

)

Hurtig metodevurdering

Dimetylfumarat (Skilarence) til
behandling av moderat til
alvorlig plakkpsoriasis

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

08-01-2018

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 relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte-riisiko-balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelsesprosedyren. 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 Skilarence (dimetylfumarat). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Skilarence i henhold til bestilling [ID2016_051](#): «Dimetylfumarat (LAS – 41008) – Indikasjon II - Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis» og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten Almirall.

Bakgrunn

Skilarence er et legemiddel til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling. Den generelle kliniske effekten ved behandling av plakkpsoriasis er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Behandling med Skilarence vil omfatte to forskjellige pasientpopulasjoner:

- pasienter som har kontraindikasjoner, er intolerante eller ikke har respons på konvensjonell systemisk behandling
- pasienter som er behandlet med biologiske legemidler og som ikke har respons på eller er intolerante mot disse, eller er uegnet for behandling med biologiske legemidler.

Det anslås at om lag 11 000 psoriasispatienter hvert år får behandling med enten lokal, topikal behandling, lysbehandling, konvensjonell systemisk behandling og/eller behandling med biologiske legemidler. Det anslås også at om lag 200 pasienter får støttebehandling (BSC) hvert år.

Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Almirall.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på to kilder; en randomisert fase III-studie (BRIDGE) og en nettverksmetaanalyse (NMA). BRIDGE-studien inkluderte 671 pasienter som fikk behandling med enten Skilarence, Fumaderm (et kombinasjonspreparat med samme innhold av dimetylfumarat pluss tre monoetylfumaratsalter, markedsført i Tyskland) eller placebo. Behandling med Skilarence viste bedre effekt på PASI 75 respons i uke 16 og PGA skår ved samme tidspunkt enn komparatorerne (Fumaderm og placebo).

NMA-analysen inkluderte 40 randomiserte studier med biologiske legemidler. Resultatene fra analysen viste at Skilarence var bedre/mer effektiv enn placebo, men med lavere sannsynlighet for PASI respons og dermed mindre effektiv sammenliknet med alle de biologiske behandlingsalternativene inkludert i analysen (adalimumab, etanercept, infliksimab, sekukinumab og ustekinumab).

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at moderat til alvorlig plakkpsoriasis for den populasjonen som får BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 3 QALY.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Skilarence står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

Almirall har sendt inn to analyser. Analyse 1 gjelder behandling av pasienter før behandling med biologiske legemidler blir igangsatt, og analyse 2 gjelder for pasienter som får støttebehandling (BSC) fordi de ikke har tilfredsstillende respons på eller er intolerante mot behandling med biologiske legemidler eller hvor slik behandling ikke er aktuelt.

Legemiddelverket mener det ikke er mulig å etablere en pålitelig IKER for analyse 1 der dimetylfumarat brukes før behandling med biologiske legemidler, som kan gi grunnlag for konklusjon.

I analysen Legemiddelverket mener er mest troverdig (analyse 2), der behandling med Skilarence sammenliknes med støttebehandling, og med tilbudt LIS-rabatt (LIS AUP), er merkostnad for Skilarence sammenliknet med BSC ca. [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). Med dagens legemiddelpris (maks AUP) er merkostnaden ca. 55 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at plakkpsoriasis, for pasientpopulasjonen denne metodevurderingen gjelder, er alvorlig, at Skilarence har klinisk relevant effekt og at behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis med Skilarence er kostnadseffektivt sammenliknet med støttebehandling for pasienter som har mistet effekt av eller har kontraindikasjon mot biologiske legemidler, gitt en rabatt tilsvarende tilbudet fra Almirall i LIS-anbudt for 2018, alvorlighetsgraden samt usikkerheten i analysene.

Budsjettkonsekvenser

Almirall har gitt en rabattert pris for Skilarence i forbindelse med LIS- anbudet for 2018. Når denne prisen legges til grunn i budsjettberegningene vil budsjettkonsekvensene utgjøre ca. [REDACTED] NOK i år fem. Dersom maksimal AUP legges til grunn vil budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Skilarence ved behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis være om lag 3,4 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete og bør ses i sammenheng med dagens konkurrerende behandlinger.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Skilarence (dimetylfumarat). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Skilarence i henhold til bestilling [ID2016_051](#): «Dimetylfumarat (LAS – 41008) – Indikasjon II - Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis» og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Almirall.

Pasientgrunnlag i Norge

Voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis som ikke har respondert på, eller har en kontraindikasjon eller er intolerante overfor annen systemisk behandling, inkludert ciklosporin, metotreksat eller psoralen og ultrafiolett-A-lys. Om lag 11 000 psoriasispatienter hvert år får behandling med enten lokal, topikal behandling, lysbehandling, konvensjonell systemisk behandling og/eller behandling med biologiske legemidler. Av disse får om lag 200 pasienter støttebehandling (BSC) hvert år.

Alvorlighet og prognosetap

Psoriasis har et kronisk residiverende forløp med spontane bedringer og forverringer. Varig remisjon er uvanlig. Graden av involvering varierer fra begrenset, lokalisert sykdom til involvering av størsteparten av hudoverflaten. For mange pasienter kan psoriasis medføre betydelig redusert livskvalitet.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at moderat til alvorlig plakkpsoriasis for den populasjonen som får BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 3 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det benyttes i første rekke lokalbehandling med oppbløtende fuktighetskremer og skjellfjerning med salisylsyre. For å dempe inflammasjon brukes topikale kortikosteroider og vitamin D-analoger. Lysbehandling er vanligvis neste steg. Systemisk behandling (metotreksat, acitretin eller ciklosporin) vurderes ved dårlig effekt av lokalbehandling og ved kraftig, utbredt psoriasis. Biologiske betennelsesdempende legemidler er godkjent til behandling av voksne med moderat til alvorlig psoriasis som ikke har respondert på annen systemisk behandling.

For pasientgruppen som hverken kan bruke småmolekylære sykdomsmodifiserende behandlinger (DMARDS) eller biologiske legemidler finnes per i dag ingen annen aktiv behandling og dimetylfumarat er et nytt behandlingsalternativ for disse pasientene.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på to kilder; en randomisert fase III-studie (BRIDGE) og en nettverksmetaanalyse (NMA). BRIDGE-studien inkluderte 671 pasienter som fikk behandling med enten Skilarence, Fumaderm (et kombinasjonspreparat med samme innhold av dimetylfumarat plus tre monoetylfumaratsalter, markedsført i Tyskland) eller placebo. Behandling med Skilarence viste bedre effekt på PASI 75 respons i uke 16 og PGA skår ved samme tidspunkt enn komparatorerne (Fumaderm og placebo).

NMA-analysen inkluderte 40 randomiserte biologiske studier. Resultatene fra analysen viste at Skilarence var bedre/mer effektiv enn placebo, men med lavere sannsynlighet for PASI respons og dermed mindre effektiv sammenliknet med de biologiske behandlingsalternativene som var inkludert i analysen (adalimumab, etanercept, infliksimab, sekukinumab og ustekinumab).

Legemiddelverket har ikke kritisk vurdert NMA ettersom vi mener at analysen som bruker effektestimaterne fra NMA ikke kan benyttes til å etablere en pålitelig IKER som kan gi grunnlag for konklusjon.

Sikkerhet

Det vanligste bivirkningene forbundet med Skilarence i BRIDGE-studien var gastro-intestinale sykdommer (diaré, magesmerter, kvalme), rødme/flushing, lymfopeni og leukopeni, oppkast, dyspepsi, forstoppelse, ubehag i magen, flatulens, nedsatt appetitt, hodepine, parestesi, erytem, følelse av svie i huden, kløe, tretthet, varmfølelse, asteni, økte leverenzymmer, eosinofili og leukocytose.

Andelen pasienter som diskontinuerte behandling på grunn av bivirkninger var henholdsvis 23 % i Skilarence-armen, 24 % i Fumamderm-armen og 4 % i placebo-armen.

Kostnadseffektivitet

Almirall har sendt inn to analyser. Analyse 1 gjelder behandling av pasienter før behandling med biologiske legemidler blir igangsatt, og analyse 2 gjelder for pasienter som får støttebehandling (BSC) fordi de ikke har tilfredsstillende respons på eller er intolerante mot behandling med biologiske legemidler eller hvor slik behandling ikke er aktuelt.

Legemiddelverket mener det ikke er mulig å etablere en pålitelig IKER for analyse 1, der dimetylfumarat brukes før behandling med biologiske legemidler, som kan gi grunnlag for konklusjon.

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse 2 og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til Almirall, bortsett fra følgende: tidshorizonten (endret fra 10 år til livstid), basis nyttevekt brukt i induksjonsfasen (endret til å være lik for alle som starter behandling i de forskjellige intervallene), kostnader forbundet med ikke-respondere i BSC er utelatt, diskontinueringsraten pga. bivirkninger er endret til 23 % (basert på BRIDGE-studien), legemiddelsvinn er inkludert og diskonteringsraten er korrigert for 2-ukers sykluser.

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av dimetylfumarat står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter analyse 2) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra hovedanalysen basert på maks AUP

	Dimetylfumarat	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	534 687	527 473	7 214
Totale QALYs	14,12	13,99	0,13
Merkostnad per vunnet QALY (IKER)	54 946		

Tabell 2: Resultater fra hovedanalysen basert på tilbudt rabatt i forbindelse med LIS-anbud for 2018

	Dimetylfumarat	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	██████████	527 473	██████████
Totale QALYs	14,12	13,99	0,13
Merkostnad per vunnet QALY (IKER)	██████████		

Merkostnad for dimetylfumarat sammenliknet med BSC ved å bruke legemiddelets maksimal AUP er: 55 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Ved den tilbudte rabatten i forbindelse med LIS-anbud for 2018 (LIS-AUP) er merkostnad for dimetylfumarat sammenliknet med BSC ca. ██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Almiralls base case analyse (analyse 2) avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 3: Resultater fra firmaets analyse

	Virkestoff	komparator	Differanse
Totale kostnader	250 858	244 754	6 104
Totale QALYs	6,48	6,38	0,100
Merkostnad per vunnet QALY	60 957		

Budsjettkonsekvenser

Almirall har gitt en rabattert pris for Skilarence i forbindelse med LIS- anbudet for 2018. Når denne prisen legges til grunn i budsjettberegningene vil budsjettkonsekvensene utgjøre ca. ██████████ NOK i år fem. Dersom maksimal AUP legges til grunn vil budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Skilarence ved behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis være om lag 3,4 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete og bør ses i sammenheng med dagens konkurrerende behandlinger.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at det ikke er mulig å etablere en pålitelig IKER for analyse 1 (bruk av dimetylfumarat før oppstart med biologiske legemidler), og har derfor ikke gjort en egen analyse for denne pasientpopulasjonen.

