

17. mars 2014

# Forslag til nasjonal metodevurdering

---

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):

## Kontaktinformasjon:

**Navn på forslagsstiller** (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

AbbVie AS

**Navn på kontaktperson:**

Gry Stine Kopperud

**Telefonnummer:**

91739369

**E-postadresse:**

gry.stine.kopperud@abbvie.com

**Sted og dato:**

Fornebu, 13.03.15

**1. Tittel på bestillingen:**

Adalimumab i behandling av hidradenitis suppurativa

## 2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Humira (adalimumab) er en TNF-hemmer som gis subkutant til pasienter. Humira (adalimumab) kan administreres av pasienten hjemme og behandling med Humira (adalimumab) bidrar således til minimering av offentlige spesialisthelsetjenesteressurser (lege og sykepleier), kirurgiske og andre medisinske prosedyrer.

Det er mange grunner, både utfra et pasient og behandlingssynspunkt, til at hjemmebehandling kan være gunstig. Hjemmet er en trygg ramme. Institusjonsopphold vil kunne innebære tilleggsbelastninger for pasienten, mens hjemmebehandling bidrar til å kunne opprettholde kontinuerlig kontakten med familie, men ikke minst arbeid eller studier.

Humira (adalimumab) forskrives via H-resept (Helseforetak-resept) til pasienter etter søknad/vurdering av to spesialister i helseforetakene. H-resept er en resept som innebærer at regionalt helseforetak (RHF) har helhetlig finansieringsansvar for legemiddelet som utleveres i henhold til resepten. Finansieringsansvaret ble overført fra Folketrygden til RHFene i 2006. Humira er inkludert i Legemiddelinnkjøpsamarbeidet (LIS) sitt årlige TNF-BIO anbud.

Regelverk for innsatsstyrt finansiering (ISF) beskriver hvilke vilkår som skal være oppfylt for at midler via ISF-ordningen kan bli utbetalt ved H-resept. ICD-10-koder godkjent for dagens godkjente indikasjoner for Humira (adalimumab) korresponderer med regelverk for ISF refusjon. Dette gjelder imidlertid ikke for ICD-10 kode L73.2 hidradenitis suppurativa.

- 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?)

Hidradenitis suppurative er vanskelig å behandle, og valg av behandling avhenger av sykdomsaktiviteten. Ved mild sykdom starter man ofte med ulike medisiner for å redusere smerter, verking og lukt. Ved mer utbredt sykdom vurderes kirurgi. Det finnes ikke alternative legemidler. Dagens medisinske behandling består av:

- Antibiotika: En flytende oppløsning (for eksempel Dalacin liniment) kan forsøkes hos de med mild sykdom. Dette er en flytende væske som tas på huden morgen og kveld over flere måneder. Mer utbredt sykdom behandles med antibiotikatabletter. Førstevalget er ofte tetracykliner, som er antibiotikatabletter man kan ta over flere måneder. Nye utbrudd er vanlig etter avsluttet behandling. Antibiotika kombineres noen ganger med desinfiserende hudvask.
- Kortisoninjeksjon: Det er mulig å sette en sprøyte med kortison i enkeltstående byller. Dette reduserer størrelsen på dem og kan være god smertelindring.

Mens dagnes kirurgisk behandling vil si:

- Kirurgi: Kirurgisk behandling er den mest effektive terapien for dem med moderat til alvorlig sykdom, og anses av mange som et førstevalg. «De-roofing» er en ny behandlingsmåte i Norge, antatt mest utbredt i helse region Nord. Kirurgi er det eneste behandlingsalternativet som kan kurere arrdannende sykdom. Enkeltstående byller med verk tømmes ofte av en lege. I etterkant kommer ofte byllene tilbake igjen. Men ikke alle byller kan tømmes. Mer omfattende kirurgi fjerner all affisert hud med et hudparti rundt. Dette fjerner svettekjertlene som er årsaken til sykdommen. Det kan være vanskelig å utføre denne type behandling på enkelte deler av kroppen, eks i underlivet.
- Fettsugingsteknikk: Dette er en alternativ kirurgisk prosedyre som kan vurderes. Selve behandlingen gjøres ved at man lager en liten åpning i huden og bruker en fettsugingskanyle til å suge ut de syke kjertlene. Det er høyere risiko for tilbakefall med denne metoden enn ved kirurgisk eksisjon (bortskjæring av vev).
- CO2-laserbehandling: Hensikten med CO2-laserbehandling er å brenne bort ødelagt, sykt vev med byller. Behandlingen gjøres i lokalbedøvelse, og tar kun noen få minutter. Laserbehandlingen etterlater et sår som det kan ta noe tid før gror.

