankizumab (N=301) n (%)	Adalimumab (N=304) n (%)
sPGA på klar eller nesten klar^a	252 (83,7)	183 (60,2)
PASI 75	273 (90,7)	218 (71,7)
PASI 90^a	218 (72,4)	144 (47,4)
PASI 100	120 (39,9)	70 (23,0)
DLQI 0 eller 1^b	198 (65,8)	148 (48,7)

Alle sammenligninger oppnådde $p < 0,001$
^a Ko-primære endepunkter
^b Ingen påvirkning av helserelatert livskvalitet

Pasientar i adalimumabgruppa som hadde ein PASI-respons mellom 50 og 90 vart re-randomisert til å halde fram med adalimumab eller gå over til risankizumab. Resultata ved 44 veker (28 veker etter re-randomisering) er presentert i Tabell 5.

Tabell 5: Tal på pasientar som nådde PASI90 ved veke 44 etter re-randomisering i IMMvent (15)

Treatment	N	Yes		No		Missing		Diff %	Adjusted Diff %	95% CI ^a	P-value ^b	Breslow-Day P-value
		n	%	n	%	n	%					
ADA/ADA	56	12	(21.4)	37	(66.1)	7	(12.5)	44.6	45.0	(28.9, 61.1)	< 0.001	0.126
ADA/RZB	53	35	(66.0)	16	(30.2)	2	(3.8)					

ADA = adalimumab; CI = confidence interval; Diff = difference; NRI = non responder imputation; RZB = risankizumab

- a. Across the strata, 95% CI for adjusted difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for the comparison of 2 treatment groups.
b. Across the strata, P value was calculated from the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata.

Risankizumab hadde signifikant betre responsrate etter 16 veker samanlikna med adalimumab. I pasientgruppa med moderat respons som vart re-randomisert etter 16 veker, viser risankizumab betre effekt etter 44 veker samanlikna med pasientar som held fram med adalimumab. Ein signifikant større del av pasientane som kontinuerleg fekk eller bytta til risankizumab nådde absolutt PASI ≤ 3 og ≤ 1 , og DLQI 0/1 samanlikna med pasientar som fekk adalimumab. I den re-randomiserte gruppa hadde 60,4 % i risankizumabgruppa absolutt PASI ≤ 1 mot 10,7 % i adalimumabgruppa. Av pasientane som ikkje hadde respondert på adalimumab etter 16 veker og vart bytta til risankizumab, hadde 47,4 % absolutt PASI ≤ 1 . Til samanlikning hadde 64,8 % av pasientane som fekk risankizumab frå veke 0 PASI ≤ 1 etter 44 veker.

Legemiddelverkets vurdering

Med direkte samanliknande data i 52 veker (ustekinumab) og 44 veker (adalimumab) meiner Legemiddelverket at den kliniske effekten av risankizumab er godt dokumentert, og at risankizumab har minst like god effekt på reduksjon av sjukdomsaktivitet ved plakkpsoriasis, målt i PASI-respons, sPGA og DLQI, som komparatorane. Dei primære utfallsmåla samsvarer med kriteria brukt i norsk klinisk praksis for å vurdere kva pasientar som er eigna for behandling med biologiske legemiddel, og sest derfor som relevante. Legemiddelverket meiner det er ein styrke at det finst gode data med relativt lang oppfølging for bruk i pasientar som ikkje har hatt effekt av førstevalsbehandling (TNF-hemmar), ettersom denne pasientgruppa sannsynlegvis er den mest aktuelle for risankizumabbehandling i norsk klinisk praksis.

3.4.2 Biverknader

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhetsdata ved veke 16 frå til saman fem fase II og III risankizumabstudiar i moderat til alvorleg plakkpsoriasis er oppsummert i Tabell 6. Rundt halvparten av pasientane, uansett behandling, opplevde ein biverknad, og i underkant av 3 % fekk alvorlege biverknader av risankizumab. Tjueto prosent fekk infeksjonar i løpet av dei første 16 vekene (0,4 % alvorleg infeksjon) med risankizumabbehandling mot 15 % i placebogruppa. Infeksjonsførekomen var lik den i ustekinumab- og adalimumabgruppene. Førekomen av malign tumor var lik i risankizumab- og placebogruppene.

