

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2017_055:

Dupilumab ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år

Vurdering av innsendt dokumentasjon

17-08-2018

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 risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet dupilumab (Dupixent). Legemiddelverket har vurdert metoden med hensyn til prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet ved bruk av Dupixent i henhold til bestillingen ID2017_055, dupilumab til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Bakgrunn

Dupixent er et legemiddel til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD), og den generelle kliniske effekten er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Metodevurderingen gjelder kun for *alvorlig* AD iht. bestillingen. Det anslås at om lag 1 000 pasienter er aktuelle for systemisk behandling ved alvorlig AD hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Pasienter som ikke har adekvat effekt av eller kontraindikasjoner for dagens tilgjengelige systemiske legemiddelbehandling har få terapeutiske alternativer, og behandles med basisbehandling/standard støttebehandling (SoC) bestående av topikale kortikosteroider, kalsinevrinhemmere og fuktighetskrem. Behandlingseffekt sammenlignet med SoC er godt dokumentert gjennom RCTer i fase III. På bakgrunn av innsendt dokumentasjon, kan Dupixent bli plassert etter at annen systemisk legemiddelbehandling i behandlingsalgoritmen for AD.

Legemiddelverket mener at effekten er godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Det vurderte bruksområdet tilsier en alvorlig tilstand.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at alvorlig AD for denne populasjonen behandlet med standard støttebehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 4 QALY.

Kostnadseffektivitet

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

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, er merkostnaden for Dupixent med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl. mva.), sammenlignet med SoC:

1 545 257 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Dette tilsvarer med LIS priser (LIS AUP ekskl. mva.):

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har valgt å benytte det fullstendige analysesettet fra populasjonen som inngår i analysen og ikke en subgruppe slik Sanofi har benyttet i sitt basecase. Dette er den viktigste årsaken til forskjellen mellom anslaget for kostnadseffektivitet mellom Legemiddelverkets og Sanofis analyse. Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk dupilumab ved behandling av alvorlig AD vil være om lag 110 millioner NOK per år i år fem med dagens maks AUP. Tilsvarende tall budsjettvirkninger basert på LIS AUP er ██████████ per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Dupixent (dupilumab). Legemiddelverket har vurdert metoden med hensyn til prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet ved bruk av dupilumab i henhold til ID2017_055 dupilumab ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten Sanofi.

Pasientgrunnlag i Norge

Det antas at 1 000 pasienter årlig vil være aktuelle for systemisk legemiddelbehandling, og at om lag 60% av pasientene vil behandles med dupilumab i år fem.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at alvorlig atopisk dermatitt (AD) er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at alvorlig AD for denne populasjonen behandlet med basisbehandling (SoC) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 4 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Internasjonale retningslinjer benyttes i Norge ved behandling av AD. SoC består av fuktighetskrem og topikale kortikosteroider (TCS) av ulik styrke og/eller topikale kalsinevrinhemmere (TKI). Dersom topikal behandling ikke gir adekvat effekt kan lysbehandling forsøkes der det er geografisk tilgjengelig, samt systemiske legemidler som ciklosporin, metotreksat, azatioprin eller mykofenolatmofetil kombinert med basisbehandlingen. Dersom systemisk behandling ved alvorlig AD ikke har adekvat effekt eller ikke kan benyttes av medisinske årsaker, har pasientene få alternativer utenom den topikale basisbehandlingen. Kortvarige kurer med orale kortikosteroider kan benyttes ved oppblussing (flares).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

På bakgrunn av innsendt dokumentasjon, vil dupilumab ved finansiering bli plassert etter at annen systemisk legemiddelbehandling er utprøvd/kontraindisert i behandlingsalgoritmen for AD. Komparator i effektdokumentasjonen, SoC, er relevant i forhold til norsk klinisk praksis. Effekt er dokumentert gjennom de randomiserte, blindede, placebokontrollerte, fase III studiene CAFÈ og CHRONOS.

Sikkerhet

Svært vanlige og vanlige bivirkninger ved dupilumab er reaksjoner på injeksjonsstedet, eosinofili, oral herpes og hodepine. Det er vist økt forekomst av bivirkninger i øyne; infeksjøs og allergisk konjunktivitt, og blefaritt.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne.

Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i basecase-analysen til Sanofi, bortsett fra følgende:

- Benytter populasjonens fullstendige analysesett
- Livslang tidshorisont
- Ikke inkludert kostnader for behandling av depresjoner
- Benytter maks AUP ekskl. mva. i hovedanalysen

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

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse

	Dupilumab	SoC	Differanse
Totale kostnader	1 711 505	595 250	1 116 255
Totale QALYs	16,2	15,48	0,72
Merkostnad per vunnet QALY			1 545 257

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl. mva.), er merkostnad for Dupixent sammenlignet med SoC:

1 545 257 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Dette tilsvarer med LIS priser (LIS AUP ekskl. mva.):

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Sanofis basecase-analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse

	Dupilumab	SoC	Differanse
Totale kostnader	1 355 335	473 880	881 454
Totale QALYs	10,31	9,03	1,28
Merkostnad per vunnet QALY			686 758

Parameterne som i størst grad påvirker kostnadseffektiviteten er:

- Effekten av å benytte fullstendig analysesett (FAS) istedenfor IGA 4 subgruppe
- Legemiddelkostnaden for dupilumab
- Livskvalitetsvektene, spesielt vekten for pasientene som behandles med SoC, og hvorvidt denne vil vedvare eller reduseres over tid.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk dupilumab ved behandling av alvorlig AD vil være om lag 110 millioner NOK per år i år fem med dagens maks AUP. Tilsvarende tall budsjettvirkninger basert på LIS AUP er [REDACTED] per år i år fem.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har valgt å benytte det fullstendige analysesettet fra populasjonen som inngår i analysen og ikke subgruppen som Sanofi har benyttet i sitt basecase. Dette er den viktigste årsaken til forskjellen mellom anslaget for kostnadseffektivitet mellom Legemiddelverkets og Sanofis analyse. Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE	11
1 BAKGRUNN.....	12
1.1 PROBLEMSTILLING.....	12
1.2 ALVORLIG ATOPISK DERMATITT	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.4 BEHANDLING AV ALVORLIG ATOPISK DERMATITT (AD) HVOR TIDLIGERE SYSTEMISK BEHANDLING IKKE HAR HATT ADEKVAT EFFEKT ELLER ER KONTRAINDISERT	14
1.4.1 <i>Behandling med dupilumab</i>	14
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	14
1.4.3 <i>Komparator</i>	16
1.4.4 <i>Behandling med topikale glukokortikoider og kalsinevrinhemmere</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
3 PICO.....	21
3.1 PASIENTPOPULASJON	21
3.2 INTERVENSJON	31
3.3 KOMPARATOR	33
3.4 UTFALLSMÅL.....	34
3.4.1 <i>Effekt</i>	34
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	38
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	41
4 ØKONOMISK ANALYSE	44
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	44

4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	46
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	46
4.2	RESULTATER.....	51
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	51
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	51
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	52
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	54
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	55
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	55
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	55
5.3	BUDSJETTVIRKNING	56
6	DISKUSJON, OPPSUMMERING OG KONKLUSJON	57
	REFERANSER.....	60
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	62
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	66
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	70

LOGG

Bestilling:	ID2017_055 Dupilumab (Dupixent) ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år
Forslagstiller:	Sanofi-Aventis Norge AS
Legemiddelfirma:	Sanofi-Aventis Norge AS
Preparat:	Dupixent
Virkestoff:	Dupilumab
Indikasjon:	Behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.
ATC-nr:	D11A H05
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21-08-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19-12-2017
Klinikere kontaktet for første gang	03-05-2018
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	11-07-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	Første gang: 09-04-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	Første gang: 26-04-2018
Rapport ferdigstilt:	17.08.2018
Saksbehandlingstid:	241 dager hvorav 29 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Reidun Os Husteli Fredrik Holmboe
Kliniske eksperter:	Ragnhild Telnes Nils-Jørgen Mørk
<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

