

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Tofacitinib (Xeljanz). Indikasjon III:
Behandling av ulcerøs kolitt

Vurdering av innsendt dokumentasjon

06-09-2018

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Xeljanz (tofacitinib). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet ved bruk av tofacitinib i henhold til bestilling (ID2018_029 Tofacitinib (Xeljanz). Indikasjon III, behandling av ulcerøs kolitt og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Bakgrunn

Tofacitinib er et legemiddel til behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt. Den generelle kliniske effekten ved behandling av ulcerøs kolitt er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Opptil 3750 pasienter behandles med biologiske legemidler og kan være aktuelle for behandling med tofacitinib hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten hos pasienter som tidligere er behandlet med konvensjonell behandling eller en TNF-hemmer er dokumentert gjennom kliniske studier hvor Xeljanz ble sammenlignet med placebo. Den relative effekten av tofacitinib i forhold til infliximab, adalimumab, golimumab og vedolizumab er dokumentert gjennom indirekte sammenlikninger.

Legemiddelverket mener at effekten er godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med tofacitinib er kostnadseffektiv, kun om det har tilsvarende effekt og sikkerhet som andre legemidler til behandling av ulcerøs kolitt i TNF/BIO LIS-anbudet. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med tofacitinib kan rettferdiggjøre at dette kan ha høyere pris enn de andre legemidlene i anbudet.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er dokumentert at tofacitinib har sammenlignbar effekt og sikkerhet som de øvrige legemidlene som inngår i LIS-anbudet for ulcerøs kolitt.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	4
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 ULCERØS KOLITT	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	8
1.4 BEHANDLING AV MODERAT TIL ALVORLIG ULCERØS KOLITT	9
1.4.1 <i>Behandling med tofacitinib</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	10
1.4.3 <i>Komparator</i>	11
1.4.4 <i>Behandling med infliximab</i>	11
1.4.5 <i>Behandling med adalimumab</i>	12
1.4.6 <i>Behandling med golimumab</i>	13
1.4.7 <i>Behandling med vedolizumab</i>	13
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	15
2.1 NETTVERKS METAANALYSE/MULTINOMIAL ANALYSE	15
2.2 SYSTEMATISKE OVERSIKTSARTIKLER MED NETTVERKS METAANALYSER	16
2.3 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	17
3 PICO.....	21
3.1 PASIENTPOPULASJON	21
3.2 INTERVENSJON	21
3.3 KOMPARATOR	22
3.4 UTFALLSMÅL.....	22
3.4.1 <i>Effekt</i>	22
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	29

4	DISKUSJON OG KONKLUSJON.....	30
	REFERANSER.....	31
	APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	33
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	37

LOGG

Bestilling:	<i>ID-nr 2018_029 Tofacitinib (Xeljanz). Indikasjon III, behandling av ulcerøs kolitt</i>	
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Pfizer	
Preparat:	Xeljanz	
Virkestoff:	tofacitinib	
Indikasjon:	Tofacitinib er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (UK) som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller er intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel	
ATC-nr:	L04A A29	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	15-02-2018	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	20-02-2018 11-05-2018 SLR og multinomial analyse mottatt	
Klinikere kontaktet for første gang	20-07-2018	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	28-08-2018	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	07-05-2018, 20-06-2018 og 06-08-2018	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	11-05-2018, 20-06-2018 og 13.08.2018	
Rapport ferdigstilt:	06-09-2018	
Saksbehandlingstid:	198 dager hvorav 12 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.	
Saksutredere:	Ania Urbaniak Ingrid Bettum	
Kliniske eksperter:	Rasmus Goll Bjørn Moum Lars Normann Karlsen	
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>		

ORDLISTE

6-MP	6-merkaptopurin
ADA	Adalimumab
DIC	Deviance Information Criterion
GLM og GOL	Golimumab
GRADE	Grading of recommendations assessment, development and evaluation
IFX	Infliximab
JAK	Janus kinase
Multinomial analyse	En multinomial analyse muliggjør flere utfall av en analyse enn en binomial analyse (for eksempel ingen respons vs respons eller ingen respons vs remisjon)
NMA	Nettverks metaanalyse
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
PBO	Placebo
TNF	Tumor nekrose faktor
TOF	Tofacitinib
UC/UK	Ulcerøs kolitt
VDZ	Vedolizumab

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet.

Tofacitinib er et peroralt legemiddel mot ulcerøs kolitt (UC). Legemiddelet virker ved å hemme Janus-kinase (JAK). I denne metodevurderingen sammenlignes tofacitinib med biologiske legemidler til behandling av ulcerøs kolitt (UC) og Legemiddelverket har vurdert om behandlingen har sammenlignbar effekt og sikkerhet som relevante behandlingsalternativ.

1.2 ULCERØS KOLITT

Ulcerøs kolitt er en kronisk betennelsessykdom som rammer endetarmen (rektum) og nedre deler av tykktarmen (kolon), men sykdommen kan angripe hele tykktarmen. Betennelsen finnes først og fremst i tarmens slimhinne hvor det danner seg sår. Betennelsen medfører sår dannelse i slimhinnen gir blødning og produserer puss og slim og forårsaker diaré. Tilstanden kan være vanskelig å diagnostisere fordi symptomene kan ligne på andre tarmsykdommer som f.eks. bakterieinfeksjoner i tarmen eller Crohns sykdom som er en annen kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Ulcerøs kolitt påvises oftest blant personer i alderen 15-40 år, men både yngre barn og eldre mennesker kan noen ganger utvikle sykdommen. Ulcerøs kolitt er en tilstand som preges av perioder med blod- og pusstilblandet avføring, diaré, knipsmerter i endetarmen, ev. magesmerter og lav blodprosent. Symptomer og tegn fra organer utenfor tarmen, så som utslett, øyeplager, blodpropp leddplager og leversykdom kan også oppstå. Sykdommen angriper menn og kvinner like hyppig. 10-20 % av pasientene har samtidig symptomer fra andre organer, noe som kan føre til leddsmerter, leverbetennelse, øyebetennelse og hudutslett (1). Norske klinikere anslår insidensen av UC til ca. 12-15/100.000 og en prevalens på ca. 500/100.000. Mellom 10-15 % behandles med biologiske legemidler, dette utgjør opptil 3750 pasienter.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Det er i denne metodevurderingene kun gjort en vurdering av tofacitinibs effekt og sikkerhet sammenlignet med de andre legemidlene i anbudet for biologiske legemidler. Siden det ikke er gjort en vurdering av kostnadseffektiviteten til tofacitinib er det ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV MODERAT TIL ALVORLIG ULCERØS KOLITT

1.4.1 Behandling med tofacitinib

Revmatoid artritt

Tofacitinib i kombinasjon med metotreksat (MTX) er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler. Tofacitinib kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor MTX eller når behandling med MTX er uhensiktsmessig.

Psoriasisartritt

Tofacitinib i kombinasjon med MTX er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig eller som er intolerante overfor en tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD).

Ulcerøs kolitt

Tofacitinib er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (UK) som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller var intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

- **Virkningsmekanisme**
Tofacitinib er en potent hemmer av JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad (tyrosinkinase 2) TyK2. Disse kinasene formidler signaler fra en rekke cytokiner og vekstfaktorer, og er derfor viktige, blant annet i regulering av inflammasjon og immunrespons. Hemming av JAK1 og JAK3 med tofacitinib svekker signaleringen av interleukiner (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og interferoner av type I og type II, noe som vil føre til modulering av immunrespons og av inflammatorisk respons.
- **Dosering ulcerøs kolitt**
Den anbefalte dosen er 10 mg gitt oralt to ganger daglig i 8 uker for induksjon og 5 mg gitt to ganger daglig for vedlikehold.
For pasienter som ikke oppnår adekvat terapeutisk nytte ved uke 8, kan induksjonsdosen på 10 mg to ganger daglig forlenges i ytterligere 8 uker (16 uker totalt), etterfulgt av 5 mg to ganger daglig for vedlikehold. Induksjonsbehandling med tofacitinib må avbrytes hos pasienter hvor det ikke er bevis på terapeutisk nytte innen uke 16.
For noen pasienter, f.eks. de som tidligere har hatt behandlingssvikt med tumornekrosefaktor (TNF)-antagonist, bør det vurderes å fortsette å gi 10 mg to ganger daglig for å opprettholde terapeutisk nytte.
Pasienter som opplever en nedsatt respons på tofacitinib 5 mg to ganger daglig som vedlikeholdsbehandling, kan ha nytte av å øke til tofacitinib 10 mg gitt to ganger daglig.
Hos pasienter som har respondert på behandling med tofacitinib, kan kortikosteroider reduseres og/eller seponeres i samsvar med standard behandling.