Når det gjelder analyse 2 (dimetylfumarat sammenliknet mot BSC) har Legemiddelverket justert på flere forutsetninger og måten de er modellert på i analysen. De viktigste endringene er diskontinueringsraten, perspektivet, legemiddelsvinn, modelleringen av diskontering og basis-nyttevekt samt kostnadene forbundet med ikke-respondere.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår (analyse 2) ligger sannsynligvis innenfor det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING	13
1.2 PLAKKPSORIASIS [1, 2].....	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.4 BEHANDLING AV PLAKKPSORIASIS	15
1.4.1 <i>Behandling med dimetylfumarat [5]</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	16
1.4.3 <i>Komparator</i>	18
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	19
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	19
3 PICO.....	25
3.1 PASIENTPOPULASJON	25
3.2 INTERVENSJON	27
3.3 KOMPARATOR	28
3.4 UTFALLSMÅL	29
3.4.1 <i>Effekt</i>	29
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	30
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	31
4 ØKONOMISK ANALYSE	33
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	33
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	35
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i>	36

4.2	RESULTATER.....	38
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	38
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	38
4.2.3	<i>Kostnadseffektivitet</i>	39
4.2.4	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	39
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	40
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	41
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	41
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	42
5.3	BUDSJETTVIRKNING	42
6	KONKLUSJON.....	43
	REFERANSER.....	45
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	47
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	51
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	54

LOGG

Bestilling:	ID-nr 2016_051: Dimetylfumarat (LAS-41008) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Almirall
Preparat:	Skilarence
Virkestoff:	Dimetylfumarat
Indikasjon:	Skilarence er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling.
ATC-nr:	D05BX
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	07-06-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	13-10-2017
Klinikere kontaktet for første gang	23-08-2017
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	19-12-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	14-06-2017, 23-08-2017, 05-09-2017 (telefonkonferanse)
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	19-07-2017, 13-10-2017
Rapport ferdigstilt:	08-01-2018
Saksbehandlingstid:	185 dager hvorav 86 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra Almirall, dvs. totalt 99 dagers saksbehandlingstid.
Saksutredere:	David Mwaura Elin Bjørnhaug Mathyn Vervaart
Kliniske eksperter:	Nils Jørgen Mørk Ragnhild Telnes
<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

APT	Absolutt prognosetap
BSA	Body surface area (kroppsoverflate)
BSC	Best supportive care (støttebehandling)
CUA	Cost utility analysis (kostnadsnytteanalyse)
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMF	Dimetylfumarat
FAE	Fumarsyreestere
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
LAS41008	Dimetylfumarat
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Nettverksmetaanalyse
OR	Odds ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index (Psoriasisområde- og alvorlighetsgradsindeks)
PGA	Physician's Global Assessment
PRO	Pasientrapporterte utfallsmål
PUVA	Psoralen og ultrafiolett A lys (UVA)
QALY	Quality adjusted life years (kvalitetsjusterte leveår)
RCT	Randomiserte kliniske studier
TEAE	Treatment-emergent adverse events (bivirkninger)
UVB	Ultrafiolett B lys

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Metodevurderingen belyser alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet for behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis med dimetylfumarat. Den innsendte dokumentasjonen fra Almirall gjelder for to pasientpopulasjoner. Den ene gjelder behandling av pasienter før behandling med biologiske legemidler blir igangsatt (omtales videre som analyse 1) og den andre gjelder for pasienter som får støttebehandling (BSC) fordi de ikke har tilfredsstillende respons på eller er intolerante mot behandling med biologiske legemidler eller hvor slik behandling ikke er aktuelt f.eks. pga. kontraindikasjoner (omtales videre som analyse 2). Kostnadseffektiviteten av dimetylfumarat i de to analysene er undersøkt gjennom en kostnad-per-QALY analyse (CUA).

1.2 PLAKKPSORIASIS [1, 2]

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom som forekommer hos ca. 2 % av befolkningen. Karakteristisk er rødt, velavgrensede utslett med skjellende skorper på strekksiden av ekstremiteter (albuer, knær), på rygg og i hodebunn, men utslett kan forekomme overalt på huden, inkludert negler, ører, håndflater, fotsåler og kjønnsorganer. Mange opplever også kløe. Psoriasis på hender mangler ofte skjelling og har et mer eksemliknende bilde.

Kronisk plakkpsoriasis er den vanligste formen, og utgjør mellom 75-90 % av tilfellene. Ved psoriasis er celledelingen hos keratinocytene 10-20 ganger raskere enn i normal hud, og cellemodningen er forstyrret. Psoriasiselementene inneholder store mengder aktiverte T-lymfocytter, og sentralt i sykdomsutviklingen er økt produksjon av betennelsesfremmende signalstoffer (cytokiner). Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men ytre faktorer som halsinfeksjon med betahemolytiske streptokokker eller legemidler (betareseptorantagonister, litium og klorokin) kan utløse sykdommen. Psoriasis forverres ofte i perioder med store psykiske påkjenninger og stress.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Psoriasis har et kronisk residiverende forløp med spontane bedringer og forverringer. Varig remisjon er uvanlig. Graden av utbredelse varierer fra begrenset, lokalisert sykdom til involvering av størsteparten av hudoverflaten. Det er ikke kjent hvorfor noen får utbredt sykdom mens andre får milde former. Psoriasis kan oppleves som veldig stigmatiserende, men de færreste blir så hardt angrepet at det går ut over deres arbeidsevne eller muligheter til å fungere i det daglige. Leddsymptomer og alvorlig hånd- og fotpsoriasis kan påvirke arbeidsevnen. Depresjon, angst, seksuell dysfunksjon, lav selvfølelse og selvmordstanker kan komme som en reaksjon på sykdommen, selv hos pasienter med mindre, alvorlig sykdom. Psoriasis kan i høy grad redusere livskvaliteten hos disse pasientene. Ved svært utbredt og inflammatorisk aktiv psoriasis sees økt risiko for hjerte- og karsykdom, metabolsk syndrom og inflammatorisk tarmsykdom. Det antas likevel at psoriasis ikke påvirker dødelighet.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad for pasientgruppen hvor dagens behandling er definert som BSC, tilsier et absolutt prognosetap på 2,7 QALY. Relativt prognosetap er også beregnet og kan finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger. Gjennomsnittsalder for pasientpopulasjonen benyttet i modellen er 50 år. Dette er basert på data fra Reich et al. 2009 [3]. Legemiddelverket har endret gjennomsnittsalderen til 44 år, i samsvar med data fra BRIDGE-studien. Dette gir ingen utslag i APT og bare en liten endring i RPT (se appendiks 1).

Beregning av alvorlighetsgrad i en tidligere metodevurdering for pasienter med psoriasis (apremilast) [4], tilsa et absolutt prognosetap (APT) på ca. 5 QALY. Forskjellen i APT mellom disse to metodevurderingene kan forklares med valg av ulike modeller og forutsetninger i modelleringene (f.eks. tidshorisont, effektdokumentasjon for dagens behandling, etc.).

1.4 BEHANDLING AV PLAKKPSORIASIS

1.4.1 Behandling med dimetylfumarat [5]

- **Indikasjon**
Dimetylfumarat er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling.
- **Virkningsmekanisme**
De antiinflammatoriske og immunmodulerende effektene av dimetylfumarat og dets metabolitt monometylfumarat er ikke fullt ut klarlagt, men antas hovedsakelig å være grunnet interaksjon med intracellulært redusert glutation i celler som er direkte involvert i patogenesen ved psoriasis. Denne interaksjonen med glutation fører til hemming av translokasjon inn i kjernen, og den transkripsjonelle aktiviteten til nukleær faktor kappa-lettkjede-enhancer av aktiverte B-celler (NF- κ B). Den primære aktiviteten av dimetylfumarat og monometylfumarat anses å være immunmodulerende, noe som resulterer i en endring av T-hjelperceller (Th) (fra Th1- og Th17-profil til en Th2-fenotype). Inflammatorisk cytokinproduksjon reduseres ved induksjon av proapoptotiske hendelser, hemming av keratinocyt-proliferasjon, redusert uttrykk av adhesjonsmolekyler og redusert inflammatorisk infiltrat i psoriasisplakk.
- **Dosering**
Legemidlet administreres peroralt. For å bedre toleransen anbefales det å begynne behandlingen med en lav startdose med gradvis økning. I den første uken skal dimetylfumarat 30 mg tas én gang daglig. I den andre uken skal dimetylfumarat 30 mg tas to ganger daglig. I den tredje uken skal dimetylfumarat 30 mg tas tre ganger daglig. Fra den fjerde uken skal behandlingen endres til bare én dimetylfumarat 120 mg tablett om kvelden. Denne dosen økes deretter med én dimetylfumarat 120 mg tablett per uke på ulike tider av døgnet i de neste 5 ukene. Maksimal tillatt daglig dose er 720 mg (3 x 2 tabletter dimetylfumarat 120 mg). Hvis behandlingseffekt observeres før maksimaldosen er nådd, er det ikke nødvendig med ytterligere økning av dosen. Etter at en klinisk relevant forbedring av hudlesjoner er oppnådd, skal det vurderes en gradvis reduksjon av den daglige dosen av dimetylfumarat til vedlikeholdsdosen som kreves hos den enkelte person.
- **Bivirkninger**
Svært vanlige bivirkninger (forekommer hos $\geq 1/10$) forbundet med dimetylfumarat er gastro-intestinale sykdommer (diaré, magesmerter, kvalme), rødme/flushing, lymfopeni og leukopeni. Vanlig forekommende bivirkninger (forekommer hos $\geq 1/100$ til $< 1/10$) er oppkast, dyspepsi, forstoppelse, ubehag i magen, flatulens, nedsatt appetitt, hodepine, parestesi, erytem, følelse av svie i huden, kløe, tretthet, varmfølelse, asteni, økte leverenzymmer, eosinofili og leukocytose. Tilfeller av opportunistiske infeksjoner, spesielt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt rapportert med andre dimetylfumaratholdige legemidler.

For utfyllende informasjon om dimetylfumarat henvises det til SPC [5].

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er ikke utarbeidet generelle nasjonale faglige retningslinjer for behandling av psoriasis. De tidligere nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF-alfa-hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi ble sist revidert av Helsedirektoratet i 2009, men disse er ikke lenger publisert. Det finnes europeiske retningslinjer og en europeisk konsensusrapport som definerer behandlingsmål for moderat og alvorlig psoriasis og her oppgis definisjoner av alvorlighetsgrad for psoriasis [6, 7]. Legemiddelverket antar at det er disse europeiske retningslinjene som brukes i norsk klinisk praksis.

Mild psoriasis: BSA (Body Surface Area¹) ≤ 10 og PASI (Psoriasis Area and Severity Index²) score ≤ 10 og DLQI (Dermatology Life Quality Index) ≤ 10

For mild psoriasis anbefales i første rekke lokalbehandling (oppbløtende fuktighetskremer, skjellfjerning med salisylsyre, topikale kortikosteroider [gruppe III-IV], vitamin D-analoger, tjære og ditranol). Lokalbehandling er tilstrekkelig for de fleste. Grensene mellom mild og moderat til alvorlig er noe flytende, og både metotreksat og acitretin brukes også ved PASI under 10. Psoriasis har mange kliniske bilder, og terapien må derfor individualiseres basert på alvorlighetsgrad og lokalisasjon av plakk, komorbiditeter, pasientpreferanser, effekt og vurdering av individuell respons. For eksempel kan affeksjon av spesielle hudområder som hånd/fot og genitalia innebære at behandling som nevnes under moderat til alvorlig psoriasis i punktet under, blir tatt i bruk.

Moderat til alvorlig psoriasis: BSA > 10 eller PASI score > 10 og DLQI > 10

Det anbefales å benytte lysbehandling (UVB, PUVA, grensestråler), systemisk behandling med konvensjonelle systemiske legemidler (metotreksat, acitretin, ciklosporin) og biologiske betennelsesdempende legemidler (adalimumab, etanercept, infliksimab, sekukinumab og ustekinumab). Biologiske betennelsesdempende legemidler er godkjent til behandling av voksne med moderat til alvorlig psoriasis som ikke har respondert på annen systemisk behandling.

Behandlingen av plakkpsoriasis innebærer dynamiske behandlingssekvenser, og det er ingen fast behandlingssekvens som er gjeldende for alle pasienter.

Legemiddelverket har vært i kontakt med norske kliniske eksperter som mener at det per i dag er få alternativer for pasienter som ikke responderer på biologisk behandling, som ikke fyller kriteriene for slik behandling eller har kontraindikasjoner mot bruk av biologisk behandling. Kliniske eksperter anser dimetylfumarat for å være et alternativ for disse pasientene. I dag får noen av disse pasientene behandling med et ikke-markedsført preparat (Fumaderm) etter søknad om individuell stønad til Helfo. Apremilast, som også er et alternativ for disse pasientene, har tidligere blitt metodevurdert, men er ikke tatt i bruk i Norge.

Videre mener kliniske eksperter at dimetylfumarat kan være aktuell som behandling *før* biologisk behandling, dvs. i tillegg til behandling med metotreksat og acitretin. Dette baseres til dels på muligheten

¹ BSA: utbredelse av psoriasis i prosent av kroppsoverflaten.

² PASI: PASI 50, 75 eller 90 innebærer minimum 50 %, 75 % eller 90 % reduksjon i PASI score etter behandling.

for opptrapping/nedtrapping av doseringen samt at dimetylfumarat kan være et alternativ som utsetter behandlingsstart med biologiske legemidler.