Tabell 6: Førekomst av biverknader etter 16 veker (henta frå AbbVies STA)

	RZB 150 mg (N=1,306) n (%)	UST* (N=239) n (%)	ADA (N=304) n	PBO (N=300) n (%)
Overall AEs	638 (48.9)	125 (52.3)	173 (56.9)	145 (48.3)
Serious AEs	31 (2.4)	12 (5.0)	9 (3.0)	12 (4.0)
AEs leading to discontinuation	9 (0.7)	3 (1.3)	6 (2.0)	9 (3.0)
AEs leading to death	1 (<0.1)	0	2 (0.7)	0
Serious infections	5 (0.4)	5 (2.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
Malignant tumours excluding NMSC†	3 (0.2)	0	1 (0.3)	0
Adjudicated MACE	1 (<0.1)	0	0	1 (0.3)
Depression‡	4 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.7)
Suicidal ideation behaviour‡	2 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
Hypersensitivity‡,§	38 (2.9)	4 (1.7)	9 (2.3)	7 (2.3)
Injection site reactions‡	19 (1.5)	9 (3.8)	17 (5.6)	3 (1.0)

*RZB (150 mg), ADA, and PBO were only evaluated in phase 3 trials; the UST group includes phase III patients (N=199) in addition to phase II patients (n=40).

†Identified by company MedDRA query (CMQ).

‡Identified by standard MedDRA query (SMQ).

§No TEAEs of serious hypersensitivity or anaphylaxis

Data frå inntil 40 månaders oppfølging (pool av 9 studier,

Tabell 7) viser at biverknadsfrekvensen held seg stabil over tid. Førekomen av alvorlege infeksjonar var 1,7 per 100 pasientår etter 2179 pasientår.

Tabell 7: Biverknader per 100 pasientår - korttids- og langtidsførekomenst. (henta frå AbbVies STA)

Events (Events/ 100 PY) [95% CI]	Week 16 RZB 150 mg (N=1,306; 402.2 PY)	Long term All RZB* (N=2,234; 2,179 PY)
Serious Infections	7 (1.7) [0.7-3.6]	38 (1.7) [1.2-2.4]
Malignant tumors excluding NMSC	3 (0.7) [0.2-2.2]	10 (0.5) [0.2-0.8]
Adjudicated MACE	1 (0.2) [<0.1-1.4]	11 (0.5) [0.3-0.9]
Depression	4 (1.0) [0.3-2.6]	22 (1.0) [0.6-1.5]
Suicidal ideation and behavior	2 (0.5) [<0.1-1.8]	2 (<0.1) [<0.1-0.3]
Hypersensitivity	43 (10.7) [7.7-14.4]	176 (8.1) [<0.1-0.3]
Injection site reactions: n (%) [Events]	19 (1.5) [26]	69 (0.31) [109]

*Week 16 (5-study pool) and long term (up to 40 months, 9-study pool) represent different pools of patients with varying lengths of treatment exposure included in the long term set. Events counted in the Week 16 column are also included in the Long Term column.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner det ikkje er vesentlege skilnader i biverknadsprofilane mellom risankizumab, ustekinumab og adalimumab.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Det generiske EQ-5D-5L-spørjeskjemaet vart fylt ut av pasientane i UltIMMa-1/2 ved baseline og ved veke 12, 16 og 52. I tillegg vart det sjukdomsspesifikke spørjeskjemaet DLQI fylt ut i alle dei skildra studiane. DLQI var sekundært endepunkt og er diskutert i kapittel 3.4.1.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner det er ein styrke at studiane har inkludert både generiske og sjukdomsspesifikke måleinstrument for helserelatert livskvalitet, og føretrekk EQ-5D-3L i kostnad-effektanalyser. Sidan formålet med denne metodevurderinga er å vurdere vesentlege skilnader mellom behandlingar, er DLQI slik det er målt og presentert i dei ulike studiane tilstrekkeleg for å vurdere helsenytte og helsetap for risankizumab.