Gjentatt behandling av UC:

Hvis behandlingen avbrytes kan det vurderes å starte ny behandling med tofacitinib. Hvis det har vært nedsatt respons kan reinduksjon med tofacitinib 10 mg to ganger daglig vurderes. Perioden med behandlingsavbrudd i kliniske studier ble forlenget opptil 1 år. Effekten kan komme tilbake i løpet av 8 uker ved behandling med 10 mg to ganger daglig.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene Svært vanlige ($\geq 1/10$): Infeksiøse: Nasofaryngitt. Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Blod/lymfe: Leukopeni, anemi. Gastrointestinale: Magesmerter, oppkast, diaré, kvalme, gastritt, dyspepsi. Hjerne/kar: Hypertensjon. Hud: Utslett. Infeksiøse: Pneumoni, influensa, herpes zoster, urinveisinfeksjon, sinusitt, bronkitt, faryngitt. Luftveier: Dyspné, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i muskler og skjelett, artralgi. Nevrologiske: Hodepine. Psykiske: Søvnløshet. Stoffskifte/ernæring: Dyslipidemi, hyperlipidemi. Undersøkelser: Økt leverenzym, økt blodkolesterol, vektøkning, økt CK i blod. Øvrige: Feber, perifert ødem, fatigue.

Reaktivering av virus og tilfeller av reaktivering av herpesvirus (f.eks. herpes zoster) ble observert i kliniske studier med tofacitinib. Hos pasienter som behandles med tofacitinib ser risikoen for herpes zoster ut til å være forhøyet hos blant annet pasienter behandlet med 10 mg to ganger daglig.

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen for Xeljanz (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

I følge nasjonale retningslinjer og norske klinikere kan behandling med TNF- α hemmere være aktuelt i følgende tilfeller (3):

Når pasienten ikke kan eller vil opereres, og:

- Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet uavhengig av utbredelse til tross for optimal dosering med 5-ASA og/eller immunhemmende medikamenter (azathioprin, 6-merkaptopurin (6-MP)) og kortikosteroider.
- Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet hos pasienter som av ulike årsaker ikke kan få behandling med immunhemmende medikamenter (azathioprin, 6-MP) og kortikosteroider
- Steroidavhengig sykdom.

Norske klinikere bekrefter at tilsvarende retningslinjer blir benyttet for behandling med vedolizumab.

Krav til sykdomsaktivitet:

Med moderat til alvorlig sykdomsaktivitet forstås hyppige, løse avføringer (>4) med daglig synlig blod og/eller puss og i varierende grad systemsymptomer (feber, takykardi, vekttap, anemi).

Som konvensjonell terapi i Norge brukes oftest: prednisolon, mesasalazin, azathioprin, mercaptopurin og metotreksat.

Anbefalinger om preparatvalg følger de anbefalinger som gis av legemiddelinnkjøpssamarbeidet (LIS). Følgende preparater er inkludert i LIS anbefalingene: infliximab, adalimumab, golimumab og vedolizumab. Indikasjon og kostnad er forhold som vil være avgjørende for valg av legemiddel, pasientens ønske og reisevei til sykehus kan også ha betydning for valg av legemiddel. Norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener de pasientene med mest alvorlig sykdom vil få infliximab (eventuelt andre TNF-hemmere) som førstevalg.

1.4.3 Komparator

Tofacitinib er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller var intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel. De biologiske legemidlene infliximab, adalimumab, golimumab og vedolizumab inngår i det eksisterende TNF/BIO anbudet for moderat til alvorlig UC, og Legemiddelverket mener derfor at disse er relevante som komparatorer. I LIS-anbudet blir det antatt tilsvarende effekt mellom disse ulike biologiske legemidlene. Det finnes ingen randomiserte kontrollerte studier som sammenlikner tofacitinib med en relevant komparator ved UC. Tofacitinib skiller seg fra de andre legemidlene ved at det er en oral formulering.

1.4.4 Behandling med infliximab

- Indikasjon (*relevant for gjeldende metodevurdering*):
Ulcerøs kolitt: Voksne: Behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling med kortikosteroider, 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjon mot slike behandlinger. Barn og ungdom: Behandling av alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos pasienter i alderen 6-17 år, som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling, inkl. kortikosteroider, 6-MP eller AZA, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.
- Virkningsmekanisme
Binder med høy affinitet til løselige og transmembrane former av TNF- α , og hemmer dermed bioaktiviteten til TNF- α . Preparatet gir betydelig reduksjon i det vanligvis forhøyede nivået av serumbetennelsesmarkøren C-reaktivt protein (CRP). Behandlingen gir en reduksjon i antall celler som er i stand til å utskille TNF- α og interferon- γ , og reduserer infiltrasjon av inflammatoriske celler i det angrepne området samt tilstedeværelse av inflammasjonsmarkører.
- Dosering
Ulcerøs kolitt, psoriasisartritt og psoriasis hos voksne ≥ 18 år: 5 mg/kg etterfulgt av 5 mg/kg 2 og 6 uker senere, deretter hver 8. uke. Klinisk respons hos pasienter med ulcerøs kolitt oppnås vanligvis innen 14 ukers behandling (3 infusjoner). Fortsatt behandling bør nøye revurderes hos pasienter som ikke viser noen tegn til terapeutisk nytte innen denne tidsperioden. Pasienter med psoriasisartritt og psoriasis som ikke responderer etter 14 uker (etter 4 infusjoner), bør ikke gis flere behandlinger. Fornytt behandling ved ulcerøs kolitt og psoriasisartritt: Sikkerhet og effekt ved gjentatt behandling, annet enn hver 8. uke, er ikke undersøkt. Fornytt behandling ved psoriasis: Begrenset erfaring fra fornytt behandling i form av re-induksjonsbehandling etter

oppbluss av sykdomsaktivitet, antyder en økt insidens av infusjonsreaksjoner, også alvorlige, sammenlignet med 8 ukers vedlikeholdsbehandling.

Ulcerøs kolitt hos barn og ungdom 6-17 år: 5 mg/kg etterfulgt av 5 mg/kg 2 og 6 uker senere, deretter hver 8. uke. Behandlingen skal stoppes dersom barnet/ungdommen ikke responderer innen de første 8 behandlingsukene.

- **Bivirkninger**
De vanligste bivirkningene: Svært vanlige ($\geq 1/10$): Gastrointestinale: Magesmerter, kvalme. Infeksiøse: Virusinfeksjon (f.eks. influensa, herpesvirusinfeksjon). Luftveier: Infeksjon i øvre luftveier, sinusitt. Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Infusjonsrelatert reaksjon, smerte.

Se bivirkningskapittel for adamilumab (1.4.5) for en oppsummering av sikkerhetsprofilen for TNF-hemmere (4).

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen for Remicade (5).

1.4.5 Behandling med adalimumab

- **Indikasjon (relevant for gjeldende metodevurdering):**
Ulcerøs kolitt: Behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på konvensjonell behandling, inkl. kortikosteroider og 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.
- **Virkningsmekanisme**
Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistoff som binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten. Modulerer også biologiske responser som induseres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlig for leukocytmmigrasjonen (ELAM, VCAM-1 og ICAM-1).
- **Dosering**
Voksne: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2. Etter induksjon er anbefalt dose 40 mg hver 2. uke. Under vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider seponeres gradvis iht. kliniske retningslinjer. Enkelte pasienter som opplever redusert respons kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg hver 2. uke. Data tyder på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 2-8 ukers behandling. Behandling bør ikke fortsette ved manglende respons i løpet av denne tiden.
- **Bivirkninger**
Oppsummering av sikkerhetsprofilen: De mest vanlig rapporterte bivirkninger er infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon og sinusitt), reaksjoner på injeksjonsstedet (erytem, kløe, blødning, smerte eller hevelse), hodepine og smerter i skjelett og muskulatur. Alvorlige bivirkninger er rapportert. TNF-antagonister påvirker immunsystemet og kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Fatale og livstruende bivirkninger (inkl. sepsis, opportunistiske

infeksjoner og TB), HBV-reakivering og forskjellige maligniteter (inkl. leukemi, lymfom, HSTCL og merkelcellekarsinom) er rapportert. Alvorlige hematologiske, nevrologiske og autoimmune reaksjoner er rapportert (inkl. sjeldne tilfeller av pancytopeni, aplastisk anemi, sentrale og perifere demyeliniseringsforstyrrelser og tilfeller av lupus, lupusrelaterte tilstander og Stevens-Johnsons syndrom).