Legemiddelverkets vurdering

Dimetylfumarat er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling. Markedsføringstillatelsen spesifiserer ikke kriteriene for moderat til alvorlig psoriasis, men dokumentasjonsgrunnlaget innsendt av Almirall baserer seg på en studie der de fleste pasientene hadde moderat psoriasis basert på PASI-score (gjennomsnittlig PASI-score ved baseline på ca. 16) og 60 % av pasientene ble scoret som moderat på Physician's Global Assessment (PGA) ved baseline. I tillegg hadde flertallet av pasientene rapportert en «svært høy» eller «ekstremt høy» påvirkning av psoriasis på sitt liv (gjennomsnittlig DLQI-score på 11,5). Studien som ligger til grunn for godkjenningen av dimetylfumarat er placebo- og aktivkontrollert mot Fumaderm (et kombinasjonspreparat med samme innhold av dimetylfumarat pluss tre monoetylfumaratsalter). Det er foreløpig ikke gjennomført direkte sammenliknende studier av dimetylfumarat mot annen aktiv, konvensjonell systemisk behandling eller mot biologiske betennelsesdempende legemidler.

Plassering av dimetylfumarat i behandlingsforløpet ved psoriasis er foreløpig noe uavklart. I henhold til den godkjente indikasjonen, kan dimetylfumarat havne på tilsvarende plass i behandlingsforløpet som konvensjonelle systemiske legemidler (e.g. metotreksat, acitretin), på linje med biologiske legemidler eller som alternativ til BSC etter bruk av, eller ved kontraindikasjon mot, biologiske legemidler.

Kliniske eksperter vurderer imidlertid at dimetylfumarat i hovedsak vil bli brukt hos pasienter som ikke responderer på biologisk behandling, har kontraindikasjoner mot bruk av biologisk behandling (f.eks. tidligere malignitet, demyeliniserende lidelse eller økt risiko for slik lidelse), og er et behandlingsalternativ der annen behandling er utprøvd eller kontraindisert. Klinikere vurderte også at dimetylfumarat kan være aktuelt å gi før biologisk behandling for pasienter som ikke fyller kriteriene for behandling med biologiske legemidler. Kostnadseffektiviteten av dimetylfumarat mot konvensjonelle systemiske legemidler (e.g. metotreksat, acitretin) er ikke dokumentert, og derfor ikke videre vurdert i denne metodevurderingen (se kap. 3.1).

Pasientenes ev. preferanser for legemiddelform (tablett framfor injeksjon/infusjon) og frykt for potensielle bivirkninger av biologiske legemidler vil også kunne påvirke behandlingsvalget. Erfaringer fra kliniske eksperter er at slike forhold helt unntaksvis er årsak til at pasienter velger å ikke starte behandling med biologiske legemidler.

Ut i fra godkjent bruksområde og innspill fra kliniske eksperter vurderer Legemiddelverket at dimetylfumarat er mest aktuell til følgende pasienter med plakkpsoriasis:

- Pasienter som har kontraindikasjoner, er intolerante eller ikke har respons på konvensjonell systemisk behandling;
- Pasienter som er behandlet med biologiske legemidler og som ikke har respons på eller er intolerante mot disse, eller har kontraindikasjon mot biologiske legemidler;
- Pasienter som det ikke er aktuelt å behandle med biologiske legemidler (f.eks. ikke oppfyller kriteriene for behandling med biologiske legemidler mht. PASI og DLQI);

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for pasientene nevnt under første kulepunkt vil være biologiske legemidler (analyse 1). Per dags dato er det infliksimab som er førstevalg blant de biologiske legemidlene. Dette er basert på LIS-anbud. Imidlertid vil også de andre biologiske legemidlene (adalimumab, etanercept, sekukinumab, ustekinumab) kunne bli benyttet i en etterfølgende sekvensiell behandlingsalgoritme ut fra individuelle vurderinger.

For pasientene nevnt under andre og tredje kulepunkt vil BSC være relevant komparator (analyse 2). Apremilast (Otezla) er også et alternativ for denne pasientpopulasjonen. Apremilast har tidligere blitt metodevurdert, men er ikke tatt i bruk og anses per dags dato ikke som relevant for denne metodevurderingen.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Dimetylfumarat fikk markedsføringstillatelse (MT) i Norge 23. juni 2017 til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling. Studien som ligger til grunn for MT i EU er en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, trearmet, fase III studie («BRIDGE») [8]. EMA har vurdert metodisk kvalitet (intern validitet) av studien og at dimetylfumarat gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk til pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

I metodevurderingen vurderes det om resultatene fra den internasjonale kliniske studien er overførbart til norsk klinisk praksis (ekstern validitet). Dette gjelder vurderinger av om studiepopulasjonen er representativ for aktuelle norske pasienter, og om valg av komparator i studien (den alternative behandlingen) og gitt dosering gjenspeiler norsk klinisk praksis.

Den pivotale studien for dimetylfumarat til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling er BRIDGE. Effektdata fra denne studien inngår i den helseøkonomiske analysen som sammenlikner dimetylfumarat med BSC (analyse 2).

Almirall har i tillegg utført indirekte sammenlikninger av dimetylfumarat mot biologiske legemidler ved hjelp av en upublisert nettverksmetaanalyse (NMA). Analysen er basert på 40 randomiserte kliniske studier funnet ved systematisk litteratursøk etter studier med dimetylfumarat og ulike biologiske legemidler (adalimumab, etanercept, infliksimab, sekukinumab og ustekinumab). Ingen av RCTene i NMAen inkluderte direkte sammenlikning av dimetylfumarat mot biologiske legemidler. Effektdata fra NMA inngår i den helseøkonomiske analysen som sammenlikner dimetylfumarat med biologiske legemidler (analyse 1).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen:

Tabell 4: Oversikt over BRIDGE-studien

	BRIDGE
Design	Fase III Dobbelblindet Randomisert 3-armet (non-inferioritet vs. Fumaderm, superioritet vs. placebo) Multisenter Multinasjonal
Pasientpopulasjon	Pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis (sykdomsvarighet ≥ 12 måneder). Moderat til alvorlig plakkpsoriasis definert som PASI > 10, BSA > 10 % og PGA ≥ 3 (i.e. moderat eller høyere på en skala fra 0-5). Tidligere behandlede pasienter gjennomgikk en utvaskingsperiode forut for inklusjon i studien (ulik varighet ³ avhengig av type tidligere behandling). Alder ≥ 18 år Ekskludert: bruk av lokal/topikal eller annen systemisk behandling utenom studielegemidlene underveis i studien, herunder også lysbehandling og biologiske legemidler. Pasienter som tidligere hadde avsluttet behandling med fumarsyreestere (FAE) pga. manglende effekt eller bivirkninger. Pasienter med lave nivåer av leukocytter og/eller lymfocytter.
Intervensjon	Dimetylfumarat (DMF; Skilarence); startdose 30 mg DMF daglig, opptittrert til maks daglig dose DMF på 720 mg, avhengig av individuell respons N = 267
Komparator	Fumaderm; startdose 30 mg DMF daglig, opptittrert til maks daglig dose DMF på 720 mg, avhengig av individuell respons N= 273
Komparator	Placebo N=131
Primære utfallsmål	Andel pasienter som oppnår ≥ 75 % forbedring målt vha PASI-skalaen (PASI 75) og andel pasienter som oppnår scoren 0 eller 1 («tilhelet» eller «nesten tilhelet») i PGA, begge ved uke 16 etter behandlingsstart (ko-primære endepunkt).
Utvalgte sekundære utfallsmål	PASI 75 ved uke 3 og 8 PASI 50 og PASI 90 ved uke 16 PGA-score 0-1 ved uke 3 og 8 BSA ved uke 3, 8 og 16 Livskvalitet målt vha DLQI ved baseline, uke 16 og 2 måneders oppfølging Tilbakefall med forverrelse («rebound») i forhold til baseline (PASI ≥ 125 %) ved 2 måneders oppfølging Sikkerhet og tolerabilitet

I studien ble totalt 671 pasienter randomisert 2:2:1 til behandling med enten dimetylfumarat (Skilarence), Fumaderm (et kombinasjonspreparat med samme innhold av dimetylfumarat pluss tre monoetylfumaratsalter, markedsført i Tyskland) eller til placebo [8].

Behandlingstiden i studien strakte seg over 16 uker og behandlingen ble opptittrert over de første 9 ukene i studien, med placebo eller opp til maksimal daglig dose på 720 mg dimetylfumarat i intervensjons- og aktiv komparator-armen, avhengig av individuell klinisk respons. Etter uke 4 kunne dosen ev. nedjusteres til den sist tolererte dosen i tilfelle intoleranse hos den enkelte pasient.

Behandlingsfasen i studien (16 uker) ble etterfulgt av en oppfølgingsfase på 12 måneder uten behandling, hvor man vurderte sikkerhet og tolerabilitet, vedvarende effekt av den gitte behandlingen og ev. tilbakefall med forverrelse av plakkpsoriasis («rebound»).

³ Utvaskingsperiode: 2 uker for topikal behandling; 1 måned for konvensjonell systemisk behandling og lysbehandling; 3 måneder for biologiske legemidler.

Figur 1: Studiedesign BRIDGE

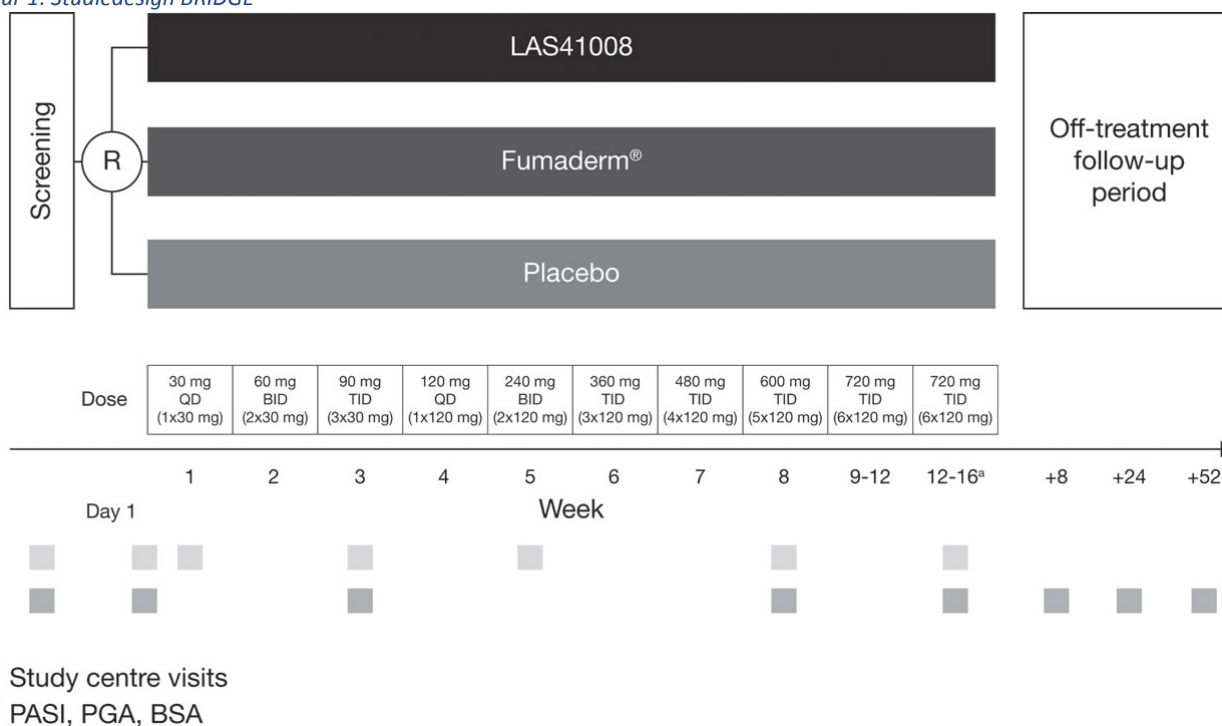


Fig 1. Trial design. BID, twice daily; QD, once daily; R, randomization; TID, three times daily. In the first 3 weeks, 30-mg dimethylfumarate tablets were used, and as the LAS41008 30-mg and Fumaderm® Initial tablets differed in colour and size, a double-dummy technique was used, with each patient also receiving one placebo tablet per tablet of LAS41008 or Fumaderm®. Subsequent up-titration was achieved using indistinguishable 120-mg tablets. ^aTrial-centre visits at weeks 12 and 16; Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Physician's Global Assessment (PGA) and body surface area (BSA) at week 16 only.

