

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):

- Forslagsstiller har fylt ut punkt 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/producent):

Celgene AS
Balder Alle 2
2060 Gardermoen

Navn på kontaktperson:

Carl Richard Frostad

Telefonnummer:

+47 928 44 600

E-postadresse:

cfrostad@celgene.com

Dato og sted:

Oslo, 19. april 2017

NYE METODER

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Oppdatering av metodevurderingen for apremilast ved psoriasis og psoriasisartritt

NYE METODER

3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Pasienter som har feilet eller som er kontraindisert for biologisk behandling har ingen tilfredstillende alternativ behandling i dag, og mottar i all hovedsak støttebehandling/ «best supportive care». Støttebehandling består av legekonsultasjoner, oppfølging på sykehus og lysterapi (NBUVB) for PsO pasienter, og forskjellige legemidler, behandling og oppfølging av revmatolog, rehabilitering og fysioterapi for PsA pasienter.

Registerdata for psoriasis og psoriasisartritt pasienter i Sverige indikerer at det er et udekket medisinsk behov for psoriasis artritt populasjonen, og at hos denne pasientpopulasjonen ser man en meget lav livskvalitet.

Apremilast søkes brukt hos pasienter som har feilet eller som er kontraindisert for biologisk behandling. (Eksempel på kontraindikasjon kan være : aktiv tuberkulose, kraftig infeksjon, opportunistiske infeksjoner, moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV)). Eller der hvor ingen andre behandlingsalternativer er egnet, som f.eks ved maligniteter.

Apremilast vil være ett behandlingsalternativ for denne pasientgruppen, som i dagens situasjon ikke har andre behandlingsalternativ enn støttebehandling.

- | 4. Hva gjelder forslaget? | Ja | Nei |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En helt ny metode? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| En sammenligning mellom flere metoder? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Er metoden tatt i bruk? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode tatt i bruk i klinisk praksis? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

"Klikk her og beskriv. Inkluder også utfyllende opplysninger om eventuell bruk av metoden"

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

- | | |
|---------------------------------------------|-------------------------------------|
| Legemiddel | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Medisinsk utstyr/teknologi | <input type="checkbox"/> |
| Prosedyre | <input type="checkbox"/> |
| Screening | <input type="checkbox"/> |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | <input type="checkbox"/> |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten | <input type="checkbox"/> |
| Annet (beskriv) | <input type="checkbox"/> |

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

NYE METODER

6. Metodens bruksområde:

- | | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Forebygging | <input type="checkbox"/> |
| Utredning og diagnostikk | <input type="checkbox"/> |
| Behandling | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Rehabilitering | <input type="checkbox"/> |
| Spesialisthelsetjenesten | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Primærhelsetjenesten | <input type="checkbox"/> |

Behandling med apremilast skal innledes av spesialister i spesialisthelsetjenesten med erfaring innen diagnostisering og behandling av psoriasis eller psoriasisartritt.

7. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)?

(Kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering.)

"Klikk her og beskriv"

8. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Metoden gjelder fagområdene dermatologi og revmatologi.

Apremilast søkes brukt hos pasienter med Pso og PsA som har feilet eller som er kontraindisert for biologisk behandling. (Eksempel på kontraindikasjon kan være : aktiv tuberkulose, kraftig infeksjon, opportunistiske infeksjoner, moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV)). Eller der hvor ingen andre behandlingsalternativer er egnet, som f.eks ved maligniteter.

9. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

- | | |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet/bivirkninger | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser | <input type="checkbox"/> |
| Etiske | <input type="checkbox"/> |
| Juridiske | <input type="checkbox"/> |

NYE METODER

10. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 8):

Metodevurderingen for apremilast bør oppdateres med nye registerdata (real world data) fra Sverige og Tyskland samt nye oppdaterte data for støttebehandling.

De nye dataene gir verdifull innsikt i det udekkede medisinske behovet for den aktuelle pasientpopulasjonen, samt alvorlighetsgraden for sykdommen for den pasientpopulasjonen det søkes godkjenningen for (se pkt. 8)

11. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Etter Legemiddelverkets metodevurdering og påfølgende avslag i Beslutningsform har det tilkommet nye og viktige data for apremilast som vil kunne gjøre analysene mindre usikre og potensielt endre kostnadseffektiviteten av behandlingen. Vi har fått nye **4-års langtids effekt-** og **sikkerhetsdata** samt **nye registerdata** (real world evidence) for apremilast-pasienter i både **Sverige og Tyskland**.

Kliniske eksperter i Norge har uttrykt et sterkt ønske om å ha apremilast tilgjengelig for pasienter som av ulike årsaker ikke kan behandles med biologiske legemidler, men som kan ha god nytte av apremilast.

Registerdata fra Sverige og Tyskland viser at apremilast kan dekke et viktig medisinsk behov for de pasientene med sterkt nedsatt livskvalitet med få eller ingen andre behandlingsvalg.

12. Kommenter metoden som foreslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Registerdata fra Sverige og Tyskland indikerer at alvorlighetsgraden for pasienter som ikke responderer på DMARDs og av ulike årsaker ikke kan behandles med biologiske legemidler er høyere enn beregnet i forrige metodevurdering av Legemiddelverket, samt at disse pasientene har langt lavere livskvalitet målt etter EQ-5D enn først antatt.