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen for Humira (4).

1.4.6 Behandling med golimumab

- Indikasjon (*relevant for gjeldende metodevurdering*)

Ulcerøs kolitt (UC): Behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling inkl. kortikosteroider og 6-merkaptopurin eller azatioprin, eller som ikke tåler eller har medisinske kontraindikasjoner for slik behandling.

- Virkningsmekanisme

Tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmer. Bindes med høy affinitet til både løselige og transmembrane bioaktive former av humant TNF- α , og forhindrer binding av TNF- α til dens reseptorer. Nøytraliserer TNF- α -indusert ekspresjon av adhesjonsmolekylene E-selektin, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) og ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) på celleoverflaten til humane endotelceller. In vitro hemmes også TNF-indusert utskillelse av interleukin-6 (IL-6), IL-8 og GM-CSF (granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor) fra humane endotelceller.

- Dosering

Voksne med kroppsvekt <80 kg: Gis som en startdose på 200 mg, fulgt av 100 mg ved uke 2, deretter 50 mg hver 4. uke. Voksne med kroppsvekt \geq 80 kg: Gis som en startdose på 200 mg, fulgt av 100 mg ved uke 2, deretter 100 mg hver 4. uke. Under vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider trappes ned iht. klinisk praksis.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene var: Infeksiøse: Øvre luftveisinfeksjon (nasofaryngitt, faryngitt, laryngitt og rhinitt).

For ytterligere alvorlige bivirkninger assosiert med TNF-hemmere, se infliximab og adalimumab.

Se bivirkningskapittel for adamilumab (1.4.5) for en oppsummering av sikkerhetsprofilen for TNF-hemmere (4).

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen for Simponi (6).

1.4.7 Behandling med vedolizumab

- Indikasjon

Voksne med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt eller moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor konvensjonell behandling eller en TNF α -antagonist.

- **Virkningsmekanisme**
Binder seg spesifikt til $\alpha 4\beta 7$ -integrin, som fortrinnsvis uttrykkes i tarmsøkende T-hjelpelymfocytter. Ved binding til $\alpha 4\beta 7$ hos visse lymfocytter, hemmer vedolizumab adhesjon av disse cellene til mukosalt addressincelleadhesjonmolekyl-1 (MAdCAM-1) i slimhinner, men ikke til vaskulærcelleadhesjonmolekyl-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 uttrykkes hovedsakelig i endotelceller i tarmen og spiller en kritisk rolle i transport av T-lymfocytter til vev i mage-tarmkanalen. Vedolizumab binder ikke til, eller hemmer funksjonen til $\alpha 4\beta 1$ - og $\alpha E\beta 7$ -integriner.
- **Dosering**
Ulcerøs kolitt: Voksne: 300 mg ved uke 0, 2, og 6, deretter hver 8. uke. Fortsettelse revurderes nøye hos pasienter som ikke viser effekt innen uke 10. Noen pasienter med redusert respons kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvens til 300 mg hver 4. uke. Hos pasienter som responderer kan kortikosteroider reduseres/seponeres
- **Bivirkninger**
De vanligste bivirkningene: Svært vanlige ($\geq 1/10$): Infeksiøse: Nasofaryngitt. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi. Nevrologiske: Hodepine. Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Gastrointestinale: Analabscess, analfissur, kvalme, dyspepsi, obstipasjon, abdominal utspiling, flatulens, hemoroider. Hjerne/kar: Hypertensjon. Hud: Utslett, kløe, eksem, erytem, nattesvette, akne. Infeksiøse: Bronkitt, gastroenteritt, øvre luftveisinfeksjoner, influensa, sinusitt, faryngitt. Luftveier: Orofaryngeale smerter, nesetetthet, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Muskelspasmer, ryggmerter, muskelsvakhet, fatigue, smerter i ekstremiteter. Nevrologiske: Parestesi. Øvrige: Pyreksi.

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen for Entyvio (7).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Pfizer har sendt inn tre randomiserte kontrollerte studier som lå til grunn for godkjenning av MT for Xeljanz ved UC. Disse studiene er placebokontrollert. Effekt og sikkerhet av tofacitinib sammenliknet med relevante komparatorer er dokumentert gjennom en indirekte sammenligning (nettverksmetaanalyse (NMA) utført på oppdrag av Pfizer og to uavhengige systematiske oversikter).

2.1 NETTVERKS METAANALYSE/MULTINOMIAL ANALYSE

Pfizer har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser og videre utført en NMA og en multinomial analyse. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier ble dokumentert gjennom en separat ettersendt rapport og var ikke en del av den opprinnelige søknaden: "Systematic Literature Review of the Efficacy and Safety of Treatments (Biologics and Non-biologics) for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis and Multinomial Analysis of clinical response and clinical remission".

Det systematiske litteratursøket samlet data fra randomiserte kontrollerte studier som rapporterte effekt, sikkerhet og helsenyttetap assosiert med bruk av tofacitinib, biologiske legemidler og andre behandlinger for moderat til alvorlig UC. Søket ble gjort i 2017 i relevante databaser med en søkestrategi basert på kontrollerte termer i tillegg til fri tekst (i samsvar med anbefalinger fra the Cochrane Collaboration). Søket ble gjennomført i følgende databaser: MEDLINE inkludert In-Process sitater via PubMed (MesSH termer i MEDLINE/CENTRAL), EMBASE (EMTREE termer), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) via Cochrane Library, DARE via Cochrane Library og CINAHL via EBSCOhost samt søk i «grålitteratur».

Det ble søkt etter følgende grupper pasienter: anti-tumor nekrose faktor (TNF)-naive, anti-TNF eller integrin reseptor antagonist eksponerte, immunomodulator-naive, eller pasienter som hadde utilfredsstillende respons (feilet) på behandling med immunomodulatorer eller 5- aminosalicylat (ASA)/steroider.

En NMA ble videre utført for å estimere relativ effekt mellom de ulike legemidlene for den aktuelle indikasjonen. Resultatene av nettverks metaanalysen ga imidlertid inkonsistente resultater mellom respons og remisjon, Pfizer har forklart at dette kan skyldes den lave remisjonsraten ved UC (særlig ved behandling med placebo og i TNF-eksponerte pasienter), dette gjør at selv små utslag i remisjonsrate vil kunne indikere en mye større OR gevinst enn det som er klinisk relevant. I Pfizers analyser trekkes det frem en del utfordringer rundt sammenstillingen av en NMA av de aktuelle studiene: heterogenitet i både studiedesign, pasientkarakteristika og tidsrammer for utfallsrapportering. Sistnevnte inkluderer ulik varighet av induksjonsfasen, av vedlikeholdsfasen og tidspunkter for rapportering av utfall. Disse variablene bidrar til usikkerhet i analysene.

På bakgrunn av dette valgte Pfizer videre å utføre en multinomialanalyse for blant annet å kunne vurdere remisjon og respons samtidig. Firmaet argumenterer for at dette øker styrken på analysen.

Både nettverks metaanalysen og multinomialanalysen omfattet resultater fra 21 studier som var enten studier som så på induksjonsbehandling, vedlikeholdsbehandling eller begge («treat-trough» eller re-

randomisering før vedlikeholdsbehandling). Av disse studiene var det kun en studie som hadde to aktive behandlingsarmer (8), 12 studier var placebokontrollert.

I analysen ble tidligere TNF-behandlingsstatus (naiv vs eksponert) vurdert. Analysen evaluerte effekten av tofacitinib i tre grupper basert på ulike studiedesign: induksjonsfase, re-randomisering og «treat-through».

2.2 SYSTEMATISKE OVERSIKTSARTIKLER MED NETTVERKS METAANALYSER

Pfizer henviser til to systematiske oversikter med nettverksmetaanalyser (NMA) for å dokumentere relativ effekt av tofacitinib sammenliknet med aktuelle komparatorer. Disse evaluerte effekt og sikkerhet av tofacitinib for induksjon av remisjon i pasienter med TNF-naiv aktiv UC (Bonovas et al (9)) og posisjonering av de ulike behandlingalternativene (første- og andrelinjesbehandling) ved moderat/alvorlig UC ved å benytte GRADE¹ for å kvalitativt evaluere resultatene (Singh et al (10)).

Begge nettverks metaanalysene inkluderte kun randomiserte, kontrollerte studier.