Innsendt nettverksmetaanalyse (NMA) [9]

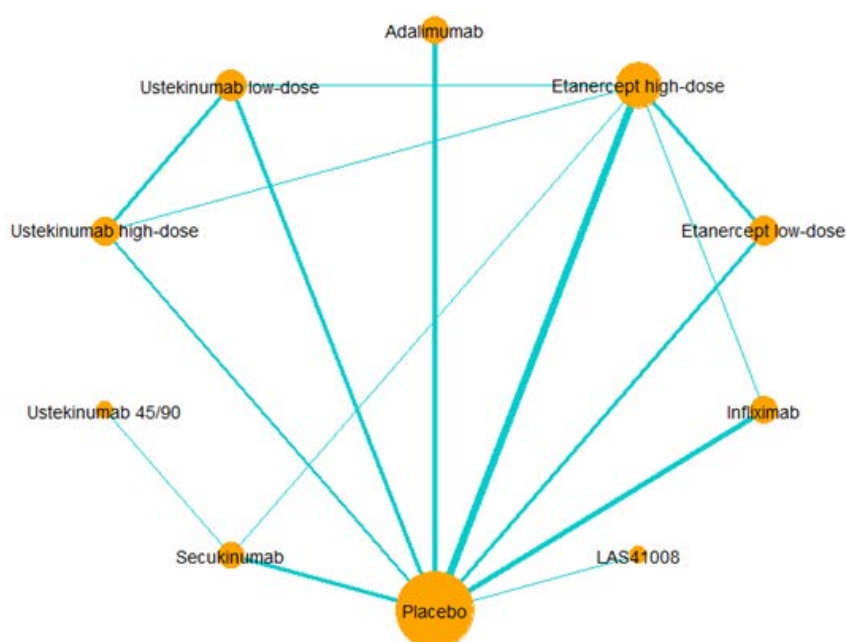
Almirall fikk utarbeidet en NMA i 2016 og studiene som er inkludert i den er basert på et systematisk litteratursøk. Følgende kriterier ble benyttet for å velge ut studiene til NMA:

- Studiedesign: publiserte fulltekstartikler og abstracts for fase II, III og IV randomiserte kliniske studier (RCT) og upubliserte RCT-data for dimetylfumarat (LAS41008)
- Pasientpopulasjon: menn og kvinner ≥ 18 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis
- Intervensjoner: dimetylfumarat (LAS41008), ikke-biologiske legemidler (fumarsyreestere, ciklosporin, metotreksat, acitretin, apremilast og lysbehandling), biologiske legemidler (adalimumab, etanercept, infliximab, sekukinumab og ustekinumab), annen utprøvende behandling og biotilsvarende legemidler
- Komparatorer: legemidlene i punktet over sammenliknet med hverandre eller mot placebo
- Utfallsmålene: Effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet (DLQI)

- Tidspunkt for endepunktregistreringer: 8 uker \pm 2 uker, 16 uker \pm 2 uker, 24 uker \pm 4 uker, og induksjonstid⁴ for biologiske legemidler
- Språk: engelsk og tysk

Totalt 40 RCTer med biologiske legemidler ble inkludert i NMA. Figuren under viser nettverket som NMA baserer seg på.

Figur 2: Studienettverk i NMA



⁴ Induksjonstid – tiden det tar før optimal respons av legemidlet oppnås (angitt som 10 uker for infliximab, 12 uker for etanercept, sekukinumab og ustekinumab, og 16 uker for adalimumab)

Demografiske og baselinekarakteristika for pasientene inkludert i NMA-studiene kan oppsummeres som følger:

Pasientene var i alderen fra 40 til 52 år, og om lag 2/3 av pasientene var menn. I de fleste av studiene var majoriteten av pasientene kauasiere, med unntak av seks studier som utelukkende inkluderte pasienter med asiatisk opphav. PASI-score ved baseline varierte fra 11 til 32 og pasientene hadde en BSA-score på mellom 11 % og 47 % ved baseline. Pasientene hadde videre en DLQI-score ved baseline i området 8,4-15,6. Tidligere bruk av konvensjonell systemisk behandling blant pasientene ble rapportert i 18 av de 40 studiene som ble inkludert, og andelen pasienter med slik tidligere bruk varierte mellom studiene fra 22 % som laveste andel til 72 % som høyeste andel. Tidligere bruk av biologiske legemidler ble rapportert i 21 av de inkluderte studiene.

Ut fra NMA-analysen framgår det at dimetylfumarat er vurdert som bedre/mer effektiv enn placebo, men har lavere sannsynlighet for respons (PASI 50, 75 og 90) og er dermed mindre effektiv enn biologiske behandlingsalternativer inkludert i analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Almirall har brukt data fra NMA i den helseøkonomiske analysen som sammenlikner dimetylfumarat og biologiske legemidler (analyse 1). Legemiddelverket aksepterer ikke den helseøkonomiske modellen som er brukt i denne analysen, se kapittel 4. Vi har derfor ikke funnet det nødvendig å kritisk vurdere relevans og troverdighet av effektresultatene fra innsendt NMA i denne metodevurderingen.

Pågående studier

Vi kjenner til kun én pågående klinisk studie med legemidlet dimetylfumarat («DIMESKIN 1», protokollkode M-41008-41) [10]. Studien gjennomføres i regi av firmaet Almirall. Studien er en åpen, ikke-kontrollert fase IV studie (kun én behandlingsarm) som inkluderer voksne pasienter (kvinner og menn \geq 18 år) med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis (sykdomsvarighet \geq 6 måneder), definert som PASI \geq 10, BSA \geq 10 + PASI \geq 5, eller DLQI \geq 10 + PASI \geq 5, og som ikke har fått tidligere behandling med biologiske legemidler. Pasienter som tidligere er behandlet med lokal/topikal eller annen konvensjonell systemisk behandling, herunder også lysbehandling, gjennomgår en utvaskingsperiode forut for inklusjon i studien (ulik varighet avhengig av type tidligere behandling). Behandling med dimetylfumarat og oppfølging i studien strekker seg over totalt 52 uker. Primært endepunkt er andel pasienter med PASI 75 respons ved uke 24 sammenliknet med baseline. Det er en rekke sekundære endepunkt i studien, f.eks. kartlegging av PASI 50/75/90/100 respons, endringer i BSA, PGA og DLQI, alle ved ulike tidspunkt i studien fram til uke 52. I tillegg skal også sikkerhet (bivirkninger) av behandlingen følges. Det foreligger ikke resultater fra studien på nåværende tidspunkt.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av dimetylfumarat i EU til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling, er BRIDGE-studien. Denne studien var placebo-kontrollert, og ingen annen systemisk behandling for plakkpsoriasis, annet enn dimetylfumarat/placebo, var tillatt under studieperioden.

Legemiddelverket mener randomiseringsprosedyren i studien har vært god og sikret en noenlunde lik fordeling av baselinekarakteristika blant pasientene i de forskjellige behandlingsgruppene. Vi vil imidlertid bemerke en høy drop-out av pasienter underveis i studien (36-37 %), noe som er mye høyere enn det som ligger til grunn ved beregning av pasientantallet for studien (18 %). Dette kan tyde på problemer med opptrapping/nedtrapping av doseringen for dimetylfumarat og mangelfull respons i placebogruppa. Det

kan ikke utelukkes at dette kan gi bias i forhold til effektdata fra studien.

Legemiddelverket vurderer at bruk av PASI-respons som endepunkt i BRIDGE-studien er en styrke ettersom dette endepunktet er validert og mye brukt som effektmål i behandlingen av psoriasis. Det samme gjelder også bruk av PGA for å evaluere klinisk respons.

Det er begrenset langtids effektdata fra studien (total behandlingstid i studien var 16 uker, hvorav 9 ukers opptitrering). Det er også uklart hvor mange pasienter som fortsatt var med i langtidsoppfølgingen etter avsluttet behandling i studien. Dette er klare svakheter ved studien.

Valg av aktiv kontrollarm (Fumaderm) i studien gjør det vanskelig å plassere dimetylfumarat i behandlingsforløpet i forhold til konvensjonell systemisk behandling og i forhold til biologiske legemidler. Effektdata fra NMA inngår i den helseøkonomiske analysen som sammenlikner dimetylfumarat med biologiske legemidler (analyse 1), mens effektdata fra studien inngår i den helseøkonomiske analysen som sammenlikner dimetylfumarat med BSC (analyse 2). Som tidligere nevnt har Legemiddelverket ikke vurdert hverken kvalitet eller resultater fra innsendt NMA.

Legemiddelverket mener det er en svakhet at det ikke finnes direkte sammenlikning mot relevant aktiv kontrollarm (komparator), noe som ville gitt et bedre bilde av den reelle effektstørrelsen.

For ytterligere vurdering av relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kap. 3.

3 PICO⁵

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Det finnes et beslektet preparat markedsført i Tyskland, Fumaderm, som er et kombinasjonspreparat med innhold av dimetylfumarat pluss tre monoetylfumaratsalter. Fumaderm har ikke markedsføringstillatelse i Norge, men det er mulig å forskrive legemidlet via godkjenningstiltak til enkelte pasienter etter søknad om individuell stønad til Helfo. Legemiddelverket har ikke tall på omfanget av forskrivning via denne ordningen, og innplassering av Fumaderm i behandlingsalgoritmen er derfor uklart.

Dimetylfumarat (Skilarence) har nå markedsføringstillatelse med indikasjon for moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med forventer at dimetylfumarat vil brukes enten før oppstart med biologiske legemidler, eller istedenfor BSC hos pasienter som har en kontraindikasjon, er intolerante, som ikke har respondert på biologiske legemidler, eller som ikke oppfyller kriteriene for slik behandling.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Demografiske og baselinekarakteristika vurderes å være balansert mellom behandlingsarmene i BRIDGE-studien. De fleste av pasientene var kaukasiere (99 %) og menn (65 %), og gjennomsnittsalderen var 44 år. De fleste pasientene hadde moderat psoriasis basert på PASI- og PGA-score ved baseline: gjennomsnittlig PASI-score ved baseline var om lag 16 og ca. 60 % av pasientene ble scoret som moderat på PGA, mens ca. 35 % av pasientene ble scoret som moderat til alvorlig på PGA og ca. 4 % av pasientene ble scoret som alvorlig på PGA. Pasientene hadde en gjennomsnittlig BSA score på ca. 22 % ved baseline.

Andelen pasienter som avsluttet behandlingen i studien før tiden var noe høyere blant pasientene behandlet med dimetylfumarat (37 %) sammenliknet med pasientene som fikk placebo (29 %). Årsak til prematur avslutning av behandling var hovedsakelig pga. bivirkninger blant pasienter behandlet med dimetylfumarat (23 %) og pga. mangelfull effekt blant pasientene som fikk placebo (15 %).

Tabellen under gir en oppsummering av pasientkarakteristika i to av behandlingsarmene i BRIDGE-studien, hhv. dimetylfumarat- og placebo-armen.

Tabell 5: Pasientkarakteristika BRIDGE-studien

	Dimetylfumarat (n=279)	Placebo (n=283)
Alder (gjennomsnitt)	44	44
Andel menn	62,4 %	67,9 %
PASI-score, baseline (gjennomsnitt)	16,3	16,2
PGA-gruppe		

⁵ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Moderat	60,7 %	60,3 %
Moderat-alvorlig	34,8 %	37,4 %
Alvorlig	4,5 %	2,3 %
BSA involvering, baseline (gjennomsnitt)	21,9 %	21,9 %
Tidligere systemisk behandling		
Metotreksat	7,2 %	10,2 %
Ciklosporin	4,3 %	5,8 %
Fumaderm	3,2 %	2,9 %
Acitretin	2,9 %	6,6 %
Apremilast	0,4 %	0 %
Tidligere biologiske legemidler		
Interleukin-hemmere	2,5 %	2,2 %
TNF-alfa-hemmere	0,4 %	0 %

BRIDGE-studien inkluderte både pasienter som tidligere hadde fått behandling med lysterapi, konvensjonell systemisk behandling og biologiske legemidler samt pasienter som ikke tidligere hadde mottatt noen form for systemisk behandling eller lysterapi. Omtrent 1/3 av pasientene i studien hadde ikke fått noen form for tidligere systemisk behandling eller lysterapi.