NYE METODER

Forventet effekt

Nye data fra de svenske og tyske register er konfidensielle og vil bli oversendt SLV ved metodevurdering.

- **Psoriasis**

- Ca 30% av pasientene responderer på behandling ved uke 16, med økende responsrate over tid målt ved PASI 75 respons.
- Pasienter som responderer til behandling har kontinuerlig effekt over tid (52 uker)
- Apremilast har god effekt på vanskelige manifestasjoner som negler og hodebunnpsoriasis.
- Klinisk meningsfull forbedring innen livskvalitet (QoL) kan sees i forhold til placebo

- **Psoriasis artritt**

- Rundt 40% av pasienter responderer på behandling ved uke 16, med økende responsrate over tid, målt som ACR 20 respons.
- Pasienter som responderer på behandling, har kontinuerlig effekt over tid, og 65% av pasientene når en ACR20 respons ved uke 156.
- Apremilast har god effekt på manifestasjoner som er vanskelige å behandle, for eksempel entesitt og daktylitt.

Klinisk meningsfull forbedring kan sees sammenlignet med placebo når det gjelder fysisk funksjon og livskvalitet (QoL)

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

De vanligste rapporterte bivirkningene rapportert er karakterisert som milde/moderate gastrointestinale (GI) hendelser, hovedsaklig kvalme, diaré, som oppstår vanligvis i de to første behandlingssukene og opphørte normalt innen 4 uker.

- Ingen forskjell fra placebo når det gjelder alvorlige bivirkninger som kardiovaskulære hendelser, alvorlige infeksjoner og maligniteter.
- Ingen kontraindikasjoner med standard ko-medisineringsmedisiner som NSAID eller metotreksat.
- Produktet er kontraindisert ved overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene, samt ved graviditet.
- Ingen relevante bivirkningssignaler for opportunistiske infeksjoner, cancer, demyeliniserende eller lupuslignende syndromer har blitt sett til dags dato.

Registerdata fra det svenske SRQ registeret, pluss data fra det tyske PSObest registeret er konfidensielle data og vil bli sendt med vår oppdaterte rapport for metodevurdering hos SLV.

NYE METODER

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Kliniske eksperter i Norge har estimert at det vil være omlag 50 PsO og 50 PsA pasienter som vil være aktuelle for behandling med apremilast i Norge per år.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Preliminære kostnads-effektivitets analyser viser at behandling med apremilast for den definerte pasientpopulasjonen er meget kostnadseffektiv for både PsO og PsA

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

"Klikk her og skriv"

NYE METODER

13. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

Gladman D et al 2013. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (52-week) improvements in enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: pooled results from three phase 3 randomised, controlled trials. Poster presented at ACR/ARHP Annual Meeting, October 26-30, 2013, San Diego, CA (abstract #816)

Gottlieb AB et al 2013. Efficacy, Tolerability, and Pharmacodynamics of Apremilast in Recalcitrant Plaque Psoriasis: A Phase II Open-Label Study. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(8):888-897.

Kavanaugh A et al 2014a. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*, 2014, 0:1-7.

Kavanaugh A et al 2014b. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (104-week) improvements in patients with psoriatic arthritis: Results from a phase 3, randomised, controlled trial. Poster presented at ACR/ARHP Annual Meeting, November 15-19, 2014, Boston, MA (abstract#1590)

Kavanaugh A, et al. Presented at: the EULAR Annual Meeting. 2016. Poster FRI0447

Mease PJ et al 2013a. Laboratory abnormalities in patients with psoriatic arthritis receiving apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor: pooled safety analysis of three phase 3, randomised, controlled trials. Poster presented at ACR/ARHP Annual Meeting, October 26-30, 2013, San Diego, CA (abstract #348)

Mease PJ et al 2013b. Long-Term Safety and Tolerability Of Apremilast, An Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, In Patients With Psoriatic Arthritis: Pooled Safety Analysis Of Three Phase 3, Randomised, Controlled Trials. Poster presented at ACR/ARHP Annual Meeting, October 26-30, 2013, San Diego, CA (oral abstract presentation#310).

Papp K et al 2012. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial; *Lancet* 2012; 380: 738–46

Papp K et al 2014a. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe psoriasis: Results from the randomised treatment withdrawal phase of a phase 3, randomised, controlled trial (ESTEEM 1) Poster presented at the 72th Annual meeting of the American Academy of Dermatology, March 21-25 2014 Denver, CO (8359)

Paul C et al 2014. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe psoriasis: 16-week results of a phase 3, randomised, controlled trial (ESTEEM 2). Poster presented at the 72th Annual meeting of the American Academy of Dermatology, March 21-25 2014 Denver, CO (8412)

Reich K et al 2014a. Long-term Safety and Tolerability of Apremilast in Patients With Psoriasis: Pooled Safety Analysis of Two Phase 3, Randomised, Controlled Trials (ESTEEM 1 and 2). Presented at the 23rd Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology: October 8-12 2014; Amsterdam, the Netherlands

Schafer PH et al 2010. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *British Journal of Pharmacology* (2010), 159, 842–855

Schafer PH et al 2014. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cellular Signalling* 26 (2014) 2016–2029

NYE METODER

14. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Celgene AS
Balder Alle 2
2060 Gardermoen

15. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: (Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring).

MT dato: 15.01.2015
MT – nummer: EU/1/14/981/001

16. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

"Klikk her og skriv"

17. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Ansatt i legemiddelprodusenten Celgene AS