Utfallsmål inkludert i analysene til Bonovas et al var (9):

- Induksjon av klinisk remisjon (Mayo score ≤ 2 uten noen individuelle subscore >1) og slimhinnetilhelning (Mayo endoscopisubscore 0 eller 1)
- Klinisk respons: redusert Mayo score med minimum 3 poeng fra baseline og minimum 30 %, og samtidig redusert rektal blødningscore på minimum 1 poeng eller absolutt rektalblødning subscore på 0 eller 1.
- Uønskede hendelser og alvorlig uønskede hendelser (antall)
- «Risk of bias»

Utfallsmål inkludert i analysene i Sing et al var (10):

- Induksjon av klinisk remisjon (Mayo score ≤ 2 uten noen individuelle subscore >1) og slimhinnetilhelning (Mayo endoscopisubscore 0 eller 1)
- Vedlikeholdsterapi: varighet av klinisk remisjon og slimhinne tilhelning, og alvorlige uønskede hendelser og infeksjoner.

For ytterligere informasjon om søkestrategier og beskrivelser av studiene henvises det til publikasjonene (9, 10).

Disse oversiktene gir hovedsakelig en redegjørelse for induksjonsbehandling ved moderat til alvorlig UC. Bonovas et al (9) viser at samtlige behandlingsstrategier gir en høyere klinisk effekt enn placebo, men data fra OCTAVE SUSTAIN (som er studien på vedlikeholdsbehandling med tofacitinib) er ikke inkludert da resultater ikke var publisert på analysetidspunktet.

¹ Grading of recommendations assessment, development and evaluation

2.3 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Bivirkninger (assosiert med tofacitinib)
OCTAVE Induction 1	Pasienter med moderat til alvorlig UC som har mistet respons eller som var intolerante overfor konvensjonell behandling eller en TNF α -antagonist* (n=598)	Tofacitinib 10 mg, to ganger daglig	Placebo	Remisjon etter 8 uker (total MAYO score ≤ 2 , uten noen subscore >1 og rektal blødning subscore =0)	Slimhinne tilhelning etter 8 uker (Mayo endoskopisk subscore ≤ 1)	Infeksjoner og alvorlige infeksjoner. Høyere lipidnivåer
OCTAVE Induction 2	Pasienter med moderat til alvorlig UC som har mistet respons eller som var intolerante overfor konvensjonell behandling eller en TNF α -antagonist* (n=541)	Tofacitinib 10 mg, to ganger daglig	Placebo	Remisjon etter 8 uker (total MAYO score ≤ 2 , uten noen subscore >1 og rektal blødning subscore =0)	Slimhinne tilhelning etter 8 uker (Mayo endoskopisk subscore ≤ 1)	Infeksjoner og alvorlige infeksjoner. Høyere lipidnivåer
OCTAVE Sustain	Pasienter med klinisk respons fra INDUCTION 1 eller 2	Tofacitinib 5 mg, to ganger daglig Tofacitinib 10 mg, to ganger daglig	Placebo	Remisjon etter 52 uker	Slimhinne tilhelning etter 52 uker, vedvarende remisjon og redusert behov for glukokortikoidbehandling	Infeksjoner og herpes zoster infeksjoner. Høyere lipidnivåer

Fem pasienter som fikk tofacitinib og en pasient som fikk placebo fikk hudkreft (non-melanom). Kardiovaskulære hendelser oppsto i fem pasienter som fikk tofacitinib og ingen som fikk placebo (11).

*influximab eller adalimumab

Pågående studier

OCTAVE OPEN (NCT01470612): åpen oppfølgingsstudie av pasienter randomisert i OCTAVE INDUCTION studiene for å undersøke langtidseffekt av tofacitinib.

RIVETING STUDY (NCT03281304): Fase 3/4b studie av tofacitinib i UC med fleksibel dosering for vedlikeholdsbehandling av pasienter med stabil sykdom.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket har mottatt to uavhengige systematiske oversikter og en NMA/multinomial analyse utført på oppdrag fra Pfizer. Legemiddelverket anser resultatene fra de systematiske oversiktene sammen med analysen utført av Pfizer som tilstrekkelige for å dokumentere sammenliknbar effekt mellom tofacitinib og relevante komparatorer når det gjelder induksjonsbehandling. Legemiddelverket anser de offentlig tilgjengelige oversiktene som har vært gjennom en «peer review» prosess som en akseptabel kilde for å dokumentere relativ effekt av tofacitinib som induksjonsbehandling og at resultater fra analysen utført av Pfizer komplementerer disse resultatene og bidrar til å redusere usikkerheten. Videre gir resultatene fra analysen utført av Pfizer en indirekte sammenlikning av de ulike behandlingsstrategiene som vedlikeholdsbehandling.

Legemiddelverket har ikke etterprøvd det systematiske litteratursøket til noen av analysene, men samtlige fremstår som vel gjennomført og ryddig satt opp og de inkluderte studiene overlapper i stor grad (noen av studiene inkludert i Pfizers analyser er på komparatorer som ikke er inkludert i de systematiske oversiktene). Legemiddelverket kjenner ikke til ytterligere litteratur som kan være relevant, men kan ikke utelukke at dette er tilfelle.

Legemiddelverket anser at utfallsmålene som er definert for samtlige analyser er relevante for å evaluere sammenliknbar effekt.

Det er en svakhet at alle de randomiserte, kontrollerte studiene med tofacitinib har placebo som komparator og dette bemerkes i analysen utført av Pfizer der en av utfordringene med å utføre NMA var å definere baseline basert på placeboarmer.

For vedlikeholdsbehandling er det en Cochrane oversikt (12) under arbeid. En sammenlikning av resultatene fra OCTAVE SUSTAIN, som er vedlikeholdsstudien av tofacitinib, og enkelte relevante komparatorer er inkludert i resultatene i appendix i studien av Singh et al (10).

Legemiddelverket aksepterer den innsendte dokumentasjonen som tilstrekkelig for å kunne evaluere hvorvidt tofacitinib kan inngå i LIS-anbudet for biologiske legemidler.

Det er 9 studier som omfatter 5 ulike legemidler inkludert i sammenlikning av vedlikeholdsbehandling av UC. Sammenlikningen gir en indirekte validering av konsistensen av resultatene, siden studiene er placebokontrollert og ikke direkte sammenlignende studier. Studiene som var inkludert i vedlikeholdsfasen hadde sammenliknbare baseline karakteristika som alder, andel menn og varighet av sykdom. Det var variasjoner i andel tidligere røykere (færre i tofacitinib-studien enn i infliximab-studien), og pasientene i tofacitinib-studien hadde en mindre alvorlig sykdom enn i øvrige studier (gjennomsnittlig Mayo score var 3 sammenliknet med rundt 8 i de øvrige studiene, det var også mindre områder av affisert

kolon i tofacitinib-studien). Norske klinikere bemerker også at dette er faktorer som indikerer mindre alvorlig sykdom. Legemiddelverket har ikke evaluert hvorvidt dette kan påvirke resultatene av studiene.

Det var også forskjeller i studiedesign (treat-trough vs re-randomisering), dette ble håndtert ved å splitte studiene basert på design, noe som reduserte antallet sammenliknede studier ytterligere. Videre var det forskjeller på hvilke tidsintervaller som ble benyttet for å måle respons/remisjon. Remisjon ble målt ved uke 54 i tofacitinib-studien og uke 30 i infliximab-studiene (13, 14), men i golimumab-studien ble det ikke gjort slike målinger i det hele tatt. Definisjonen for remisjon var strengere i tofacitinib studien enn i de øvrige ($MCS \leq 2$, med rektal blødning score 0 vs $MCS \leq 2$ for IFX, GOL og ADA studiene). Til slutt er det i tofacitinib-studien benyttet en uavhengig sentral evaluering i motsetning til lokal utprøver evaluering i de øvrige studiene. Det er uklart hvordan disse forskjellene påvirker utfallet. Angående vurdering av MAYO endoskopisk score mener norske klinikere at det er vanskelig å få konsistens mellom lokale endoskopører og at det derfor per i dag hovedsakelig brukes en uavhengig sentral evaluering siden det er et såpass viktig effektmålet.

Det er betydelige forskjeller i pasientkarakteristika og design mellom de ulike studiene. For å adressere denne variabiliteten i placeboresponsen og for å øke muligheten for å benytte tilgjengelige data, utførte Pfizer en multinomial NMA analyse hvor utfallet er delt inn i tre kategorier (ingen respons vs respons uten remisjon vs remisjon) i stedet for to uavhengige utfall (ingen respons vs respons eller ingen respons vs remisjon). En multinomialanalyse gjør det mulig å sette en gjennomsnittlig placebo rate på tvers av alle studiene, dermed vil varierende placebo rater i mindre grad påvirke resultatet. Legemiddelverket anser ikke dette som en korrekt fremgangsmåte for en NMA. Placeboratene i de ulike studiene er nødvendige for å beregne relativ effekt av en behandling. Heterogenitet mellom UC studiene reflekterer forskjeller i demografi, sykdomsmønstre, tidspunkt for effektevaluering, metode for effektevaluering og variasjoner i utførelse og evaluering av endoskopiske undersøkelser (spesielt utfordrende med slike undersøkelser) (15). En gjennomsnittlig placebo rate anses derfor som svært forenklet fremgangsmåte for å minimere forskjeller mellom studier.