Videre baserer studien seg på pasienter som hadde en gjennomsnittlig PASI-score på ca. 16 og en BSA-score > 20 %. I godkjent bruksområde avgrenses behandling til pasienter med alvorlighetsgraden moderat til alvorlig plakkpsoriasis, men det gis ingen definisjon av moderat/alvorlig plakkpsoriasis. I europeiske retningslinjer defineres moderat til alvorlig psoriasis som: BSA > 10 eller PASI score > 10 og DLQL > 10.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I modellen er pasientkarakteristikaene når det gjelder gjennomsnittsalder, vekt og sykdomsvarighet hentet fra en studie av Reich et al. 2009 [3]. Dette avviker en del fra pasientkarakteristika i BRIDGE-studien. Tabellen under viser pasientkarakteristika brukt i modellen.

Tabell 6: Pasientkarakteristika brukt i innsendt modell

	Model Input	Reference
Age (yrs)	50	Kristian Reich et al. JDDG
Female (%)	0,5	Antagelse
Disease duration (yrs)	22	Kristian Reich et al. JDDG
Weight (kg)	77,8	Kristian Reich et al. JDDG

Legemiddelverkets vurdering

Pasientkarakteristika i BRIDGE studien avviker fra det som er brukt i analysen. Almirall har ikke gitt noen god begrunnelse for dette valget for denne pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har derfor valgt å bruke pasientkarakteristika fra BRIDGE-studien i vår hovedanalyse. Allikevel har disse forskjellene ingen avgjørende innvirkning på kostnadseffektivitetsresultatene.

Med utgangspunkt i godkjent bruksområde for dimetylfumarat vil pasienter inkludert i studien kunne sies å være representative for de pasientene som vil behandles med dimetylfumarat i klinisk praksis.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at dimetylfumarat vil bli gitt i henhold til preparatomtalen. Det anbefales å begynne behandlingen med en lav startdose og med gradvis økning for å bedre toleransen. Maksimal tillatt daglig dose er 720 mg (3 x 2 tabletter dimetylfumarat 120 mg).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dosering i BRIDGE-studien gjenspeiler anbefalt dosering i preparatomtalen og vil være veiledende for bruk. Det kan forventes at noen pasienter vil seponere behandling med dimetylfumarat enten på grunn av manglende effekt eller som følge av bivirkninger. I BRIDGE-studien var andelen pasienter som avsluttet behandling med dimetylfumarat før tiden ca. 37 % og av disse avsluttet 23 % pga. bivirkninger. Behandlingsvarigheten i studien var 16 uker, men i klinisk praksis forventes det at pasienter vil bli behandlet lengre, dvs. så lenge de har effekt av behandlingen (dette gjelder hovedsakelig pasienter som får behandling med dimetylfumarat i stedet for BSC).

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Modellen undersøker to pasientpopulasjoner som får behandling for moderat til alvorlig plakkpsoriasis, den ene der dimetylfumarat brukes før behandling med biologiske legemidler (infliksimab), og den andre der dimetylfumarat brukes istedenfor BSC;

- Dimetylfumarat -> Infliksimab – BSC vs. Infliksimab – BSC (analyse 1)
- Dimetylfumarat - BSC vs. BSC (analyse 2)

Effektdata bruk til å modellere de to pasientpopulasjonene er hentet fra NMA (analyse 1) og BRIDGE-studien (analyse 2).

Aktiv behandling i modellen skjer i helsestadium «induksjonsfase» og varer mellom 10-16 uker avhengig av den aktuelle behandling. Behandlingsvarigheten for dimetylfumarat er 16 uker og er basert på BRIDGE-studien.

Årlig diskontinueringsrate på 14 % i behandlingen med dimetylfumarat i modellen er basert på tall fra en studie av Arnold et al. [11]. Diskontinueringsrate pga. bivirkninger i BRIDGE-studien er høyere (23 %), men er ikke benyttet i Almiralls analyse.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at dosering og behandlingsvarighet av dimetylfumarat i modellen er basert på data fra BRIDGE-studien. Dimetylfumarat er ikke tatt i bruk i norsk klinisk praksis og dermed er erfaringen knyttet til dosering og behandlingsvarighet begrenset. Det finnes et beslektet preparat markedsført i Tyskland, Fumaderm, som er et kombinasjonspreparat med innhold av dimetylfumarat pluss tre monoetylfumaratsalter. Fumaderm har ikke markedsføringstillatelse i Norge og

kan dermed ikke være veiledende for norsk klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer allikevel at bruk av dimetylfumarat i den kliniske studien og i den helseøkonomiske modellen gjenspeiler forventet anvendelse i klinisk praksis og er i henhold til godkjent preparatomtale.

Legemiddelverket mener at diskontinueringsraten brukt i modellen ikke er godt nok dokumentert, ettersom den kun er basert på en enkelt studie utført ved et universitetssykehus i Tyskland, uten at det er gjort et systematisk litteratursøk som gir mulighet til å identifisere andre relevante kilder. Videre foretrekker Legemiddelverket data hentet fra de kliniske hovedstudiene der slike finnes. I BRIDGE-studien ble det målt diskontinuering på 23 % i løpet av de 16 ukene med behandling. Legemiddelverket mener at dette kan antas å gjenspeile norsk klinisk praksis i større grad, gitt at effekten målt i BRIDGE-studien antas å henge sammen med diskontinueringsraten i samme studie. Legemiddelverket velger derfor å bruke dette i vår base case.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Som nevnte i avsnittene over, vil komparator i den ene pasientpopulasjonen være infliksimab etterfulgt av ulike sekvenser med biologiske legemidler og til slutt BSC (analyse 1). I den andre pasientpopulasjonen vil komparator være BSC (analyse 2). Det henvises til kap. 1.4 for utfyllende opplysninger rundt valg av komparatorer.

Infliksimab administreres og doseres i henhold til anbefalingene i preparatomtalen [12].

BSC-behandling inkluderer legevisitter og /eller sykehusopphold, ulike tester og lysbehandling.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdata for komparator (infliksimab) er hentet fra NMA. Effektdata for BSC er hentet fra placeboarmen i BRIDGE-studien, mens kostnadsdata for BSC er hentet fra metodevurderingen av apremilast (Otezla) [4].

Komparatorer i BRIDGE-studien er Fumaderm og placebo. Ettersom Fumaderm ikke har markedsførings-tillatelse i Norge (forskrives via godkjenningssfritak og dekkes etter individuell søknad til Helfo) har Legemiddelverket valgt å se bort fra denne som komparator i modellen. Etter samtaler med Almirall ble ny analyse med infliksimab og BSC som hovedkomparatorer sendt inn.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I analyse 1 er det flere aktuelle sekvenser etter behandling med infliksimab (før behandling med BSC). Den innsendte modellen tar ikke hensyn til alle disse sekvensene, noe som gjør det vanskelig å modellere og analysere norsk klinisk praksis. Dette diskuteres videre i kap. 4.

Behandlingsvarighet og dosering med infliksimab og de øvrige biologiske legemidlene brukt i modellen er i henhold til de respektive preparatomtaler.

Legemiddelverkets vurdering

Hovedstudien som er BRIDGE-studien, benyttet både Fumaderm og placebo som komparatorer.

Legemiddelverket mener at mangel på aktiv, relevant kontrollarm i studien vanskeliggjør plasseringen av dimetylfumarat i behandlingsforløpet, både i forhold til konvensjonelle systemiske og biologiske

legemidler. Legemiddelverket godtar likevel plasseringen av dimetylfumarat før biologiske legemidler og som en erstatning for BSC.

Legemiddelverket antar at komparatorer (infliksimab og BSC) brukes i henhold til preparatomtale og data fra kliniske studier og at dette er i samsvar med norsk klinisk praksis.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Valg av endepunkter i BRIDGE-studien og NMA er i samsvar med europeiske retningslinjer for klinisk utprøving av legemidler til behandling av psoriasis, der det anbefales å benytte to endepunkter; en validert, standardisert global score (f. eks PGA) kombinert med PASI [13]. DLQI er en indeks som er etablert for å vurdere helse relatert livskvalitet ved hudsykdommer. Skjemaet er oversatt til norsk og validert hos norske pasienter.

Tabellen under viser en oppsummering av effektdata fra BRIDGE-studien.

Tabell 7: Klinisk respons ved uke 16; BRIDGE-studien

Utfallsmål	Dimetylfumarat (Skilarence) (n=267)	Placebo (n=131)	Fumaderm (n=273)
PASI ⁶ 75	37,5 %	15,3 %	40,3 %
PGA ⁷ score 0 eller 1	33 %	13,0 %	37,4 %
PASI 50	53,6 %	29,0 %	61,9 %
PASI 90	18,4 %	4,6 %	22,3 %
Endring BSA ⁸ (gjennomsnitt)	-13,2	-4,9	-11,3

Resultatene fra BRIDGE-studien viste at dimetylfumarat førte til en statistisk signifikant forbedring ($p < 0,001$) av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, vist som andelen pasienter med PASI 75 respons ved uke 16, samt andelen pasienter som oppnådde scoren 0 eller 1 («tilhelet» eller «nesten tilhelet») i PGA ved samme tidspunkt (ko-primære endepunkt), sammenliknet med placebo. Klinisk bedring målt som PASI 50 respons, PASI 90 respons og endring i BSA ble også vist ved uke 16 (sekundære endepunkt). Det var liten forekomst av tilbakefall⁹ ved 2 måneders oppfølging etter avsluttet behandling blant pasientene behandlet med dimetylfumarat (DMF 1,1 % vs. placebo 9,3 %).

⁶ PASI – PASI 50, 75 eller 90 innebærer minimum 50, 75 eller 90 % reduksjon i PASI-score etter behandling

⁷ PGA- total evaluering gjennomført av lege; 0 = tilhelet («clear»), 1 = nesten tilhelet («almost clear»)

⁸ BSA – utbredelse av psoriasis i prosent av kroppsoverflaten

⁹ Tilbakefall («rebound») – definert som forverring av psoriasis på ≥ 125 % av baseline PASI-verdi

Innsendt modell

Følgende endepunkter er benyttet i modellen: PASI 50, 75 og 90. Disse er hentet både fra NMA i analysen som sammenlikner dimetylfumarat med biologiske legemidler (analyse 1), og fra BRIDGE-studien i analysen som sammenlikner dimetylfumarat med BSC (analyse 2).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har vurdert Almiralls upubliserte NMA, som indirekte sammenliknet dimetylfumarat med adalimumab, etanercept, infliximab, sekukinumab og ustekinumab. Resultatene viste at dimetylfumarat hadde bedre effekt enn placebo, men hadde lavest effekt sammenliknet mot de biologiske komparatorene.

Som diskutert i kap. 2.1 og kap. 4.2.2 har Legemiddelverket valgt å ikke kritisk vurdere kvalitet og resultater fra NMA siden Legemiddelverket ikke aksepterer den helseøkonomiske modellen som bruker disse dataene.

Legemiddelverket har også vurdert resultatene fra BRIDGE-studien, som viste at 37,5 % av pasientene som fikk dimetylfumarat oppnådde PASI 75-respons vs. 15,3 % av pasientene som fikk placebo ($p < 0,001$). I tillegg oppnådde 33 % av pasientene behandlet med dimetylfumarat en PGA-skår på mellom 0 og 1 vs. 13 % i placebogruppa. Legemiddelverket mener at kvaliteten av BRIDGE-studien er tilfredsstillende god og at utfallsmålene som er benyttet er validerte og relevant for norsk klinisk praksis. Det er imidlertid en svakhet ved studien at den ikke er en ren ITT-studie, ettersom et antall pasienter (33 pasienter) som var randomisert i studien ikke ble inkludert i de videre analyser. Informasjon om langtidsoppfølgingen av pasientene behandlet i studien er noe uklar. Dette kan introdusere usikkerhet rundt diskontinueringsrate og ekstrapolering av langtidseffekt modellert i analysen. Legemiddelverket har gjort noen endringer for å korrigere for dette i vår base case (se kap. 4.2.2).