AD	Atopisk dermatitt
AE	Bivirkning
BSA	kroppsoverflate
CsA	Ciklosporin A
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
EASI 75	Forbedring på $\geq 75\%$ fra EASI ved baseline
EQ-5D	5-dimension European Quality of life questionnaire
EMA	European Medicines Agency
FAS	Fullstendig analysesett
GISS	Global Individual Signs Score
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IGA	Investigator Global Assessment
ICER	Inkrementell kostnad-effekt ratio
IL	Interleukin
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
POEM	Patient Oriented Eczema Measure
Pruritus NRS	Pruritus numerical rating scale
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SoC	Basisbehandling
TCI	Topikal kalsinevrinhemmer
TCS	Topikale kortikosteroider
TEAE	Treatment-emergent adverse events
QALY	Kvalitetsjustert leveår
Q2W	Hver andre uke
QW	Hver uke

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

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

Det er bestilt en metodevurdering av dupilumab ved behandling av voksne pasienter med alvorlig atopisk dermatitt (AD). Firma har levert dokumentasjon for behandling med dupilumab i kombinasjon med topikale kortikosteroider og/eller kalsinevrinhemmere hos voksne pasienter med alvorlig AD hvor annen systemisk behandling:

- Ikke har demonstrert adekvat effekt,
- Har hatt uakseptable bivirkninger, eller
- Ikke er medisinsk tilrådelig.

Legemiddelverket vil derfor vurdere om dupilumab er kostnadseffektiv ved bruk for denne populasjonen ved ønsket plass i behandlingsalgoritmen.

Den helseøkonomiske analysen er en kostnad per QALY-analyse, hvor behandling med dupilumab kombinert med basisbehandling (standard of care, SoC) bestående av fuktighetskrem, topikale kortikosteroider og med eller uten topikale kalsinevrinhemmere, sammenlignes med SoC alene.

1.2 ALVORLIG ATOPIISK DERMATITT

Atopisk dermatitt (AD, også kalt atopisk eksem) er en kronisk relapserende inflammatorisk hudsykdom. Hos 60% av AD pasientene manifesterer sykdommen seg ila det første leveåret, men den kan bryte ut hele livet. Hos opptil 70% av barn bedrer sykdommen seg før voksen alder (1). Det er ulike estimater for hvor mange voksne som er rammet av AD, Ring et al (2) antar at 1-3 % rammes, mens EMA estimerer en utbredelse på opp mot 10 % hos voksne (3). Videre antas det at over 10-20% av AD pasienten har alvorlige utslett. Sykdommen er assosiert med astma og andre atopiske/allergiske tilstander med samme patofysiologiske etiologi som AD (2, 3). Sanofi anslår at om lag 1000 pasienter årlig er aktuelle for systemiske behandling for alvorlig AD og at omtrent 60 % vil motta behandling med dupilumab i år 5. Klinikere som Legemiddelverket har konferert mener at antallet pasienter i år 5 nok er lavere, men mener det er vanskelig å anslå antallet nærmere. I mangel på et bedre anslag velger Legemiddelverket å bruke anslaget fra Sanofi.

Sykdommen forklares med et komplekst forhold mellom flere genetiske og miljømessige faktorer som påvirker både selve sykdomsutviklingen og graden av denne, bl.a. forholdet mellom antigener, defekter i hudens barrierefunksjon og immune dysreguleringer med forsterket inflammatorisk respons, induert av aktivering av type 2 T-hjelpeceller (Th2). Interleukinene IL-4 og IL-13 er cytokiner som er kritiske i initieringen og opprettholdelsen av den inflammatoriske Th2 signaliseringsveien (2, 3).

Diagnosen stilles ut ifra kliniske symptomer. Kløe (pruritus) er ofte et fremtredende trekk. Huden kan være rød og inflammatorisk (erytem), fortykket og læraktig (lichenfication) og tørr (xerose) med skjellignende plakk, sprekker, redusert evne til å holde på væske og redusert barrierefunksjon. Huden er ofte hyperkolonisert med gule stafylokokker. Svettefunksjonen er dårlig. Kraftig pruritus og hudinfeksjoner kan opptre som alvorlige komplikasjoner av AD. Sykdommen kan føre til tap av helse og livskvalitet ved søvnforstyrrelser og smerter, og den kan også være knyttet til psykiatriske komorbiditeter som angst, depresjon og suicidale tendenser (1, 3, 4).