Pfizer har også gjennomført en standard bayesiansk NMA der det er valgt «fixed effects» modell som «base case». Firmaet foretrekker «fixed effects» modell fremfor en «random effects» modell grunnet det lave antallet studier i nettverket og for å minske variansen mellom studiene. Valg av en «fixed effects» modell er en standard fremgangsmåte ved små mengder data, men er ikke korrekt å benytte når heterogeniteten mellom studiene er stor. Når det gjelder valg av priors anser Legemiddelverket at en flat prior fra en normalfordeling med $N(0,1000)$ eller $N(0,10000)$ for de fleste relative effekter, og en uniform distribusjon for variansen τ^2 med $U[0,1]$ for «random effects» analyser er ansett som passende.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Skandinavia regnes som et område med høy insidens og prevalens av UC og insidensen er økende (16). Sykdommen har to insidenstopper, den første rundt 15-25 år og den andre i alderen 55-65 år (17). I Norge behandles pasientene sekvensielt med tilgjengelige behandlingsstrategier, ved sviktende effekt med konvensjonell behandling (se kapittel 1.4.2), legge det til biologiske legemidler. I følge norske klinikere vil 20-25% ikke respondere på dagens tilgjengelige biologiske legemidler. Status i norsk klinisk praksis per i dag er at ca. 25-50% av pasientene i den aktuelle behandlingsgruppen for tofacitinib er TNF-eksponerte.

Antall pasienter med moderat til alvorlig UC og som er under behandling med biologiske legemidler er ifølge norske klinikere per i dag opptil 3750.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I OCTAVE INDUCTION 1 og 2 var det henholdsvis 598 og 541 voksne pasienter, med moderat til alvorlig UC. I studien var median alder ca. 41 år, dette er antagelig representativt for norsk klinisk praksis, da UC oftest først påvises blant personer i alderen 15-40 år og moderat til alvorlig UC er en utvikling av sykdommen som for det fleste går over tid.

I OCTAVE SUSTAIN studien var pasienter med respons fra INDUCTION studiene re-randomisert.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar populasjonen fra OCTAVE studiene som relevante for norsk klinisk praksis.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket antar at pasienter i norsk klinisk praksis vil bli behandlet i henhold til preparatomtalen, altså med 10 mg to ganger daglig i induksjonsfasen og 5 mg to ganger daglig i vedlikeholdsfasen (evt 10 mg to ganger daglig, se dosering i kapittel 1.4.1) så lenge pasienten har tilfredsstillende effekt og ikke uakseptable bivirkninger.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I innsendt dokumentasjon og i studiene benyttes tofacitinib i hht. godkjent preparatomtale. I OCTAVE SUSTAIN ble pasientene randomisert til enten 10 mg eller 5 mg tofacitinib eller placebo.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket antar tofacitinib vil bli benyttet i henhold til preparatomtalen i norsk klinisk praksis.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Norske klinikere har ulike syn på fordeler og ulemper ved at tofacitinib er en tablett og dermed administreres peroralt. På den ene siden trekkes det frem at administrasjonsformen er fordelaktig og at pasientene uansett skal ha samme tette kontroll som pasienter med subkutan eller intravenøs behandling og at pasienter som får tofacitinib skal inn i samme system som øvrige pasienter som får biologiske legemidler. Dette er spesielt med tanke på bivirkningsovervåkning. På den andre siden har norske klinikere opplevd at pasienter med færre kontroller (som et resultat av f.eks. lang reisevei og pasientadministrert legemiddel) kan faller utenfor en tett oppfølging og dermed få dårligere adherence og avdekking av alvorlige bivirkninger. Det er forskjell i doseringsintervallene for tofacitinib og komparatorlegemidlene. Tofacitinib doseres to ganger daglig mens de øvrige legemidlene doseres med opptil flere ukers intervaller (se kapittel 1.4).

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Pasienter som ikke har fått tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling, behandles i dag med biologiske legemidler (TNF-hemmere og integrin-hemmeren vedolizumab). Valget av behandling for nye pasienter og ved bytte av behandling avgjøres av LIS-anbefalinger etter et årlig anbud.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I de to systematiske oversiktene og i multinomialanalysen fra Pfizer blir tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmerene infliximab, adalimumab, golimumab og integrin-hemmeren vedolizumab.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at de legemidlene som inngår i LIS-anbudet for biologiske legemidler er relevante komparatorer for pasienter som ikke tolererer eller ikke har tilfredsstillende respons på konvensjonell terapi eller et biologisk legemiddel.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon:

3.4.1.1 Tofacitinib som induksjonsbehandling:

De randomiserte placebokontrollerte fase III studiene OCTAVE INDUCTION 1 og 2 viste signifikant bedre effekt av tofacitinib enn placebo.

OCTAVE INDUCTION 1: remisjon ved 8 uker var 18,5% versus 8,2% i placebogruppen ($p=0,007$).

OCTAVE INDUCTION 2: remisjon ved 8 uker var 16,6% versus 3,6% i placebogruppen ($p<0,001$).

Den ene systematiske oversikten (Bonovas et al) gjennomførte en indirekte sammenlikning av biologiske legemidler og tofacitinib i TNF-naive pasienter (9).

Tabell 4: Justert indirekte sammenlikning av ulike behandlingsalternativer:

A. Indirect effect estimates for induction of clinical response in moderate-to-severe ulcerative colitis				
IFX				
2.01 (1.36–2.98)	ADA			
1.67 (1.08–2.59)	0.83 (0.55–1.26)	GLM		
1.47 (0.89–2.43)	0.73 (0.45–1.19)	0.88 (0.53–1.48)	TFB	
1.12 (0.57–2.22)	0.56 (0.29–1.09)	0.67 (0.34–1.35)	0.76 (0.37–1.60)	VDZ
B. Indirect effect estimates for induction of clinical remission in moderate-to-severe ulcerative colitis				
IFX				
2.10 (1.21–3.64)	ADA			
1.43 (0.76–2.71)	0.68 (0.36–1.31)	GLM		
1.63 (0.83–3.23)	0.78 (0.39–1.55)	1.14 (0.53–2.44)	TFB	
0.95 (0.33–2.74)	0.45 (0.16–1.31)	0.66 (0.22–2.02)	0.58 (0.19–1.82)	VDZ
C. Indirect effect estimates for induction of mucosal healing in moderate-to-severe ulcerative colitis				
IFX				
1.87 (1.26–2.79)	ADA			
1.75 (1.13–2.73)	0.94 (0.61–1.43)	GLM		
1.48 (0.83–2.65)	0.79 (0.45–1.40)	0.85 (0.46–1.54)	TFB	
1.05 (0.53–2.09)	0.56 (0.29–1.10)	0.60 (0.30–1.21)	0.71 (0.32–1.57)	VDZ
D. Indirect effect estimates for adverse events (AEs) in moderate-to-severe ulcerative colitis				
IFX				
1.31 (0.81–2.10)	ADA			
1.28 (0.81–2.05)	0.98 (0.68–1.42)	GLM		
1.54 (0.98–2.41)	1.18 (0.83–1.67)	1.20 (0.85–1.69)	TFB	
1.52 (0.88–2.62)	1.16 (0.73–1.85)	1.18 (0.75–1.87)	0.99 (0.64–1.54)	VDZ
E. Indirect effect estimates for serious adverse events (SAEs) in moderate-to-severe ulcerative colitis				
IFX				
0.89 (0.52–1.54)	ADA			
0.83 (0.45–1.54)	0.93 (0.50–1.75)	GLM		
1.04 (0.58–1.89)	1.17 (0.64–2.14)	1.26 (0.64–2.47)	TFB	
1.78 (0.89–3.55)	2.00 (0.99–4.02)	2.15 (1.00–4.59)	1.71 (0.82–3.57)	VDZ