Resultata frå UltIMMa-studiane og IMMvent viser at signifikant fleire pasientar behandla med risankizumab skåra 0 eller 1 på DLQI etter 16 veker samanlikna med ustekinumab og adalimumab. Etter 52 veker hadde over 75 % i risankizumabgruppa ein skår på 0 eller 1, og Legemiddelverket meiner det er dokumentert at behandling med risankizumab mist like god innverknad på helserelatert livskvalitet i pasientar med plakkpsoriasis som behandling med ustekinumab og adalimumab.

4 OPPSUMMERING

Klinisk effekt og sikkerheit av risankizumab til behandling av plakkpsoriasis i vaksne pasientar er godt dokumentert i fire store, randomiserte, blinda studiar mot placebo og aktive komparatorar. Studiepopulasjonane speglar pasientar i norsk klinisk praksis, og inkluderer pasientar som ikkje har hatt tilstrekkeleg respons på tidlegare behandling med biologiske legemiddel. Legemiddelverket meiner det er tilstrekkeleg dokumentert at risankizumab har minst like god effekt og er like trygg i bruk som adalimumab og ustekinumab. Langtids oppfølgingsdata viser stabile responsrater på effektmål så vel som førekomstar av uønskte hendingar, og Legemiddelverket meiner det er lite truleg at dette vil endre seg. Risankizumab er godt tolerert og betrar helserelatert livskvalitet i minst like stor grad som dagens standardbehandling.

Denne metodevurderinga er ei forenkla vurdering, og Legemiddelverket har difor ikkje vurdert om behandling med risankizumab er kostnadseffektiv. Vidare har vi heller ikkje vurdert om behandling med risankizumab har føremon som kan rettferdiggjere ein høgare pris enn andre godkjente biologiske legemiddel til bruk ved moderat til alvorleg plakkpsoriasis.

Statens legemiddelverk, 15-07-2019

Krystyna Hviding
fungerande einingsleiar

Saksutgreiar
Tove Ragna Reksten

REFERANSAR

1. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. The Lancet. 2015;386(9997):983-94.
2. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. The New England journal of medicine. 2017;376(21):2095-6.
3. Skoie IM, Dalen I, Ternowitz T, Jonsson G, Kvivik I, Norheim K, et al. Fatigue in psoriasis: a controlled study. The British journal of dermatology. 2017;177(2):505-12.
4. World Health Organization. Global report on psoriasis. 2016. Report No.: ISBN 978 92 4 156518 9.
5. Hägg D, Sundström A, Eriksson M, Schmitt-Egenolf M. Severity of Psoriasis Differs Between Men and Women: A Study of the Clinical Outcome Measure Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in 5438 Swedish Register Patients. American journal of clinical dermatology. 2017;18(4):583-90.
6. European Medicines Agency. Preparatomtale - Skyrizi 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_no.pdf].
7. Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok. T16.4 Psoriasis. Norsk Legemiddelhåndbok. Oslo2018.
8. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Brodalumab (Kyntheum) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis 2017 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Brodalumab%20-%20HMMV.pdf>].
9. European Medicines Agency. Preparatomtale - Neotigason 2018 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07760.pdf>].
10. European Medicines Agency. Produktomtale - Methorexate 2018 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-05611.pdf>].
11. Sykehusinnkjøp HF. LIS-1906 TNF BIO: Legemidler mot betennelsesykdommer i ledd, tarm og hud. 2019.
12. European Medicines Agency. Preparatomtale - Humira 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_no.pdf].
13. European Medicines Agency. Preparatomtale - Stelara 2013 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_no.pdf].
14. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet (London, England). 2018;392(10148):650-61.
15. European Medicines Agency. Assessment report - Skyrizi. 2019.
16. ClinicalTrials.gov. Risankizumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Randomized Withdrawal and Re-treatment 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02672852?term=immhance&rank=1&view=results>].
17. ClinicalTrials.gov. Risankizumab Compared to Active Comparator (Adalimumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02694523?term=immvent&rank=1>].
18. Current risankizumab trials [Internet]. 2019 [cited 030719]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=riskizumab&cond=Psoriasis&Search=Apply&recrs=d&recrs=e&age_v=&gndr=&type=&rslt=.

APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG OMGREP I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i fleire år vurdert kostnadseffektivitet av legemiddel som søker opptak til forhandsgodkjent refusjon. Slike vurderingar baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgande faglege kriterium blir vurdert:

- Om legemidlet skal brukast til behandling av alvorlege sjukdommar eller av risikofaktorar som med stort sannsyn vil medføre eller forverre alvorleg sjukdom
- Om sjukdommen eller risiko for sjukdom som nemnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over ein lengre periode
- Om legemidlet har vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant verknad i ein definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i eit rimeleg forhold til verdien av behandlinga og til kostnader knytt til alternativ behandling.

Produsenten av legemidlet utarbeider ein legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at desse kriteria er oppfylt, og Legemiddelverket vurderer så den innsendte analysen med tilhøyrande dokumentasjon kritisk.

Legemiddelverket har frå 2013 fått i oppdrag frå Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemiddel som vurderast innført i spesialisthelsetenesta. Vurderinga baserar seg i hovudsak på legemiddeløkonomiske analysar utarbeida av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velje dei tiltaka som maksimerer nytte gitt omsyn til fordeling m.m.

For lettare å forstå innhaldet i rapporten er det under ei kort innføring i helseøkonomiske omgrep som kan førekomme i denne metodevurderinga.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er ei helseøkonomisk evaluering der intervensjonane som blir evaluert er legemiddel

Intervensjon – er det behandlingalternativet/legemidlet som blir vurdert og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis blir fortrent dersom intervensjonen blir tatt i bruk.

ICER – er ei måleeining 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 tyder at ICER blir påverka av både kostnader og effektar. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysane inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sjukehusinnleggingar, primærhelsetenesta m.m. knytt til dei to behandlingane (intervensjon og komparator). ICER er difor eit mål på netto meirkostnad per vunne eining helseeffekt for den nye behandlinga samanlikna med komparator, til dømes meirkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – ein intervensjon kan seiast å vere kostnadseffektiv (samanlikna med komparator) dersom ICER er lågare enn det vi er villig til å betale for helseeffekten som vi får. Betalingsviljen kan variere med grad av sjukdomsalvor, effektstørrelse m.m.

Modellar – For vurdering av kostnadseffektivitet bruker vi ofte helseøkonomiske berekningsmodellar. Dette fordi datagrunnlaget frå kliniske studiar ofte er for avgrensa til å vurdere alle relevante helseeffektar og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellane kombinerer vi best mogleg informasjon frå ulike kjelder matematisk for å seie noko om forventa effektar på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlingar.

QALY – er eit mål på størrelsen av helsegevinstar. QALY står for quality adjusted life year, og er eit mål for effekt både på levetid og helsereelatert livskvalitet. Til utrekningane bruker vi QALY-vekter (også kalla nyttevekter) for ulike helsetilstandar, frå 0 ved død til 1 ved full helse. Eitt år med perfekt helse tilsvarar 1 QALY. Dersom eit tiltak auker levetida til ein pasient med 1 år, men kvaliteten på dette året blir vurdert som lågare enn perfekt helse, vil denne gevinsten få ein lågare verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikkje er livsforlengande kan målast i QALY, ettersom tiltaket kan betre helsetilstanden til pasienten i ein gitt periode.