Som tidligere nevnt, har Fumaderm ikke markedsføringstillatelse i Norge og av den grunn vil det ikke være relevant som behandlingsalternativ per dags dato. Legemiddelverket har derfor valgt å ikke vurdere effekten av Fumaderm fra BRIDGE-studien.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkninger (Treatment–Emergent Adverse Events, TEAE) ble rapportert hos 83,9 % av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat og 59,9 % av pasientene som fikk placebo. De fleste bivirkninger ble vurdert som milde i intensitet (66,7 % DMF og 52,6 % placebo). De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasientene behandlet med dimetylfumarat (62,7 %) var gastrointestinale forstyrrelser (diaré, magesmerter, kvalme, oppkast og luftansamlig/flatulens). Også rødme/flushing ble hyppig rapportert i denne behandlingsgruppa (18,3 %, vs. 1,5 % i placebo-gruppa). Lymfopeni ble rapportert hos 28 pasienter (10,0 %) behandlet med dimetylfumarat, og i 3 av disse pasientene (1,1 %) ble den vurdert som alvorlig ($< 0,5 \times 10^9$ celler/l). Proteinuri ble rapportert hos 4 pasienter (1,4 %) behandlet med dimetylfumarat. Se avsnitt 1.4.1 for ytterligere informasjon.

Det ble rapportert 23 alvorlige TEAE i 22 pasienter, men kun 4 av disse alvorlige TEAE ble vurdert å ha sammenheng med selve behandlingen (gjaldt tre pasienter, alle behandlet med Fumaderm).

Innsendt modell

Bivirkninger er ikke eksplisitt modellert i den innsendte modellen. Almirall argumenterer med at dette er i henhold til tidligere innsendt metodevurdering til NICE.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at bivirkninger burde vært modellert eksplisitt siden behandling med dimetylfumarat er forbundet med hyppig forekomst av bivirkninger. Dette kan gi utslag både i redusert livskvalitet for pasientene og på kostnader knyttet til oppfølging og behandling av disse bivirkningene. Imidlertid er de fleste av de observerte bivirkningene i BRIDGE-studien milde i intensitet. Dette gjør det mindre relevant å ta med i analysen. Derfor aksepterer Legemiddelverket likevel at bivirkninger ikke inkluderes i modellen. Dette er også i samsvar med tidligere metodevurderinger ved psoriasisbehandling [4].

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon og innsendt modell

Helserelatert livskvalitet brukt i analysen er hentet fra to eksterne kilder. Baseline nytte er hentet fra en studie av Revicki et al. fra 2008 [14]. Nytt i etterfølgende perioder modellert i analysen er hentet fra en systematisk oversikt som sammenliknet behandling med etanercept vs. efalizumab i behandlingen av psoriasis [15].

Tabellen under viser baseline helserelatert livskvalitet og nytteøkning forbundet med de forskjellige PASI-responsparametere brukt i analysen.

Tabell 8 Helserelatert livskvalitet (HRQL) brukt i analysen

	HRQoL	Reference
Baseline	0,7	Revicki 2008
PASI response <50	0,05	Woolacott 2006
PASI response ≥50-<75	0,17	Woolacott 2006
PASI response ≥75-<90	0,19	Woolacott 2006
PASI response ≥90	0,21	Woolacott 2006

Woolacott [15]: Nytt er estimert basert på andel pasienter i forskjellige PASI-kategorier. Dataene på disse kategoriene er estimert fra tre etanercept-studier i tillegg til data hentet fra den engelske databasen HODaR¹⁰.

Estimeringsprosessen består av to faser;

- Pasientenes gjennomsnittlige endring i DLQI¹¹ skår (mellom baseline og uke 12) ble estimert fra de forskjellige PASI responsene og DLQI-skårene i etanercept-studiene. Estimeringen var basert på pasient-nivå data fra Wyeth (fase III etanercept[Enbrel]-studien). Legemiddelverket bemerker at skårene fra Wyeth som er publisert i Woolacott 2006 [15] er sladdet.

¹⁰ The Health Outcomes Data Repository (hodar.co.uk)(nettsiden er ikke lenger tilgjengelig)

¹¹ DLQI = Dermatology Life Quality Index

- Data fra HODaR database på pasienter som fullførte både DLQI and EQ-5D skjemaer ble brukt til mapping av DLQI assosiert med PASI respons på endringer i EQ-5D. Deretter ble en DLQI-EQ-5D linearregresjon (OLS -Ordinary Least-Squares) produsert. En gjennomsnittsnyttegevinst basert på dette ble estimert for de forskjellige PASI responsene.

Revicki et al [14]: vurderer hvilken påvirkning behandling med adalimumab har på helse relatert livskvalitet og andre pasientrapporterte utfallsmål (PRO) sammenliknet med metotreksat eller placebo, hos pasienter med moderat til alvorlig psoriasis (N=271). PRO som ble evaluert i studien inkluderte bl.a. Dermatology Life Quality Index (DLQI), Patient's Global Assessment of disease severity, smerte ved plakkpsoriasis og psoriasisartritt på visuell analog skala (VAS), og EuroQoL 5D (EQ-5D).

Legemiddelverkets vurdering

Det er ikke samlet generisk preferansebasert livskvalitetsdata i BRIDGE-studien. I tillegg finnes det ikke EQ-5D data fra studiene med biologiske legemidler. Almirall har derfor valgt å bruke «mappede» EQ-5D-verdier basert på to ulike kilder. Helse relatert livskvalitetsforbedring (økning) benyttet i modellen har den samme forbedringen gitt PASI-responsraten for alle pasienter, uavhengig av alvorlighetsgraden. Dette er hentet fra en metodevurdering av etanercept (Enbrel) [4, 16] og som videre er brukt i metodevurderingen av apremilast. Baseline HRQL er hentet fra en metodevurdering av adalimumab vs metotreksat [14].

Mapping er i seg selv en kilde til usikkerhet, og er et dårligere alternativ enn å måle nytteverdi direkte. Nytteverdiene som er brukt, er hentet fra mappede verdier fra studier med biologiske legemidler, noe som kan være problematisk gitt at dimetylfumarat ikke er et biologisk legemiddel.

Legemiddelverket velger likevel å godta nytteverdiene brukt i modellen ettersom manglende gode nytte data ikke er enestående for denne metodevurderingen, men er et gjennomgående problem i de fleste metodevurderinger hvor sykdommen plakkpsoriasis vurderes.

Baseline nytte brukt i modellen er 0,7. Dette brukes i induksjonsfasen der pasientene får legemiddelbehandling. Legemiddelverket vil bemerke at denne nyttevekten kun benyttes i første behandlingsintervall. I de påfølgende behandlingsintervallene er det beregnet en annen (høyere) nyttevekt. Legemiddelverket mener at det skal brukes samme basis nyttevekt (0,7) for alle pasienter som starter behandling. Økning eller nedgang i nytte skal kun forekomme basert på hvorvidt pasienten får effekt eller ikke. Vi har derfor endret dette i vår base case analyse slik at alle pasienter har en basis nytte på 0,7 når de starter behandling i induksjonsfasen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

Almirall har levert en kostnadseffektivitetsanalyse basert på to helseøkonomiske modeller. Den ene modellen inneholder en behandlingssekvens med dimetylfumarat før bruk av biologiske legemidler (dimetylfumarat → biologiske legemidler → BSC) sammenliknet med biologiske legemidler etterfulgt av BSC (biologiske legemidler → BSC) (analyse 1). Den andre modellen sammenlikner dimetylfumarat med BSC (analyse 2). Det beregnes kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ved de ulike behandlingssekvensene.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Den helseøkonomiske modellen er en Markov modell som følger en kohort av pasienter med moderat til alvorlig psoriasis, hvor behandling med konvensjonelle systemiske legemidler ikke er relevant på grunn av manglende effekt eller toksisitet og før behandling med biologiske legemidler. Modellen inneholder opptil fire aktive behandlingsseksvenser.

Fire helsestadier er modellert:

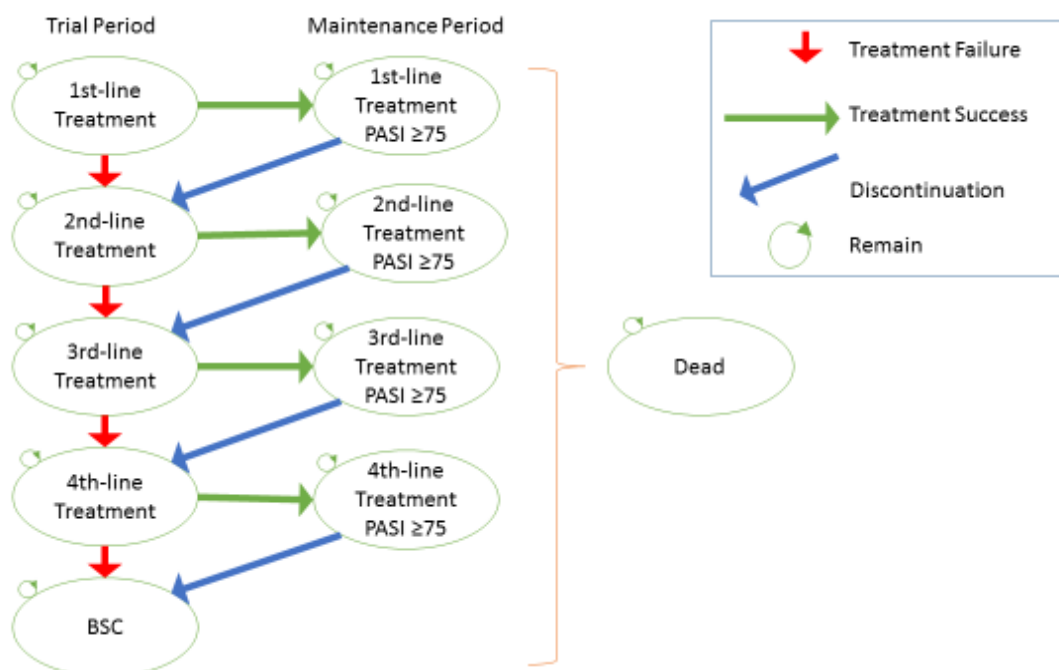
- induksjon
- respons/vedlikehold
- BSC
- død

Til hver behandlingssekvens beregnes det ressursbruk og helseeffekter relatert til behandlingen. Helsestadiene hvor pasientene får aktiv behandling med legemidler består av en induksjonsfase (10-16 uker) og en vedlikeholdsfasen. Pasienter som får respons etter induksjonsfasen går videre til vedlikeholdsfasen, mens pasienter som ikke får respons eller stopper behandlingen pga. bivirkninger etter induksjonsfasen går videre til neste behandling i sekvensen (dvs. neste alternative behandling). Pasienter som ikke har respons på ulike biologiske legemidler ender i BSC og vil forbli i dette stadiet, eller dø. Død er et absorberende stadium. Modellen opererer med sykluslengder på 14 dager, og kostnader og helseeffekter aggregeres for hver syklus i et tidsperspektiv på 10 år.

Behandlingsrespons i modellen er definert som minst PASI 75.

Overgangssannsynlighetene er basert på responsrater fra NMA beskrevet i tidligere kapitler, BRIDGE- og andre publiserte kliniske studier samt dødelighetstabeller. Den helseøkonomiske analysen er en CUA, der helseeffekten er målt i kvalitetsjusterte leveår (QALY). Det er antatt ulike QALY-vekter avhengig av pasientenes PASI-respons. Behandlingssekvensene og modellstrukturen brukt i hovedanalysen er vist i figur 2 og 3.

Figur 2: Struktur av Markov modellen



Tabell 3: Modellerte analyser og behandlingsekvenser

Behandlingssekvens med dimetylfumarat	Komparator behandlingsekvens
Dimetylfumarat → Infliksimab → BSC	Infliksimab → BSC
Dimetylfumarat → BSC	BSC

Legemiddelverkets vurdering

Den helseøkonomiske modellen er bygget på en Markov struktur. I analyse 1 brukes det behandlingsekvenser med og uten dimetylfumarat sammenliknet mot hverandre, mens det i analyse 2 sammenliknes dimetylfumarat direkte mot BSC. Markovmodeller er mye brukt som beslutningsgrunnlag for vurdering av kostnadseffektiviteten ved psoriasisbehandling. Dette gjelder både internasjonalt og nasjonalt i tidligere metodevurderinger gjort av Legemiddelverket.