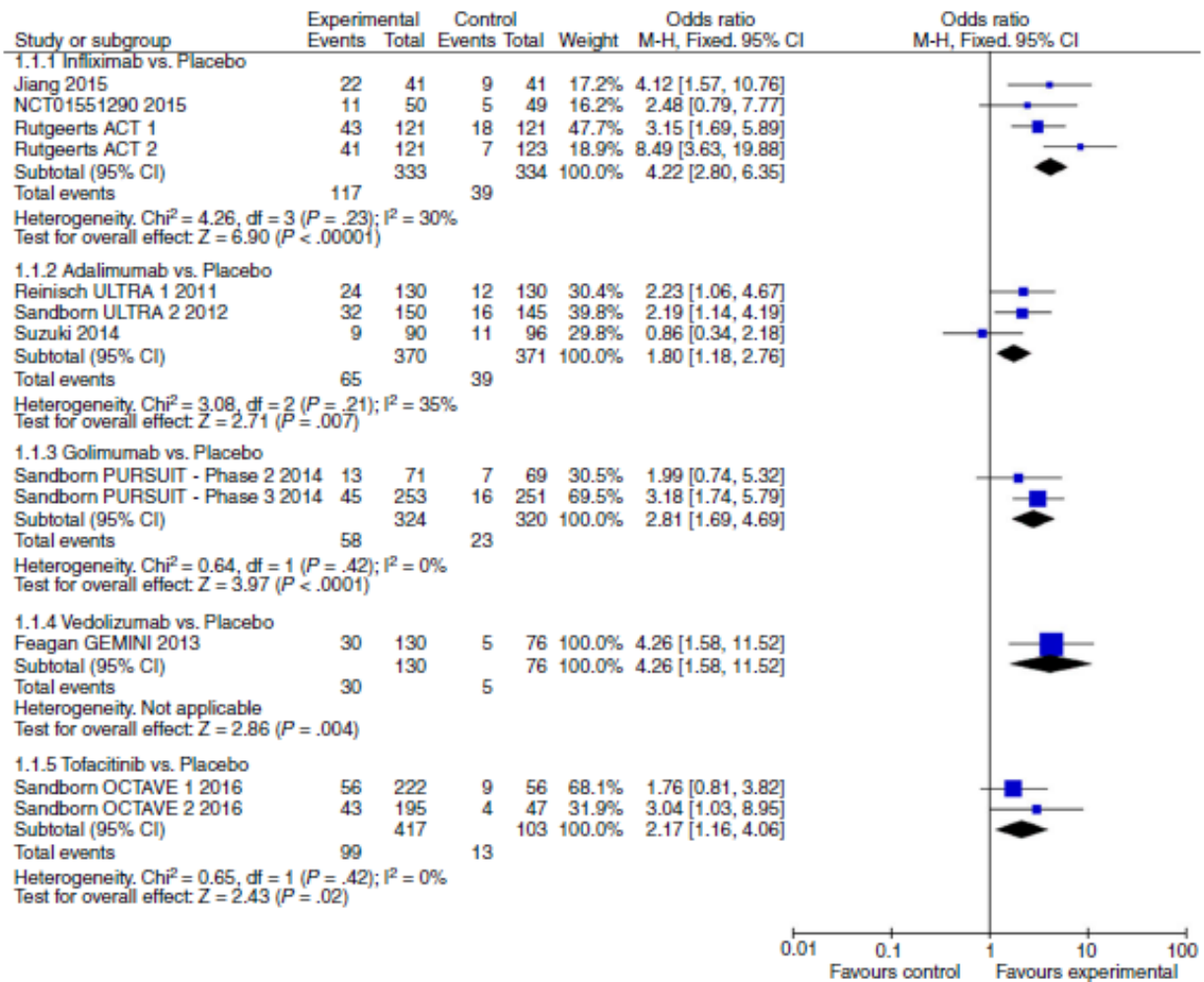
The column-defining drug is compared with the row-defining drug. The estimates in the cells are odd ratios (ORs) with 95% confidence intervals. For efficacy outcomes (ie clinical response, clinical remission and mucosal healing), ORs higher than 1.0 favour the treatment in the left upper square. On the opposite, for safety outcomes (AEs and SAEs), ORs higher than 1.0 correspond to harmful effects of the first drug as compared to the second drug. To obtain ORs for comparisons in the opposite direction, reciprocals should be calculated. ADA, adalimumab; GLM, golimumab; IFX, infliximab; TFB, tofacitinib; VDZ, vedolizumab.

Studien fant ingen statistisk signifikant forskjell mellom tofacitinib og de andre biologiske legemidlene.

Den andre studien (Singh et al) gjorde en indirekte sammenlikning av biologiske legemidler og tofacitinib som førstelinjebehandling (TNF-naive pasienter) og andrelinjebehandling (tidligere behandling med TNF-inhibitor) og benyttet GRADE for å kvalitativt evaluere resultatene (10).

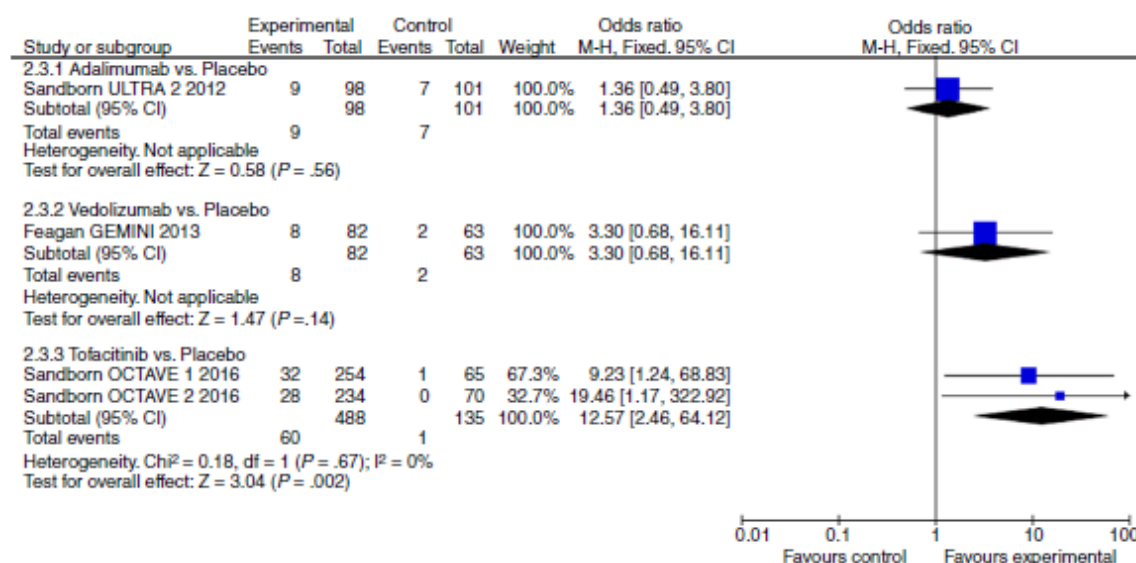
Studien viste at infliximab og vedolizumab rangerte høyest som førstelinjebehandling, dvs i TNF-naive pasienter (figuren viser induksjon av klinisk remisjon, for slimhinne tilhelning, se publikasjon):

Figur 1: Induksjon av klinisk remisjon i TNF naive pasienter



Tofacitinib rangerte høyest som andrelinjebehandling, dvs. hos pasienter som tidligere var behandlet med en TNF inhibitor (figuren viser induksjon av klinisk remisjon, for slimhinnetilhelning, se publikasjon):

Figur 2: Induksjon av klinisk remisjon i TNF-eksponerte pasienter



I TNF-eksponerte pasienter sammenliknes tofacitinib kun med adalimumab og vedolizumab.

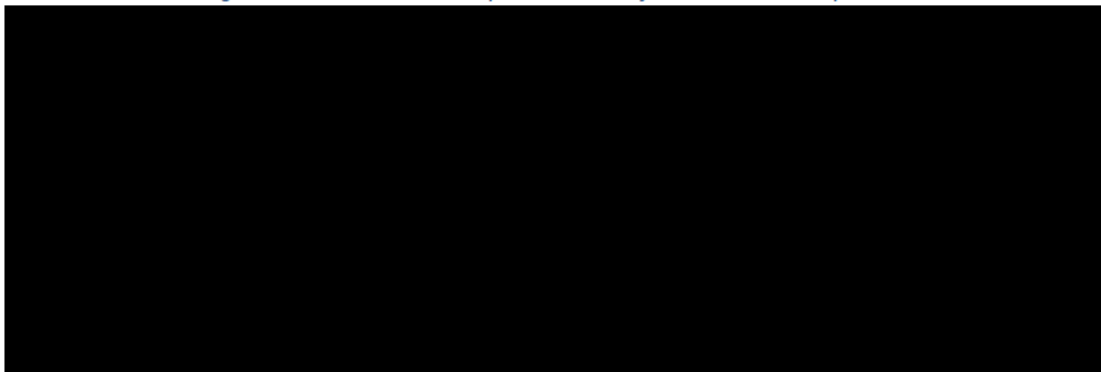
Analysen utført av Pfizer indikerer at tofacitinib har tilsvarende effekt og sikkerhet som de biologiske legemidlene i totalpopulasjonen og i de TNF-naive pasientene. Analysen indikerer videre at tofacitinib kan ha bedre effekt i pasienter som tidligere er behandlet med en TNF-hemmer. Analysen er imidlertid ikke signifikant, noe som indikerer tilsvarende effekt mellom de ulike intervensjonene. I den multinomiale analysen viste tofacitinib høyere andel pasienter med klinisk respons eller remisjon enn de fleste av komparatorerne (resultater ikke vist).