#### 4. Hva gjelder forslaget?

**Ja**  
**Nei**

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

## **Litteratur omtaler TNF-«off label» bruk til pasienter med hidradenitis suppurativa, ICD-10 kode L73.2**

Humira (adalimumab) har vært i bruk siden 2003, og har i henhold til Reseptregisteret (reseptregisteret.no) hatt 4 961 unike brukere av legemidlet, alle indikasjoner, for 2013. Tall for 2014 er ikke tilgjengelig per dato.

### **Om hidradenitis suppurativa:**

1. En oversiktsartikkel fra 2009, publisert i Tidsskrift for Den norske legeforening (doi: 10.4045/tidsskr.08.0078), skriver «I kasuistikker og små observasjonsstudier er det rapportert effekt av både dapson, ciklosporin og TNF- $\alpha$ -hemmerne infliximab og etanercept. Behandling med TNF- $\alpha$ -hemmere kan være forbundet med økt infeksjonstendens og kan teoretisk øke risikoen for maligne hudtumorer (plateepitelkarsinomer) i affiserte områder. Mange har ingen, eller kun kortvarig, effekt av behandlingen. Det trengs større studier som belyser effekt og (langtids) bivirkninger av TNF- $\alpha$  og andre immunsuppressiver ved hidradenitis suppurativa. Behandlingen må derfor foreløpig anses som eksperimentell.»
2. En nyhetsartikkel fra 2013, publisert i Tidsskrift for Den norske legeforening (<http://tidsskriftet.no/article/2986137>), sier «– Resultatene fra denne studien samsvarer godt med våre kliniske erfaringer, sier Joar Austad, seksjonsoverlege ved Seksjon for hudsykdommer, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.»
3. SKDE rapporten rapporterer også om bruk utenfor indikasjon (Balestad L. En forundersøkelse til Nordisk register for Hidradenitt suppurativa (HISREG); Antall pasienter, pasientdemografi, behandlingssteder, behandlingsopplegg. SKDE rapport N3/2014.).
4. Tall fra Norsk pasientregister viser at totalt 17 pasienter ble behandlet med TNF hemmere for ICD koden L73.2 (Hidradenitis suppurativa) i 2013.

**Det har altså vært utført eksperimentell behandling med TNF hemmere siden før 2009.**

**5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?**

- Legemiddel
- Medisinsk utstyr/teknologi
- Prosedyre
- Screening
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten
- Annet (beskriv)

**6. Metodens bruksområde:**

- Forebygging
- Utredning og diagnostikk
- Behandling
- Rehabilitering
- 
- Spesialisthelsetjenesten
- Primærhelsetjenesten

Dermatologer



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



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

Nei

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

## Fagområde: HUDLIDELSER

Pasienter: Pasienter med sykdomskode L73.2

Om antall pasienter:

Totalt behandles 1000 pasienter med sykdomskode L73.2 i spesialisthelsetjenesten årlig i Norge. Helsetjeneste tilbys avhengig av alvorlighetsgrad. Hvor hardt man er rammet av hidrasadenitt varierer fra person til person. Et klassifikasjonssystem utviklet av Hurley deler sykdommen inn i tre alvorlighetsgrader:

Mild (stadium 1): Ømme og dype 0,5-2 cm store byller i huden som ofte utvikler seg til abscesser (verkebyller). Ingen arrdannelse eller fistelganger.

Om lag 75 % av pasientene har mild sykdom.

Moderat (stadium 2): Gjentakende byller, abscesser og ganger i huden (fistler) med sekresjon av væske eller verk (puss). Arrdannelse er vanlig.

Om lag 24 % av pasientene har moderat sykdomsalvorlighet.

Alvorlig (stadium 3): Omfattende betennelse i fettvevet. Flere dype verkebyller og hudganger (fistler) med uttalt arrdannelse.

1 % av pasientene har alvorlig sykdom. Store betennelsesinfiltrat, fistler, kommuniserende abscesser og etter hvert rikelig

Omlag 240 medisinske eller kirurgiske DRG prosedyrer gjennomføres på de om lag 1000 pasientene som behandles i spesialisthelsetjenesten årlig. Dvs. noen pasienter mottar ikke medisinske eller kirurgiske takster, andre mottar en eller flere medisinske eller kirurgiske takster.

Avhengig av godkjent indikasjon vil Humira (adalimumab) være et tillegg til, eller en erstatter for enkelte medisinske eller kirurgiske prosedyrer. Vår forventning er at pasientgruppen vil utgjøre et begrenset utvalg av de maksimalt 240 pasienter som i dag behandles i spesialisthelsetjenesten. Det vil si, under pasientgruppen vil utgjøre godt under 60 pasienter i hver helseregion. Mer konkrete pasientantallsanalyser vil gjøres når indikasjon er klar fra EMA.