LYG – er ei måleining som gir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleininga koplpar vi ofte opp mot kostnaden for ein behandling og blir uttrykt som meirkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikkje omsyn til livskvaliteten i dei vunne leveåra.

TTO – er ein måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at vi anten skildrar ein helsetilstand for ein person, eller spør ein pasient med tilstanden vi vil undersøke, om korleis han verdsetter tilstanden. Dette gjer vi ved at personen blir bedt om å angi kor mykje tid i perfekt helse, av ein framtidig periode på 10 år, personen er villig til å gje opp for å unngå 10 år i tilstanden vi vil verdsette.

SG – er ein måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at vi anten skildrar ein helsetilstand for ein person, eller spør ein pasient med tilstanden vi vil undersøke, om korleis han verdsetter tilstanden. Dette gjer vi ved å presentere to alternativ for personen: alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden vi vil verdsette, alternativ 2 er ein fiktiv intervensjon som anten vil gjere personen heilt frisk frå tilstanden for resten av personens levetid eller ta livet av personen. Personen blir

så spurt om kor lite sannsyn for å overleve ved intervensjonen han vil vere villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorleg og lite ønskeleg, vil pasienten vere villig til å risikere livet i større grad og akseptere eit lågare sannsyn for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – seier noko om kva analysen har. Her skil vi gjerne mellom helsetenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Der helsetenesteperspektivet berre tar omsyn til effektar og kostnader i helsetenesta, inkluderer vi med eit samfunnsperspektiv i tillegg også andre vinstar/kostnader utanom spesialisthelsetenesta, slik som endringar i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – inneber framskriving av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette er ei form for modellering av sannsynet for framtidige hendingar basert på tilgjengelige data. Dette gjer vi til dømes i analysar der det berre finst studiedata for ein kortare periode. Sannsynet for å overleve blir då vurdert utover den tidsperioden som er dekkja av tilgjengelege studiedata, og vi lager ein prognose på bakgrunn av dette. Ei slik ekstrapolering kan vi bruke som grunnlag for eit tidsperspektiv som er lengre enn det finst studiedata for.

Diskontering – er ein metode vi bruker for å kunne samanlikne og summere helseeffektar og kostnader som oppstår i ulike år. Dei årlige helse- og kostnadsverknadene blir omrekna til ein noverdi, og både helseeffektar og kostnader blir diskontert med ein rate som i skrivande stund er 4 prosent per år. Dette gjeld dei fleste tiltaka i helsesektoren. Noverdien reknast ut etter følgjande formel der P er noverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tida og r er diskonteringsraten:

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

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er ei usikkerheitsmåling vi bruker for å undersøke kor robust analysen er. DSA tar utgangspunkt i ein deterministisk hovudanalyse. I den deterministiske hovudanalysen bruker vi ein fastsatt verdi for kvar parameter utan å ta omsyn til usikkerheiten rundt parameteren. I ein deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer vi ein og ein, eller berre eit par, parameter om gangen. Slik kan vi sjå effekten ein bestemt variable har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er ei usikkerheitsmåling vi bruker for å undersøke kor robust analysen er. Kvar parameter i den økonomiske berekningsmodellen blir tilordna ei sannsynsfordeling. I ein probabilistisk sensitivetsanalyse blir ei rekke (f.eks. 2000) simuleringar utført i modellen. I kvar simulering blir ein verdi for kvar parameter trekt ut ifrå sannsynsfordelingane. Modellen blir så simulert med desse parameterverdiane. Kvar simulering gir eit anslag på kostnader og effekt. I ein PSA endrer vi derfor ei rekke gitte variablar innafor eit førehandsbestemt intervall samtidig i kvar simulering. Simuleringsresultata presenterer vi gjerne som ei «sky» i eit diagram med meirkostnader og meireffekt på kvar sin akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er ei kurve som viser samanhengen mellom kva ein er villig til å betale og sannsynet kostnadseffektivitet (dvs. at ICER er lågare enn ulike nivåa for kva ein er villig til å betale). Kurva er basert på probabilistiske simuleringa og blir brukt for å vurdere om eit tiltak er kostnadseffektivt eller ikkje avhengig av kvar tiltaket kan plasserast, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)



AbbVie takker for godt samarbeid med Statens Legemiddelverk i forbindelse med metodevurderingen av Skyrizi (risankizumab) og for rask saksbehandlingsprosess. Vi vil allikevel benytte anledningen til å kommentere selve rapporten av metodevurderingen og selve metodevurderingsprosessen.