3.4.1.2 Tofacitinib som vedlikeholdsbehandling (multinomial analyse):

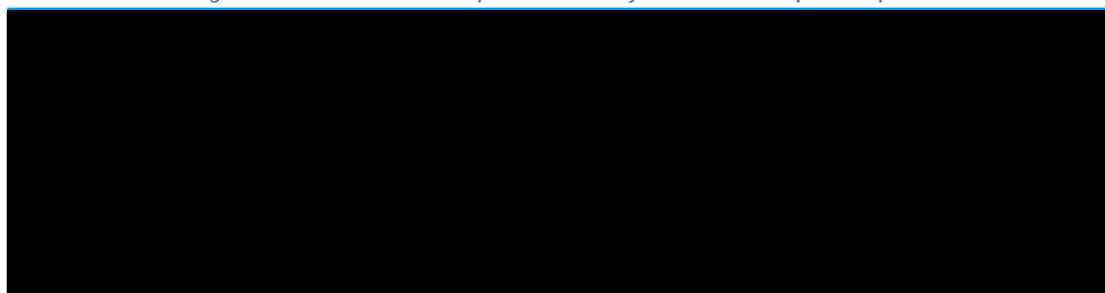
Etter induksjonsbehandling kunne pasienter med respons enten re-randomiseres (til ulike doseringer av vedlikeholdsbehandling eller placebo) eller behandles videre med samme intervensjon som i induksjonsfasen. Det var ulik studiedesign mellom de ulike behandlingsalternativene og derfor er det gjort indirekte sammenlikninger basert på studiedesign. 88% av pasientene i OCTAVE SUSTAIN hadde fått tofacitinib i induksjonsstudien, så majoriteten av pasientene i denne studien ble re-randomisert.

«Base» modell og «full» modell:

Pfizer brukte to modeller i multinomialanalyse. I «base» modellen beregnes sannsynligheten for å oppnå remisjon basert på at responsraten er «fixed» mellom behandlingsalternativene. I «full» modellen beregnes sannsynligheten for å oppnå remisjon basert på at respons varierer mellom behandlingene. Valget mellom to modellene var basert på en matematisk «fit»: DIC (deviance information criterion)

Re-randomisering:*Tabell 5: Re-randomisering: Estimert av andel med respons eller remisjon- Anti-TNF naive pasienter*A large black rectangular redaction box covers the content of Table 5. The table is otherwise empty.

Resultatene av multinomialanalysen (hvor sannsynligheten for å oppnå remisjon basert på respons varierer mellom behandlingene) i TNF-naive pasienter, viser at tofacitinib gir en bedre respons enn placebo, en liknende andel av respons som golimumab og vedolizumab (muligens en høyere andel remisjon enn golimumab).

Tabell 6: Re-randomisering: Estimert av andel med respons eller remisjon- Anti-TNF eksponerte pasienterA large black rectangular redaction box covers the content of Table 6. The table is otherwise empty.

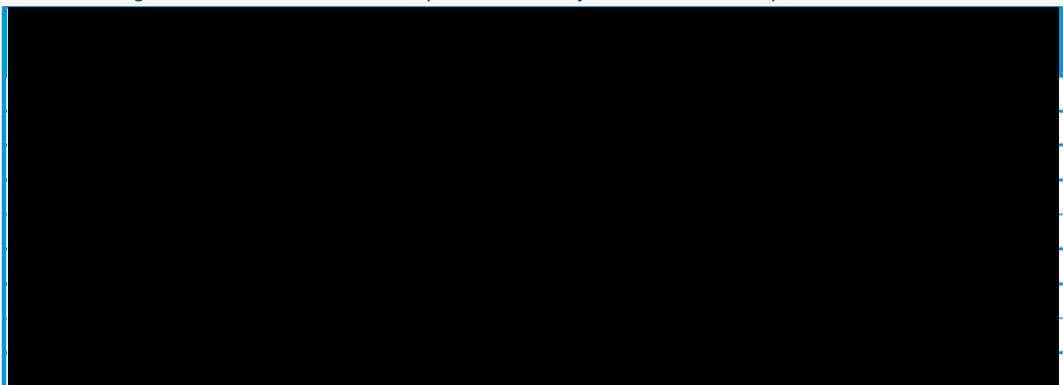
I de TNF-eksponerte pasientene oppnådde tofacitinib (begge doser) bedre respons og remisjon enn placebo og liknende resultater som vedolizumab.

Multinomialanalysen viser andel pasienter som er antatt å få respons med de ulike behandlingene. Analysene viser at samtlige behandlinger er bedre enn placebo, men de overlappende konfidensintervallene viser at det ikke er signifikante forskjeller mellom de ulike behandlingalternativene.

«Treat trough»:

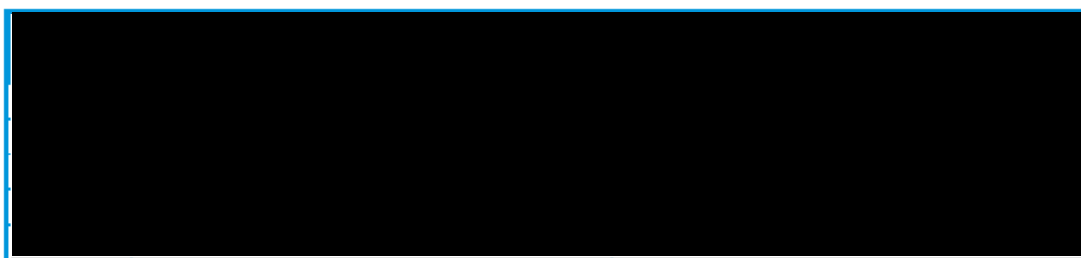
«Treat trough» studiedesign var tilgjengelig for infliximab, golimumab og adalimumab. For TNF-eksponerte pasienter var det kun tilgjengelig resultater for adalimumab

Tabell 7: «treat trough»: Estimert av andel med respons eller remisjon- Anti-TNF naive pasienter

A large black rectangular redaction box covers the content of Table 7. The table's structure is partially visible on the right side, showing a grid of cells.

I «treat-through» analysene viser begge doseringer av tofacitinib en bedre respons og remisjonsandel enn placebo og liknende resultater som de tre TNF-hemmerne (sannsynligheten for å oppnå remisjon basert på responsraten er «fixed» mellom behandlingalternativene). Tofacitinib 5 mg og 10 mg viste den høyeste andelen som oppnådde klinisk respons og remisjon.

Tabell 8: «treat trough»: Estimert av andel med respons eller remisjon- Anti-TNF eksponerte pasienter

A large black rectangular redaction box covers the content of Table 8. The table's structure is partially visible on the left side, showing a grid of cells.

I «treat-through» analysen for TNF-eksponerte pasienter (base modell), ga tofacitinib og adalimumab liknende resultater av andel med respons og remisjon. Tofacitinib 5mg var mindre effektiv enn 10mg.

Multinomialanalysen viser andel pasienter som er antatt å få respons og remisjon med de ulike behandlingene. Analysene viser at samtlige behandlinger er bedre enn placebo, men de overlappende konfidensintervallene kan ikke påvise signifikante forskjeller mellom de ulike behandlingalternativene.

Vedlikeholdsbehandling fra de publiserte systematiske oversiktene:

I studien av Singh et al. (appendix) er det gjort en sammenlikning av vedlikeholdsbehandling. Studien har gjort en sammenlikning mellom de studiene som har studiedesign med «treat-trough» (adalimumab og infliximab), og de studiene som er re-randomisert (golimumab, vedolizumab og tofacitinib). Resultatene er presentert som odds ratio. Tofacitinib er kun sammenliknet med vedolizumab og golimumab:

Re-randomisering:

Figur 3: Sammenlikning av effekt av legemidler brukt i vedlikeholdsbehandling av UC (odds ratio). Tabellen leses fra venstre til høyre.