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

Klinisk effekt

Sikkerhet/bivirkninger

Kostnader/ressursbruk

Kostnadseffektivitet

Organisatoriske konsekvenser

Etiske

Juridiske

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

- 1. Vurderingen bør omfatte dagens kostnader og ressursbruk til denne pasientgruppen, herunder legemidlets kostnadseffektivitet i relevant pasientgruppe. Dagens ressursbruk for sykehus og pasient er ikke kartlagt. Det vil være interessant å undersøke om behandling med Humira (adalimumab) ressursbruk og organisatoriske muligheter og frigjøring av kapasitet/omfordeling av personellressurser for helseforetakene.**
2. Vurdering bør omfatte mulig antall pasienter. Om lag 1000 pasienter blir årlig behandlet i privat eller offentlig spesialisthelsetjenesten. Det utføres om lag 240 medisinske eller kirurgiske prosedyrer på de 1000 pasientene årlig. Det vil si, i snitt 60 medisinske eller kirurgiske prosedyrer i hvert regionalt helseforetak. Antall pasienter som vil være kandidater for behandling med Humira (adalimumab) vil sannsynlig være betydelig mindre. Det er således behov for nærmere å fastsette prevalens og alvorlighet i Norge, samt behandlingstkostnad for regionale helseforetak, og helsegevinsten denne kostnaden gir.
3. Per i dag finansierer helseforetakenes bruk av TNF-hemmere i behandling av hidradenitis suppurativa gjennom basisbevilgninger. For å sikre pasientgruppen et forutsigbart og likt behandlingsforløp uavhengig av helseforetak, mener vi det er behov for vurdering av inklusjon av kode L73.2 i ISF (tabell 1: Aktuell tilstandskoder for utstedelse av H-resept) for å sikre DRG-refusjon ved forskrivning av TNF hemmere på H-resept til pasienter med hidradenitt suppurativa. DRG refusjon er allerede tilgjengelig via tabell 10 «Vekter for pasientadministrert legemiddel», gruppe C: Særskilte legemidler for behandling av pasienter med alvorlig hudlidelser.

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

Det finnes per i dag ingen legemidler godkjent for behandling for hidradenitis suppurativa. Likevel, antibiotika er første linje behandling for pasienter hidradenitis suppurativa. Legemiddelbehandling til de mest alvorlige pasientene bør vurderes, både med hensyn til ressursmessige konsekvenser for sykehuset så vel som livskvalitetsdimensjoner for pasienten.

**12. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:**

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Livskvalitet, målt som kvalitetsjustert leveår (QALY) er vist høyere for pasienter med psoriasis enn for hidradenitis suppurativa. Dette betyr at pasienter med hidradenitis suppurativa lider mer enn pasienter som per i dag mottar behandling med TNF-hemmere.

Forventet effekt

Ikke kjent: De kliniske fase 3 studiene er p.t. ikke publisert.

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

De kliniske fase 2 studiene viste flere bivirkninger for kontrollgruppen, sammenliknet med adalimumab gruppen. Ingen nye bivirkninger for adalimumab ble kjent. Bivirkninger er beskrevet i SPC.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Hvor hardt man er rammet av med hidradenitis suppurativa varierer fra person til person. Som nevnt over er det utviklet et klassifiseringssystem som deler sykdommen inn i tre alvorlighetsgrader: Om lag 75 % av pasientene har mild sykdom. Om lag 24 % av pasientene har moderat sykdomsalvorlighet og 1 % av pasientene har alvorlig sykdom.

SKDE analyserte med bakgrunn i pasientdata fra 2011 og 2012 antall opphold på sykehus per pasienter over denne to-årsperioden. SKDE fant at antall opphold varierte fra 1,2 i Helse Finnmark HF til 3,2 i Helse Stavanger HF, mens landsgjennomsnittet var på 2 opphold per pasient over to år.

Det er ett sett av forhold (varighet, prosedyrekoder, diagnosekoder) som i en "DRG-grupper" avgjør om et opphold grupperes til poliklinikk eller dagbehandling. Totalt over to år fant SKDE at det var kodet 481 medisinske eller kirurgiske DRG prosedyrer over samme to-årsperiode, dvs. et snitt på 240 ganger per år. Av disse var det kodet for laser (ZXC10) i 2 tilfeller.

Pasienter med hidradenitis suppurativa behandles både i offentlige sykehus og hos private avtalespesialister. SKDE fant at det 2,5 ganger flere kvinner enn menn som behandles, og kvinnene er gjennomsnittlig 4 år yngre enn menn (39 år vs. 43 år).

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ressursbruk i helsetjenesten må undersøkes nærmere.

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

Humira (adalimumab) er inkludert i Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF- $\alpha$  hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. (IS-1478). Retningslinjene ble sist oppdatert i februar 2010.

Det finnes per i dag ingen legemidler godkjent for behandling for hidradenitis suppurativa og det finnes ingen nasjonale behandlingsretningslinjer. Likevel, antibiotika er første linje behandling, og bruk av antibiotika er beskrevet i kapittel 16.6. i «[Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotika bruk i primærhelsetjenesten](#)», som omhandler nettopp hidradenitis suppurativa.