Som følge av de sammensatte patofysiologiske sykdomsårsakene er behandling ofte individuelt vinklet. I klinisk praksis behandler man pasienten ut i fra symptomkontroll og effekt/toleranse av tidligere og pågående behandling. Pasienter som ikke ha hatt adekvat effekt av topikale legemidler og UV-behandling er kandidater for systemisk medikamentell behandling (3).

I norsk klinisk praksis er ulike verktøy for å måle alvorlighet av sykdommen lite brukt, men ifølge kliniker lar SCORAD¹ eller EASI² (med kløeskala) seg lett implementere dersom dupilumab finansieres. En SCORAD verdi høyere enn 49 tilsvarer alvorlig AD (5). Den internasjonale HOME gruppen anbefaler at EASI benyttes for å måle kliniske sykdomstegn (6), på denne skalaen tilsvarer score $\geq 21,1$ alvorlig AD.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (7-9).

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med alvorlig atopisk dermatitt. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 4 QALY.

¹ SCORAD = Scoring of Atopic Dermatitis

² Eczema Area Severity Index

1.4 BEHANDLING AV ALVORLIG ATOPISK DERMATITT (AD) HVOR TIDLIGERE SYSTEMISK BEHANDLING IKKE HAR HATT ADEKVAT EFFEKT ELLER ER KONTRAINDISERT

1.4.1 Behandling med dupilumab

- Indikasjon
Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. (Metodevurderingen omfatter kun pasienter med alvorlig AD).
- Virkningsmekanisme
IgG4 monoklonalt antistoff, interleukinhemmer som binder spesifikt til IL-4 og IL-13 reseptorkomplekser. IL-4 og IL-13 er via signaliseringsveier forbundet med immunmediert inflammasjon.
- Dosering
Anbefalt dose er 600 mg (2 injeksjoner à 300 mg) ved oppstart, etterfulgt av 300 mg gitt annenhver uke som s.c. injeksjon. Kan brukes alene eller sammen med topikale kortikosteroider og topikale kalsinevrinhemmere. Kan injiseres av pasienten selv eller av omsorgsperson.
- Bivirkninger
Sikkerhetspopulasjonen for dupilumab baserer seg på studier hvor dupilumab ble brukt både som monoterapi og som kombinasjonsbehandling.
Svært vanlige og vanlige bivirkninger ved dupilumab er reaksjoner på injeksjonsstedet, eosinofili, oral herpes og hodepine. Det er vist økt forekomst av bivirkninger i øyne; infeksiøs og allergisk konjunktivitt og blefaritt.
For utdypende informasjon, se preparatomtale Dupixent (10).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Ifølge kliniker som Legemiddelverket har konferert baseres diagnosen alvorlig atopisk dermatitt seg i klinisk praksis oftest på en ikke-formalisert vurdering av sykdomsutbredelse; dvs. hissig eksem på store deler av kroppen over tid (rød og fortykket hud med kloremarker ev. væsning, sprekker og skorpedannelse), uttalt kløe og påvirket nattesøvn der man ikke får kontroll på symptomer med adekvat smøring og jevnlig lysbehandling.

Det finnes ikke egne norske retningslinjer for behandling av AD, men ifølge kliniker harmoniserer norsk praksis med europeiske og amerikanske retningslinjer, der lokalbehandling med fuktighetskrem, lokale steroider (TCA) og/eller kalsinevrinhemmere (TKI) er basisbehandling. Retningslinjene beskriver også ikke-medikamentelle anbefalinger. Ved manglende effekt av basisbehandling gis fototerapi i tillegg der det er tilgjengelig. Dersom denne behandlingen ikke gir langvarig bedring/virker steroidsparende eller dersom behandlingen gir intolerable bivirkninger, går man så videre med systemisk behandling dersom dette ikke er kontraindisert. Azatioprin, ciklosporin og metotreksat er mest brukt. Azatioprin og metotreksat kan brukes over flere år, mens ciklosporin brukes kun en periode for å få sykdomskontroll pga. bivirkningsprofilen. Mykofenolatmofetil er også tatt inn i retningslinjene nå. Systemiske steroider gis kun som langtidsbehandling i enkelttilfeller.