Skyrizi (risankizumab) er et humanisert immunglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som bindes selektivt med høy affinitet til p19-subenheten av humant interleukin 23 (IL-23)-cytokin uten å bindes til IL-12, og hemmer dens interaksjon med IL-23-reseptorkomplekset. IL-23 er et cytokin som er involvert i inflammasjon og immunrespons. Risankizumab hemmer IL-23-avhengig celledifferensiering og frisetter proinflammatoriske cytokiner ved å blokkere IL-23 fra å binde seg til sin reseptor. Skyrizi har altså en ny og innovativ virkningsmekanisme som per i dag ikke er tilgjengelig på LIS 1906 TNF BIO rangeringen for psoriasis.

For psoriasispatientene i Norge som ikke oppnår behandlingsmål med biologiske legemidler på LIS 1906 TNF BIO listen i dag, vil Skyrizi være et nytt og viktig verktøy for å komme i mål med bedre sykdomsbehandling og økt livskvalitet. Som Legemiddelverket poengterer i rapporten viser Skyrizi i direkte sammenlignende studier mot ustekinumab og adalimumab, signifikante resultater for at betydelig flere pasienter oppnådde PASI90, PASI100 og sPGA 0 i Skyrizigruppen.

AbbVie ønsket i utgangspunktet en metodevurdering med kostnad per QALY-analyse (CUA) for Skyrizi for å vurdere merverdien av legemidlets gode effektprofil. På grunn av dagens metodevurderings- og anbudssystem med krav om positiv beslutning av metodevurderingen før innsendelse av pristilbud i et anbud (Sak 145-2018 vedtatt av Beslutningsforum 17. desember 2018), ble vi tilrådet å velge en kostnadsminimeringsanalyse (CMA) for å rekke tidsfristen for kommende LIS TNF BIO anbud. Vi mener at dette vedtaket strider mot den legemiddelpolitiske målsetningen om likeverdig og rask tilgang av effektive legemidler og kan føre til at legemidler unødvending kan bli forsinket i opptil 2 år. Så lenge leverandørene tilbyr en bindende pris i kroner og øre ved anbudets tilbudsfrist, burde det være åpning for at beslutningen av metodevurderingen kan gjøres etter denne fristen.

Det er også uheldig at uttrykket «faglig likeverdig» legemidler fortsatt ikke er definert, og at LIS anser CMA som en bindende aksept for at det ikke er effektforskjeller mellom legemidlene til tross for hva studiedata tilsier. I tillegg gjør det ensidige fokuset på lavest mulig pris i anbudskriteriene at de tre andre legemiddelpolitiske målsetningene (sikre god kvalitet ved behandling med legemidler, likeverdig og rask tilgang til effektive legemidler og legge til rette for forskning og innovasjon) blir overskygget. Det er mulig å vektlegge flere andre kriterier, som f.eks. legemidlenes effekt, i anbudsrangeringen ved å basere seg på metodevurderinger utført av Legemiddelverket, oppsummerende studier, spesialistgruppens vurdering o.l.

AbbVie mener metodevurderingen gir et tilstrekkelig grunnlag for å kunne fatte en positiv beslutning slik at Skyrizi blir innført til behandling av norske pasienter med moderat til alvorlig psoriasis. Videre håper vi at innspillene ovenfor kan inspirere til å forbedre Nye Metoder og innføringen av nye legemidler i Norge.