<http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-for-biologiske-betennelsesdempende-legemidler-innen-revmatologi-gastroenterologi-og-dermatologi/Publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-revmatologi-gastroenterologi-og-dermatologi.pdf>

Behandling med antibiotika til pasienter med hidradenitis suppurativa er beskrevet i retningslinjer (<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/antibiotika/hud-og-bl%C3%B8tdelsinfeksjoner>, se kapittel om hidradenitis suppurativa).

**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.)

Det foreligger p.t. ingen journalpublikasjoner fra fase 3 studiene. Studiedokumentasjon om effekt i behandling av hidradenitis suppurativa vil om kort tid bli offentlig.



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

AbbVie AS

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

Humira fikk første markedsføringstillatelse 8. september 2003, (markedsføringstillatelsesnummer er EU/1/03/256/001). Humira (adalimumab) er p.t. godkjent for 11 indikasjoner:

1. *Revmatoid artritt*: I kombinasjon med metotreksat: Behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter når responsen på andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler inkl. metotreksat ikke har vært tilstrekkelig. Behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat. Adalimumab kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet. Gitt i kombinasjon med metotreksat har adalimumab vist seg å redusere progresjonshastigheten av den strukturelle leddskaden, målt ved røntgenundersøkelser, og å forbedre den fysiske funksjon.
2. *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt*: I kombinasjon med metotreksat: Behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn  $\geq 2$  år og ungdom, som har respondert utilstrekkelig på et eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Adalimumab kan gis som monoterapi i tilfelle intoleranse mot metotreksat eller når fortsettelse av behandling med metotreksat ikke er hensiktsmessig.
3. *Entesittrelatert artritt*: Behandling av aktiv entesittrelatert artritt hos barn  $\geq 6$  år og ungdom, som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor konvensjonell terapi.
4. *Psoriasisartritt*: Behandling av aktiv og progredierende psoriasis artritt hos voksne når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler ikke har vært tilfredsstillende. Adalimumab har vist å redusere progresjonshastighet av perifer leddskade, målt ved røntgen, hos pasienter med polyartikulære, symmetriske undergrupper av sykdommen, og å forbedre fysisk funksjon.
5. *Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)*: Behandling av voksne med alvorlig aktiv Bekhterevs sykdom som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi.
6. *Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt*: Behandling av voksne med alvorlig aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse

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

### Refusjonsproblematikk

Humira (adalimumab), eller annen TNF-hemmer som gis subkutant til pasienter med hidradenitis forskrives via H-resept (Helseforetak-resepter) til pasienter etter søknad/vurdering av to spesialister i helseforetakene. H-resept er en resept som innebærer at det er regionalt helseforetak (RHF) har helhetlig finansieringsansvar for legemiddelet som utleveres i henhold til resepten.

Regelverk for innsatsstyrt finansiering (ISF) beskriver hvilke vilkår som skal være oppfylt for at midler via ISF-ordningen kan bli utbetalt. ICD-10-koder godkjent for dagens indikasjoner omfattet av LIS anbudet korresponderer med regelverk for ISF refusjon. Dette gjelder imidlertid ikke for ICD-10 koder for nye indikasjoner som hidradenitis suppurativa.

Finansieringsansvaret for Humira (adalimumab) ble overført fra Folketrygden til Regionalt helseforetak (RHF) i 2006. Det eksisterer en vekt for pasientadministrert legemiddelbehandling til hudlidelser. For å oppnå ISF refusjon også for indikasjonen hidradenitis suppurativa må det etableres egen tilstandskode for utstedelse av H-resept, dvs. inkludere kode L73.2 Hidrasadenitt i tabell 1 «Aktuelle tilstandskoder ved utstedelse av H-resept».

Per i dag finansierer RHFene bruk av TNF hemmere i behandling av hidradenitis suppurativa av basisbevilgningene til sykehuset. Vi mener behandling med Humira (adalimumab) til pasienter med hidradenitis suppurativa, på lik linje med dagens kirurgiske og polikliniske praksis, bør utløse ISF-refusjon. Her er RHFene sentrale bidragsytere.

Vi ønsker å bidra med så mye informasjon som mulig for at pasienter med hidrasadenitt suppurativa skal kunne få tilgang til effektivt behandling. Vi mener det er behov for kjennskap til dagens ressursbruk og kostnader. Vi mener det er behov for bedre kjennskap til sykdom, alvorlighet og prevalens. Vi mener det er behov for inklusjon av kode L73.2 i ISF (tabell 1) for å sikre DRG-refusjon ved forskrivning av TNF hemmere på H-resept til pasienter med hidrasadenitt suppurativa.