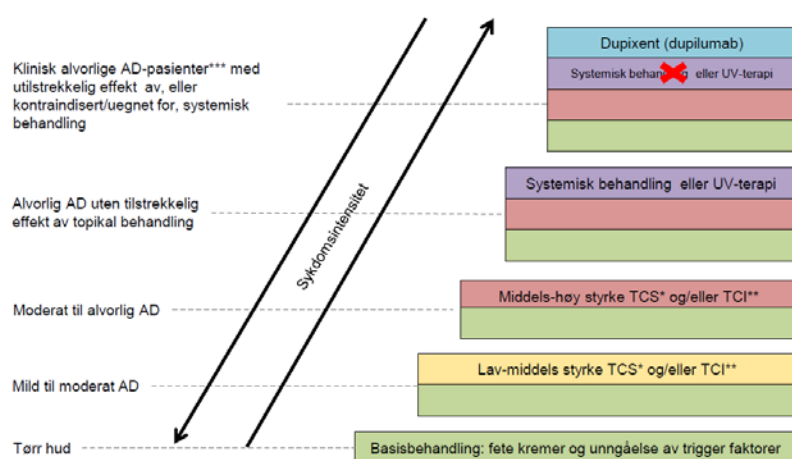
Generell AD-behandling retter seg mot å fjerne kløe, dempe inflammasjon og normalisere hudbarrieren. Triggerfaktorer bør unngås. TCS er førstevalgsbehandling i tillegg til fuktighetskrem, fordi de har raskt innsettende kløestillende effekt og demper inflammasjon effektivt. Kontinuerlig langtidsbruk av TCS er frarådet ettersom huden kan bli atrofisk. Flertallet av pasienter med mild AD responderer godt på TCS (1, 4).

TKI'er som takrolimus og pimecrolimus er immunmodulerende midler som bremser lokal T-cellerespons ved å hemme enzymet kalsinevrin, og kan brukes som korttidsbehandling ved moderat til alvorlig AD som ikke responderer tilstrekkelig på lokale glukokortikoider (1, 4).

Korttidsbehandling (4-8 uker) med ulike typer ultrafiolett stråling (UV-terapi) øker epidermis tykkelse (bedrer hudbarrieren) og er et nyttig supplement til topikal behandling (1, 4). Behandlingen kan ikke gis kontinuerlig pga. risiko for carcinogenese. Kliniker påpeker at lysbehandling ikke er tilgjengelig for en stor del av den norske befolkningen på grunn av geografiske årsaker.

Ved svært uttalt og behandlingsresistent AD kan kortvarig behandling med systemiske glukokortikoider være aktuelt, samt behandling med ciklosporin, metotreksat, azatioprin eller mykofenolatmofetil (spesialistbehandling) (4). Ciklosporin har en raskt inntredende effekt og kan brukes som en enkel korttidsbehandling eller flere 12 ukers behandlinger med pauser 1-2 år. Seponering av behandling fører ofte til relaps av sykdommen (1).

Det er tilgjengelig begrensede behandlingsalternativer ved atopisk dermatitt (alle alvorlighetsgrader). Det er bare systemiske behandlinger med glukokortikoider (korttidsbehandling) og ciklosporin i tillegg til dupilumab som har indikasjoner som dekker behandling av alvorlig AD. Perorale glukokortikoider og ciklosporin er ikke-selektive systemiske behandlinger som er forbundet med en rekke bivirkninger. Figuren under viser den plasseringen Sanofi ønsker for dupilumab i en norsk behandlingsalgoritme.



* Topikale kortikosteroider (TCS), ** Topikale kalsinevrinhibitører (TCI), *** som er kandidater for systemisk behandling

Tilrettelagt fra Akdis CA et al. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:152-169

Figur 1: Ønsket plassering av dupilumab i norsk behandlingsalgoritme (Kilde Sanofi)

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er basisbehandling (SoC) med fuktighetskrem, TCS og/eller TCI. Dette er de aktuelle behandlingene hos flertallet av pasientene med alvorlig AD som ikke har opplevd adekvat effekt av tidligere systematisk behandling, eller hvor dette er kontraindisert. Legemiddelverket har utelukket UV-terapi som komparator ettersom klinikere har gitt innspill på at dette av geografiske årsaker ikke er et behandlingsalternativ for en stor del av befolkningen, og fordi dette vanligvis forsøkes før systemiske legemidler.