Modellen er godt beskrevet i søknaden og er transparent, oversiktlig og fleksibel i den forstand at det er mulig å gjøre endringer i forutsetninger og input-parametre. Imidlertid mener Legemiddelverket at det er et grunnleggende problem med den sekvensielle modelleringen gjort av Almirall i analyse 1 (som undersøker bruk av dimetylfumarat før oppstart med biologiske legemidler), når det gjelder følgende;

- Antall behandlinger som sammenliknes i en sekvens. Å legge til en ekstra behandling i en sekvens vil alltid resultere i bedre gevinst for den aktuelle pasientpopulasjonen, nesten uavhengig av hvor effektiv eller ineffektiv den nye behandlingen er. Dette gjør at resultatene av en slik sammenlikning blir lite troverdig. Legemiddelverket har undersøkt dette og den lengste

behandlingssekvensen har bedre kostnadseffektivitet uansett om den inneholder dimetylfumarat eller ikke. Denne problematikken er også beskrevet i tidligere metodevurderinger gjort av Legemiddelverket (apremilast) og NICE (dimetylfumarat og apremilast) [4, 17, 18].

- Kostnadseffektiviteten i den innsendte modellen er følsom for hvilke biologiske legemidler som inkluderes i sekvensene og hvilken posisjon dimetylfumarat har i disse behandlingssekvensene. F.eks. vil dimetylfumarat være mer kostnadseffektiv dersom den plasseres etter infliksimab i sekvensen versus foran i sekvensen. Dette gjør at Legemiddelverket oppfatter resultatene fra de forskjellige sekvensene for å være tilfeldige og lite robuste. I tillegg er ikke alle aktuelle behandlinger og behandlingssekvenser tatt med i analysene, noe som ytterligere svekker troverdigheten av modellen når det gjelder å gjenspeile bruk i norsk klinisk praksis.
- Dimetylfumarat er ikke kostnadseffektiv sammenliknet direkte mot infliksimab uten bruk av sekvenser.

Basert på ovenstående mener Legemiddelverket at det ikke kan etableres en pålitelig IKER for bruk av dimetylfumarat sammenliknet med biologiske legemidler for pasientpopulasjonen modellert i analyse 1.

Legemiddelverket mener at det ikke er mulig å etablere en pålitelig IKER for analyse 1, og godtar derfor ikke den innsendte analysen der dimetylfumarat sammenliknes mot biologiske legemidler i sekvens.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen for analyse 2, der dimetylfumarat sammenliknes mot BSC.

4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er gjort i et begrenset samfunnsperspektiv der indirekte kostnader forbundet med produksjonsvirkninger er utelatt. Det er brukt en diskonteringsrate på 4 % for både helsenytte og kostnader. Almirall har benyttet en tidshorisont på 10 år i hovedanalysen (base case).

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet og diskonteringsraten er i samsvar med Legemiddelverkets retningslinjer. Imidlertid mener Legemiddelverket at en tidshorisont på 10 år ikke er lang nok til å fange opp alle konsekvensene forbundet med psoriasisbehandling, og en livslang tidshorisont er derfor ønskelig. Selv om kortere tidshorisonter har blitt benyttet og akseptert i andre metodevurderinger, mener Legemiddelverket at den innsendte modellen er god og transparent nok til å modellere et livstidsperspektiv når det gjelder framskrivningen av framtidige helsegevinster og kostnader forbundet med behandlingen.

Legemiddelverket har endret perspektivet til livstidsperspektiv i vår base case analyse (se kap. 4.2.2).

I den innsendte modellen er den årlige diskonteringsraten i Almiralls base case analyse ikke justert for sykluslengden, som er på 14 dager. Legemiddelverket har endret dette i egen analyse.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet og diskonteringsraten etter justering for sykluslengden og den endrede tidshorisonten.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Den helseøkonomiske analysen inkluderer direkte kostnader i form av legemiddelkostnader, kostnader ved administrasjon av legemidler, kostnader knyttet til oppfølging av pasienter og andre kostnader forbundet med BSC.

Kostnader forbundet med komparatorer er basert på dosering i henhold til de respektive preparatmtaler. Legemiddelsvinn er ikke tatt inn i Almiralls analyse.

Legemiddelkostnader forbundet med dimetylfumarat-behandling brukt i modellen er basert på maks AUP og er som følger:

- Induksjonsfasen: 1 253 NOK pr pasient
- Vedlikeholdsfasen: 946 NOK pr pasient

Almirall har tilbudt en rabattert legemiddelpris i forhold til LIS-anbudet for 2018. Dette gir følgende helsestadiiekostnader:

- Induksjonsfasen: ■■■■■ NOK pr pasient
- Vedlikeholdsfasen: ■■■■■ NOK pr pasient

Tabell 9. Ressursbruk i BSC-armen

Item	Utilisation per year
Outpatient visits	3 visits
Inpatient care	3 weeks in 5% of patients
UV therapy	64 sessions for 95% of patients

Source: NoMA 2016

Tabell 10: Enhetskostnader brukt i modellen

Item	Cost	Note
Outpatient visits	690	Normaltariffen. Avtalespesialister. Konsultasjon hos spesialist. 3ad. Multiplied by 2
Liver Function Test	108	Normaltariffen. Avtalespesialister. 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium. Multiplied by 2
Full blood count	108	-,-
Urea and electrolytes	108	-,-
i.v. infusion	1,296	Enhetskostnadsdatabase (02 Oct 2017); Cost base 2013 inflated to 2016 using average CPI
Inpatient Admissions (per day)	3,320.73	DRG 273 - alvorlig hudsykdom u/bk. Weight 1.582*42753 divided by trim point in days (21)
Phototherapy	380.00	Normaltariffen. Avtalespesialister. 250: Undersøkelse av føflekker og andre pigmenterte hudforandringer: 130 NOK + 254 PUVA/UVB per felt: 60 NOK. Multiplied by 2
Skilarence		Almirall. Approved maximum price by Sep 2017.
30 mg in 42 tablets pack	23.16 / tablet	
120 mg in 180 tablets pack	22.53 / tablet	
Adalimumab (80 mg syringe)	4,454.76 / syringe	Legemiddelverket*
Infliximab (Remsima) 100 mg in three vial pack	3,098.03 / vial	Legemiddelverket*
Eterncept (Benepali) 50mg in 12 syringes pack	847.77 / syringe	Legemiddelverket*
Secukinumab (150 mg in 2 syringes pack)	6,124.12 / syringe	Legemiddelverket*
Ustekinumab (45 mg in 1 syringe pack)	27,183.44 / syringe	Legemiddelverket*

*Pharmacy Selling Price excl VAT. <http://www.legemiddelverket.no> (accessed 05-10-2017)

Tabell 11: Ressursbruk forbundet med monitorering av pasienten

Resources	Trial period		Maintenance (per year)	Reference
	Infliximab	DMF/other	All	
Outpatient Visits	3	2	4	Infliximab and other biologicals: NICE (2012b)
Full Blood Count	3	2	4	DMF assumed the same as biological
Liver Function Test	3	2	4	
Urea and Electrolytes	3	2	4	

Legemiddelverkets vurdering

Kostnader forbundet med BSC brukt i Almiralls analyse er hentet fra metodevurderingen av apremilast (Otezla) [4].

Bivirkningskostnader er ikke modellert eksplisitt i analysen. Legemiddelverket mener at bivirkninger burde vært modellert eksplisitt siden behandling med dimetylfumarat er forbundet med hyppig forekomst av

bivirkninger. Legemiddelverket mener at dette potensielt kan være en underestimert av kostnader forbundet med dimetylfumarat-behandling.

Selv om ikke-responder kostnader for BSC er satt til 0 i Almiralls analyse, vil Legemiddelverket bemerke at de allikevel er tatt med i beregningene («Markov-trace»). Legemiddelverket har valgt å ekskludere disse kostnadene også i «Markov-trace».

Legemiddelsvinn er ikke hensyntatt i analysen. Legemiddelverket mener det ikke er representativt for norsk klinisk praksis, og justerer derfor analysen for legemiddelsvinn tilsvarende 14 dager. Dette ble også gjort av NICE i deres evaluering av dimetylfumarat [TA475] [18].

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Kostnader knyttet til produksjonstap som følge av redusert yrkesdeltakelse blant pasientene er ikke inkludert i analysene.

Legemiddelverkets vurdering

Ekskludering av kostnader knyttet til produksjonsvirkninger er i tråd med Prioriteringsmeldingen.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Resultatene som presenteres baserer seg kun på analyse 2, der dimetylfumarat sammenliknes med BSC. Analyse 1 er som tidligere nevnt forkastet.

Kostnadseffektiviteten er presentert som inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER).

Tabell 12: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for dimetylfumarat sammenliknet med BSC

	Dimetylfumarat → BSC	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	250 858	244 754	6 104
Totale QALYs	6,48	6,38	0,100
Merkostnad per vunnet QALY (IKER)	60 957		

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket er av den oppfatning at det ikke er mulig å etablere en pålitelig IKER for analyse 1 (bruk av dimetylfumarat før oppstart med biologiske legemidler). Legemiddelverket har derfor ikke gjort en egen analyse for denne pasientpopulasjonen.

Når det gjelder analyse 2 (dimetylfumarat sammenliknes med BSC) mener Legemiddelverket at Almirall har levert en ryddig og oversiktlig helseøkonomisk analyse med god argumentasjon for valg av viktige forutsetninger i modellen. Argumentasjonen er også understøttet av relevant dokumentasjon. Basert på

våre vurderinger i kapitlene over, har vi valgt på andre på noen av forutsetningene i Almiralls analyser, som beskrevet i tabellen under. Dette er Legemiddelverkets base case.

Tabell 13: Endrede forutsetninger i analysen.

Variabel	Legemiddelverkets analyse	Almiralls analyse
Analysen	Dimetylfumarat vs. BSC	Dimetylfumarat vs. BSC
Tidshorisont	Livstid	10 år
Nyttevekter	0,70 i alle behandlingsintervaller	0,70 i første behandlingsintervall, høyere i påfølgende intervaller basert på foregående intervall
Ikke-respondere kostnader BSC	0	563,03 NOK
Diskontineringsrate pga. bivirkninger	23 % (basert på BRIDGE)	14 % (basert på Arnold et al. 2016)
Legemiddelsvinn	14 dager	Ikke inkludert
Diskontering	Årlig diskonteringsrate korrigert for to-ukers sykluser	Årlig diskonteringsrate ukorrigert for to-ukers sykluser

4.2.3 Kostnadseffektivitet

Resulteter fra Legemiddelverkets analyser, når de ovennevnte forutsetninger er tatt inn, er vist i tabellene under for henholdsvis maks AUP og LIS-AUP.

Tabell 10: SLVs hovedanalyse, basert på Almiralls innsendte modell (maks AUP)

	Dimetylfumarat	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	534 687	527 473	7 214
Totale QALYs	14,12	13,99	0,13
Merkostnad per vunnet QALY (IKER)		54 946	

Tabell 14 SLVs hovedanalyse, basert på Almiralls innsendte modell (LIS-AUP)

	Dimetylfumarat	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	████████	527 473	████████
Totale QALYs	14,12	13,99	0,13
Merkostnad per vunnet QALY (IKER)		████████	

4.2.4 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at prisen for dimetylfumarat betyr mest for modellresultatene. Følgende parametre betyr også en del for modellresultatene:

- Responstrater
- Livskvalitetsvekter
- Diskontineringsrate
- Tidshorisont

4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av dimetylfumarat står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektiviteten av dimetylfumarat når det brukes før behandling med biologiske legemidler. Legemiddelverket mener det ikke er mulig å etablere en pålitelig IKER som gir grunnlag for konklusjon for denne sammenlikningen.

Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektiviteten av dimetylfumarat sammenliknet med BSC. I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad for denne sammenlikningen ca. 55 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

Med dagens tilbudte LIS-prisrabatt (LIS-AUP) er merkostnad for dimetylfumarat sammenliknet med BSC ca. ■■■■■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at dimetylfumarat er en kostnadseffektiv behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling sammenliknet mot BSC.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring, basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og ev. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet, er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

I hovedanalysene presentert i kapitlene over har Almirall undersøkt to scenarier;

- Behandling med dimetylfumarat før bruk av biologiske legemidler
- Behandling med dimetylfumarat istedenfor BSC

Almirall har levert budsjettberegninger basert kun på sistnevnte scenario, der pasientene ikke kan få annen behandling på grunn av kontraindikasjoner mot eller behandlingssvikt på biologiske legemidler. Pasientgrunnlaget brukt i budsjettanalysen er hentet fra Legemiddelverkets metodevurderingsrapport for apremilast [4]. I denne rapporten antas det at ca. 200 pasienter er aktuelle for behandling hvert år. I tillegg antas det at pasientpopulasjonen øker med 4,2 % per år på grunn av generell befolkningsvekst. Almirall antar en markedsandel på [REDACTED] dersom dimetylfumarat tas i bruk.