Maintenance of MUCOSAL HEALING	Maintenance of CLINICAL REMISSION			
	Tofacitinib 5mg BID	0.97 (0.03-28.68)	0.86 (0.04-17.92)	4.18 (0.39-45.46)
	0.77 (0.08-7.72)	Vedolizumab	0.89 (0.04-18.63)	4.30 (0.39-47.42)
	1.12 (0.14-8.86)	1.45 (0.18-11.71)	Golimumab	4.84 (0.75-31.51)
	3.95 (0.78-20.00)	5.14 (1.00-26.56)	3.54 (0.98-12.80)	Placebo

Vedolizumab er signifikant bedre enn placebo på tilhelning av slimhinnen.

Figur 4: Sammenlikning av effekt av legemidler brukt i vedlikeholdsbehandling av UC (odds ratio). Tabellen leses fra venstre til høyre.

Maintenance of MUCOSAL HEALING	Maintenance of CLINICAL REMISSION			
	Tofacitinib 10mg BID	1.26 (0.04-37.14)	1.12 (0.05-23.20)	5.42 (0.50-58.85)
	1.08 (0.11-10.88)	Vedolizumab	0.89 (0.04-18.63)	4.30 (0.39-47.42)
	1.57 (0.20-12.47)	1.45 (0.18-11.71)	Golimumab	4.84 (0.75-31.51)
	5.56 (1.10-28.16)	5.14 (1.00-26.56)	3.54 (0.98-12.80)	Placebo

Tofacitinib 10 mg og vedolizumab er signifikant bedre enn placebo på tilhelning av slimhinnen.

Norske klinikere er noe delt i sitt syn på hvorvidt de anser tofacitinib som likeverdig med de øvrige legemidlene i dagens LIS-anbud. Det trekkes frem at erfaring med legemiddelet og at direkte sammenlignendestudier på sikt ville gi sikrere svar på likeverdighet.

Legemiddelverkets vurdering**Induksjonsbehandling:**

Basert på de to systematiske oversiktene og analysene utført av Pfizer, antar Legemiddelverket at tofacitinib har en effekt på induksjon av respons og remisjon og vedlikehold av respons og remisjon som kan sammenliknes med de behandlingalternativene som er tilgjengelige for pasienter med moderat til alvorlig UC per i dag. Det finnes analyser som rangerer behandlingalternativene, og disse analysene antyder at tofacitinib har best effekt i TNF-eksponerte pasienter sammenliknet med alternativene. I OCTAVE INDUCTION studiene ble det ikke vist noen forskjell i effekt i TNF-naive og TNF-eksponerte pasienter. Bonovas et al. som har analysert kun TNF-naive pasienter, viste ingen signifikant forskjell mellom de aktuelle behandlingene.

Vedlikeholdsbehandling:

Multinomialanalysene fra Pfizer viser at samtlige behandlinger er bedre enn placebo, men de overlappende konfidensintervallene kan ikke påvise signifikante forskjeller mellom de ulike behandlingalternativene.

Sammenlikningen av vedlikeholdsbehandling fra Singh et al. viser at tofacitinib 10 mg er signifikant bedre enn placebo på slimhinnetilhelning. Denne analysen viser ingen øvrig signifikant forskjell i effekt utover at vedolizumab også er signifikant bedre enn placebo på slimhinnetilhelning.

I tillegg presenterte Pfizer resultater fra en standard bayesiansk NMA. Resultatene var i stor grad samsvarende med resultatene fra multinomialanalysen. Hovedbegrensningen i nettverks metaanalysen var ulikheter mellom studiene og et lavt antall inkluderte studier, dette reflekteres i store konfidensintervaller rundt OR (resultater ikke vist).

Basert på multinomialanalysen og nettverks metaanalysen fra Pfizer i tillegg til resultatene fra oversiktsartiklene, er det ikke vist at tofacitinib er dårligere enn behandlingalternativene. Selv om samtlige av disse analysene har begrensninger og usikkerheter, antar Legemiddelverket at det er tilstrekkelig til å vise at tofacitinib har en effekt på moderat til alvorlig UC som kan sammenliknes med de øvrige behandlingalternativene som inngår i dagens LIS-anbud.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

I alle OCTAVE studiene var det relativt lik frekvens av uønskede (og alvorlige uønskede) hendelser i placeboarmen og tofacitinib-armen (det var generelt noe lavere frekvens i tofacitinib-armen). Blant pasientene som ble behandlet med tofacitinib ble det rapportert en høyere frekvens av infeksjoner og alvorlige infeksjoner, høyere lipidnivåer og høyere nivåer av kreatinin kinase. Det ble rapportert 5 tilfeller av hudkreft i tofacitinib-armen og ett tilfelle i placeboarmen (non-melanom). Det ble registrert fem kardiovaskulære hendelser i pasienter behandlet med tofacitinib (11). Norske klinikere trekker frem økt forekomst av Herpes Zoster utbrudd som potensielt problematisk.

De to publiserte «peer review» oversiktene rapporterte følgende om relative sikkerhetsprofiler av de inkluderte legemidlene:

- Vedolizumab viste en mulig bedre sikkerhetsprofil enn de øvrige legemidlene (9).
- Vedolizumab ble rangert høyest i forhold til sikkerhet (bivirkninger og alvorlige hendelser) (10).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at sikkerhet av tofacitinib er godt dokumentert gjennom de tre OCTAVE studiene. Sikkerhet i forhold til de øvrige behandlingalternativene reflekteres gjennom de publiserte systematiske oversiktene, hvor vedolizumab muligens har en noe bedre sikkerhetsprofil.

Legemiddelverket godtar bivirkningsdokumentasjonen for tofacitinib som tilstrekkelig godt dokumentert.

4 DISKUSJON OG KONKLUSJON

Pfizer har sendt inn en effekt/sikkerhets sanalyse hvor tofacitinib sammenlignes med de biologiske legemidlene i anbudet for biologiske legemidler ved moderat til alvorlig ulcerøs kolitt. Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at tofacitinib trolig har sammenliknbar effekt og bivirkninger som de øvrige legemidlene i anbudet.

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med tofacitinib er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen har ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling kan rettferdiggjøre at tofacitinib kan ha en høyere pris enn andre legemidler i anbefalingene fra LIS-anbudet på legemidler til behandling av UC. Dersom effektforskjeller mellom tofacitinib og biologiske legemidler skal brukes for å forsvare en eventuell høyere pris for tofacitinib, må forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse.

Tofacitinib er et nytt prinsipp (hemmer av JAK) i behandlingen av moderat til alvorlig UC og kan være et alternativ til dagens behandling med biologiske legemidler. UC er en kronisk sykdom hvor dagens behandlingsstrategier ikke alltid er tilstrekkelige og etter hvert kan miste effekt. Det er behov for ytterligere effektive behandlingsstrategier for denne pasientgruppen slik at inflammasjonen i tarmen kan reduseres og kolektomi kan unngås.

REFERANSER

1. NHI. Ulcerøs kolitt Norsk Helseinformatikk2017 [Available from: <http://nhi.no/foreldre-og-barn/ungdom/sykdommer/ulceros-kolitt-2241.html?page=1>].
2. Preparatomtale Xeljanz 2018 [
3. Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF α -hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. . In: Sosial- og helsedepartementet ruf, editor.
4. Preparatomtale Humira 2018 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf].
5. Preparatomtale Remicade 2018 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf].
6. Preparatomtale Simponi 2018 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf].
7. Preparatomtale Entyvio 2018 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf].
8. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2):392-400.e3.
9. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;47(4):454-65.
10. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;47(2):162-75.
11. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1723-36.
12. Hussein IM, Parker CE, Jairath V, Khanna R. Oral janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(10).
13. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(23):2462-76.
14. Jiang X-L, Cui H-F, Gao J, Fan H. Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis2015.

15. Jairath V, Zou G, Parker CE, Macdonald JK, Mosli MH, Khanna R, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Placebo Rates in Induction and Maintenance Trials of Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10(5):607-18.
16. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390(10114):2769-78.
17. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262): clinical effectiveness systematic review and economic model. [Internet]. 2015 [cited 30.08.2018]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta329/documents/ulcerative-colitis-moderate-severe-infliximab-review-ta140-adalimumab-review-ta262-golimumab-2nd-line-id695-appraisal-consultation-document>.

APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

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

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

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

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

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

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

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)