For noen pasienter i norsk klinisk praksis vil det være aktuelt å prøve en alternativ systemisk terapi dersom det ikke ble oppnådd adekvat effekt på den første forsøkte. Imidlertid er det bare ciklosporin av de systemiske terapiene som benyttes i dag, som har markedsført indikasjon for AD. Legemiddelverket godtar derfor SoC som komparator for de pasientene som ikke har opplevd adekvat effekt av minimum én tidligere systemisk behandling.

1.4.4 Behandling med topikale glukokortikoider og kalsinevrinhemmere

- Indikasjon

Topikale glukokortikoider (TCS) er indisert ved flere lidelser, bl.a. inflammatoriske tilstander som eksem og eksematøse hudreaksjoner. Topikale kalsinevrinhemmere (TKI) kan benyttes ved moderat til alvorlig atopisk eksem som ikke responderer tilstrekkelig på TCS.

- Virkningsmekanisme

Glukokortikoider virker lokalt antiinflammatorisk og ev. hemmende på celleproliferasjon.

Kalsinevrinhemmere er immunmodulerende midler som bremser lokal T-cellerespons ved å hemme enzymet kalsinevrin.

- Dosering

For TCS er den generelle anbefalingen at det anvendes så svake midler som mulig, særlig ved langvarig bruk. TCS påsmøres tynt og gnis godt inn 1–3 ganger daglig. Ved eksem må fuktighetskremer brukes alternerende med TCS daglig. I bedre perioder sløyfes glukokortikoidpreparatene helt til fordel for fuktighetskremene. På andre lokalisasjoner enn ansikt og genitalia kan middels sterke til sterke TCS benyttes daglig i 1–3 uker hos voksne, og deretter trappes ned til 2 ganger per uke i 3–4 uker. Behandling med TCS skal avtrappes gradvis for å unngå oppblussing av sykdommen (rebound fenomen).

TKI påføres i tynt lag på affiserte hudområder 2 ganger daglig. Pasienter som responderer på inntil 6 ukers behandling med topikal behandling 2 ganger daglig, kan gå over til vedlikeholdsbehandling 1 gang daglig 2 dager i uken.

- Bivirkninger

Bivirkninger ved TCS avhenger av styrkegrad og behandlinglengde; først og fremst kan bivirkninger som lokal atrofi, striae, nekroser og forsinket sårtilheling oppleves. Huden i ansiktet, på og omkring genitalia og i aksillene er mest utsatt for atrofiske forandringer.

Topikale kalsinevrinhemmere er ikke beslektet med glukokortikoider og gir ikke hudatrofi. Brennende følelse og pruritus på applikasjonsstedet er svært vanlig.

Legemiddelhåndboka og preparatomtalene for de aktuelle topikale preparatene beskriver bruk av disse til behandling av atopisk dermatitt nærmere (4, 11).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Det er bestilt en metodevurdering av dupilumab til behandling av voksne pasienter med alvorlig AD, dvs. bestillingen gjelder kun for deler av den markedsførte indikasjonen, som også inkluderte moderat AD i tillegg til alvorlig AD.

Den helseøkonomiske modellen fra Sanofi baserer seg på effektdata fra CAFÈ studien (studievarighet 16 uker) og en subgruppe definert av EMA med pasienter fra CHRONOS (studievarighet 52 uker) med «CAFÈ-lignende» karakteristika (CHRONOS-CAFÈ-like, CCL). CCL var ikke en predefinert subgruppe, men en gruppe definert i etterkant av studien for å reflektere CAFÈ populasjonen. CAFÈ studien (og implisitt også CCL subgruppen) inkluderte ifølge EMA pasienter med alvorlig AD hvor behandling med ciklosporin:

- Ikke har demonstrert adekvat effekt,
- Har hatt uakseptable bivirkninger, eller
- Ikke er medisinsk tilrådelig (3).

Noen av de inkluderte pasientene hadde tidligere prøvd annen systemisk behandling enn ciklosporin, slik som metotreksat, azatioprin og mykofenolatmofetil.

I CAFÈ og CHRONOS studiene sammenlignes behandling med dupilumab og placebo, begge kombinert med en standard basisbehandling (SoC) bestående av TCS, fuktighetskrem og for noen pasienter også topikale kalsinevrinhemmere (TKI). CAFÈ og CHRONOS studiene var randomiserte, blindede, placebokontrollerte fase III studier.