Legemiddelverket har kun konkludert med kostnadseffektiviteten av dimetylfumarat vs. BSC. Vi mener derfor at budsjettberegningen som er levert og som kun omhandler denne pasientpopulasjonen er relevant. Videre mener Legemiddelverket at markedsandelen av dimetylfumarat vil være 100 % dersom legemidlet tas i bruk. Dette er på grunn av at det ikke finnes andre alternative aktive behandlinger som er tatt i bruk i Norge i den aktuelle pasientpopulasjonen per dags dato. Legemiddelverket har derfor valgt å kun beregne budsjettvirkning med denne forutsetningen. Dersom dimetylfumarat ikke innføres er antall pasienter anslått til å være null. Tallene er vist i tabellen under.

Tabell 15: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Skilarence over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt – kilde SLVs hovedanalyse

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pasient populasjonen aktuell for behandling	200	208	217	226	236
Antatt markedsandel (%) for Skilarence (dimetylfumarat)	■	■	■	■	■
Antall pasienter hvis Skilarence (dimetylfumarat) tas i bruk	■	■	■	■	■

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Legemiddelverket har hentet data om kostnadsutviklingen, dvs. dosering, behandlingsvarighet, overlevelse og kostnader i etterfølgende år etter start av behandling, fra resultatene i Legemiddelverkets base case basert på den innsendte helseøkonomiske modellen (se kap. 5). Kostnadene er modellert slik at hver pasient følges kontinuerlig fra start av behandling i år 1 til år 5. I tillegg tilkommer det nye pasienter årlig. F.eks. vil kostnadene i år 2 inkludere kostnadene til nye pasienter som startet behandling i år 2 samt 2. års-kostnader for pasientene som begynte behandlingen i år 1.

Tabell 16: Simulerte kostnader (NOK) av en gjennomsnittspasient fra år 1 til år 5 (maks AUP inkl MVA)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Skilarence (dimetylfumarat)	████████	████████	████████	████████	████████
BSC	████████	████████	████████	████████	████████

5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i tabellen under. Disse er basert på Legemiddelverkets beregninger.

Tabell 17: Forventet budsjettvirkning (NOK) av Skilarence ved aktuell indikasjon (maks AUP inkl MVA)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Skilarence (dimetylfumarat) anbefalt tatt i bruk	████████	████████	████████	████████	████████
Skilarence (dimetylfumarat) ikke anbefalt tatt i bruk	████████	████████	████████	████████	████████
Budsjettvirkning av anbefaling	2 112 007	2 502 844	2 845 484	3 144 452	3 420 411

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over, estimerer Legemiddelverket at å behandle aktuelle pasienter med dimetylfumarat i stedet for BSC vil ha en total budsjettkonsekvens i år 5 på ca. 3,4 millioner NOK inkl mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Ved dagens tilbudte LIS-prisrabatt (LIS-AUP) vil total årlig budsjettkonsekvens bli omtrent ████████ NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret.

6 KONKLUSJON

Psoriasis har et kronisk residiverende forløp med spontane bedringer og forverringer. Varig remisjon er uvanlig. Graden av utbredelse varierer fra begrenset, lokalisert sykdom til involvering av størsteparten av hudoverflaten. Det er ikke kjent hvorfor noen får utbredt sykdom mens andre får milde former, noe som kan medføre store forskjeller i prognose mellom pasientene.

Ved beregning av alvorlighetsgrad for pasientgruppen hvor dagens behandling er definert som BSC er gjennomsnittsalderen satt til 50 år i Almiralls analyse. Legemiddelverket har valgt å bruke gjennomsnittsalderen fra hovedstudien «BRIDGE» som var 44 år. Dette tilsier et absolutt prognosetap på 2,7 QALY og et relativt prognosetap på ca. 9 %. Beregning av alvorlighetsgrad i en tidligere metodevurdering for pasienter med psoriasis (apremilast) tilsa et absolutt prognosetap (APT) på ca. 5 QALY. Forskjellen i APT mellom disse to metodevurderingene kan forklares med valg av ulike modeller og forutsetninger i modelleringene (f.eks. tidshorisont, effektdokumentasjon for dagens behandling, etc.).

Dimetylfumarat har fått innvilget markedsføringstillatelse og er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling, og kravet om en dokumentert klinisk relevant effekt ansees som oppfylt. Dimetylfumarat har vist en statistisk signifikant forbedring av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, vist som andelen pasienter med PASI 75 respons ved uke 16, samt andelen pasienter som oppnådde scoren 0 eller 1 («tilhelet» eller «nesten tilhelet») i PGA ved samme tidspunkt (ko-primære endepunkt), sammenliknet med placebo (BRIDGE-studien).

Den helseøkonomiske modellen er bygget på en Markov struktur. I analyse 1 modelleres behandlingssekvenser med og uten dimetylfumarat sammenliknet mot hverandre, mens i analyse 2 sammenliknes dimetylfumarat direkte mot BSC. Markovmodeller er mye brukt som beslutningsgrunnlag for vurdering av kostnadseffektiviteten ved psoriasisbehandling. Dette gjelder både internasjonalt og nasjonalt i tidligere metodevurderinger gjort av Legemiddelverket. Legemiddelverket mener at det ikke er mulig å etablere en pålitelig IKER for analyse 1 (bruk av dimetylfumarat før oppstart med biologiske legemidler), og har derfor ikke gjort en egen analyse for denne pasientpopulasjonen. Når det gjelder analyse 2 (dimetylfumarat sammenliknet mot BSC) har Legemiddelverket justert på flere forutsetninger og måten de er modellert på i analysen, hvorav de viktigste endringene er diskontinueringsraten, perspektivet, legemiddelsvinn, modelleringen av diskontering og basis-nyttevekt samt kostnadene forbundet med ikke-respondere.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår (analyse 2) ligger sannsynligvis innenfor det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

Statens legemiddelverk, 08-01-2018

Kristin Svanqvist (e.f.)

enhetsleder

David Mwaura

Elin Bjørnhaug

Mathyn Vervaart

REFERANSER

1. Legemiddelhåndbok. *T16.4 Psoriasis*. Psoriasis 2017 07.12.2017]; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/20286/?ids=20287#i20287>.
2. Norsk Helse Informatikk. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*. 2017 07.12.2017]; Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/psoriasis/>.
3. Reich, K., et al., *Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long - term treatment of psoriasis -A retrospective study (FUTURE)*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2009. **7**(7): p. 603-610.
4. Statens Legemiddelverk, *Hurtig metodevurdering av Apremilast (Otezla) ved psoriasis*. 2016.
5. European Medicines Agency, *PreparatOmtalen*.
6. Nast, A., et al., *European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2015. **29**(12): p. 2277-2294.
7. Mrowietz, U., et al., *Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus*. Archives of Dermatological Research, 2011. **303**(1): p. 1-10.
8. Mrowietz, U., et al., *Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm®- and placebo-controlled trial (BRIDGE)*. British Journal of Dermatology, 2017. **176**(3): p. 615-623.
9. MAPI, *Systematic literature review and network meta-analysis of LAS41008 vs. biologic therapies for moderate to severe chronic plaque psoriasis*, in *Report AY043348 Version 1* S.M.a.L.R. Casas, Editor. 2016.
10. EU Clinical Trials Register, *Open clinical study to assess long-term efficacy and safety of dimethyl fumarate in adults with moderate to severe chronic plaque psoriasis in real practice (DIMESKIN 1 Trial)*. 2017.
11. Arnold, T., et al., *Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2016. **14**(11): p. 1089-1099.
12. European Medicines Agency, *Preparat Omtalen* 2004.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis*. 2004.
14. Revicki, D., et al., *Impact of adalimumab treatment on health - related quality of life and other patient - reported outcomes: results from a 16 - week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis*. British Journal of Dermatology, 2008. **158**(3): p. 549-557.
15. Woolacott, N., et al., *Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review*. 2006.
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), *Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis*, in *Technology appraisal guidance [TA103]* 2006.

17. Excellence, N.I.f.H.a.C., *Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis*, in *Technology appraisal guidance [TA419]* 2016.
18. Excellence, N.I.f.H.a.C., *Dimethyl fumarate for treating moderate to severe plaque psoriasis*, in *Technology appraisal guidance*, NICE, Editor. 2017.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med BSC.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er Reich et al 2009 studien som undersøkte langtidseffekten av dimetylfumarat i behandling av psoriasis. Gjennomsnittsalderen brukt anses å gjenspeiler den aktuelle populasjon i Norge.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre¹². Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)¹³ og Burstrøm et al (2001)¹⁴. Tabell 19 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «PASI respons ≥ 90 » livskvalitetsvekt 0,91 for en gjennomsnittlig 50 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 50-åring lavere – den er 0,82 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0,82/0,91.

- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

¹² SSB. *Dødelighetstabeller*, 2016. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

¹³ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

¹⁴ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

6) Det relative prognosetapet (RPT) er gitt ved $RPT = APT / QALY_{SA}$

Tabell 18: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder		50 år	44 år
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	26,2	30,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	26,1	30,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert [$26,1 * (0,82/0,91)$] og [$30,2 * (0,85/0,91)$]	P^*_A	23,5	28,2
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	2,7	2,7
Mistet som følge av sykdom i % av forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (relativt prognosetap)	RPT	10 %	9 %

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 2,9 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabell 19: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning [redacted] [redacted] viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)¹⁵.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

¹⁵ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 19: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	68,6	0,89	36	37,5	0,85	72	10,9	0,8
1	67,9	0,89	37	36,7	0,85	73	10,3	0,8
2	67,0	0,89	38	35,8	0,85	74	9,7	0,76
3	66,1	0,89	39	35,0	0,85	75	9,2	0,76
4	65,2	0,89	40	34,2	0,85	76	8,6	0,76
5	64,3	0,89	41	33,4	0,85	77	8,1	0,76
6	63,4	0,89	42	32,5	0,85	78	7,6	0,76
7	62,6	0,89	43	31,7	0,85	79	7,1	0,76
8	61,7	0,89	44	30,9	0,85	80	6,6	0,76
9	60,8	0,89	45	30,1	0,82	81	6,1	0,76
10	59,9	0,89	46	29,3	0,82	82	5,7	0,76
11	59,0	0,89	47	28,5	0,82	83	5,2	0,76
12	58,1	0,89	48	27,8	0,82	84	4,8	0,76
13	57,2	0,89	49	27,0	0,82	85	4,4	0,76
14	56,4	0,89	50	26,2	0,82	86	4,0	0,76
15	55,5	0,89	51	25,4	0,82	87	3,7	0,76
16	54,6	0,89	52	24,7	0,82	88	3,4	0,76
17	53,7	0,89	53	23,9	0,82	89	3,1	0,72
18	52,8	0,89	54	23,2	0,82	90	2,8	0,72
19	52,0	0,89	55	22,4	0,8	91	2,5	0,72
20	51,1	0,89	56	21,7	0,8	92	2,3	0,72
21	50,2	0,87	57	20,9	0,8	93	2,1	0,72
22	49,4	0,87	58	20,2	0,8	94	1,9	0,72
23	48,5	0,87	59	19,5	0,8	95	1,7	0,72
24	47,7	0,87	60	18,8	0,8	96	1,6	0,72
25	46,8	0,87	61	18,1	0,8	97	1,4	0,72
26	46,0	0,87	62	17,4	0,8	98	1,3	0,72
27	45,1	0,87	63	16,8	0,8	99	1,2	0,72
28	44,3	0,87	64	16,1	0,8	100	1,1	0,72
29	43,4	0,87	65	15,4	0,8	101	0,9	0,72
30	42,6	0,87	66	14,7	0,8	102	0,8	0,72
31	41,7	0,87	67	14,1	0,8	103	0,8	0,72
32	40,9	0,87	68	13,4	0,8	104	0,7	0,72
33	40,0	0,87	69	12,8	0,8	105	0,4	0,72
34	39,2	0,87	70	12,2	0,8			
35	38,3	0,85	71	11,5	0,8			

APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)