Hovedstudiene som EMA (3) vurderte ved innvilgelse av markedsføringstillatelse (MT) var:

- CHRONOS (R668-AD-1224, [NCT02260986](#))
- SOLO 1 (R668-AD-1334, [NCT02277743](#))
- SOLO 2 (R668-AD-1416, [NCT02277769](#))

EMA vurderte også flere støttstudier, bl.a. CAFÈ (R668-AD-1424, [NCT02755649](#)) og OLE (R668-AD-1225, [NCT01949311](#)).

Sanofi har utelatt SOLO 1 og 2 studiene fra den helseøkonomiske analysen ettersom dupilumab her var administrert som monoterapi. Bruk av TCS var et studiekrav i CAFÈ- og CHRONOS-studiene, og det forventes at fremtidige retningslinjer og norsk klinisk praksis vil innebære at pasienter som får dupilumab fortsetter med grunnleggende topikal behandling for å optimalisere behandlingseffekt. OLE ble utelatt fordi den fremdeles pågår.

Det er ikke gjort litteratursøk som belyser om at den aktuelle pasientgruppen kan ha nytte av behandling utover det som er presentert som støttende behandling, dette fordi det ikke forventes at pasienter i klinisk praksis pga. bivirkningsprofil vil ha tilbud om annen langvarig systemisk behandling dersom ciklosporin ikke kan benyttes. Ifølge klinikere som Legemiddelverket har konferert, kan det for noen

pasienter være aktuelt med langvarig bruk av for eksempel metotreksat. Alternative systemiske behandlinger er forbundet med en del betydningsfulle bivirkninger, og bruken av disse legemidlene er off-label. Dette bidrar med noe usikkerhet til analysen, men Legemiddelverket har valgt å akseptere at litteratursøk ikke foreligger ettersom det ikke vurderes hensiktsmessig for denne metodevurderingen.

Dupilumab sammenlignes derfor med standard støttebehandling bestående av TCS, fuktighetskrem og ev. TKI i analysen.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Tabell 3 viser CAFÈ og CHRONOS studiene som Sanofi har vurdert relevante for metodevurderingen. Tabellen tar utgangspunkt i studiene med hele studiepopulasjonen, slik som de er beskrevet av U.S. National Library of Medicine (clinicaltrials.gov). Begge studiene er randomiserte, blindete, fase III studier.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier. (Hele studiepopulasjonen beskrives her, altså en større populasjon enn hva som inngår i Sanofis basecase)

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
CAFÈ (R668-AD-1424) NCT02755649 Blindet RCT, fase III	Voksne pasienter med alvorlig AD, hvor ciklosporin (CSA) ikke har demonstrert adekvat effekt, har hatt uakseptable bivirkninger eller ikke er medisinsk tilrådelig. (N=325)	Dupilumab 300 mg hver andre uke (q2w) + TCS (N=107) eller, dupilumab 300 mg hver uke (qw) + TCS (N=110) Loading dose 600 mg på dag 1 i både q2w og qw armen Behandlingsvarighet 16 uker	Placebo + TCS (N=108) Behandlingsvarighet 16 uker	Andel pasienter med EASI 75 ved uke 16	Andel pasienter med IGA 0-1 og reduksjon av ≥ 2 poeng fra baseline IGA, Reduksjon i pruritus NRS, SCORAD, BSA, POEM, DLQI, GISS, HADS, ukentlig dose TCS, TEAE
CHRONOS (R668-AD-1224) NCT02260986 Blindet RCT, fase III	Voksne pasienter med moderat-alvorlig AD, hvor topikale kortikosteroider (TSA) ikke har demonstrert adekvat effekt. Majoriteten av CHRONOS pasientene har ikke tidligere mottatt systemisk behandling (N=740)	Dupilumab 300 mg hver andre uke (q2w) + TCS (N=106) eller, dupilumab 300 mg hver uke (qw) + TCS (N=319) Loading dose 600 mg på dag 1 i både q2w og qw armen Behandlingsvarighet 52 uker	Placebo + TCS (N=315) Behandlingsvarighet 52 uker	Ko-primære endepunkt: Andel pasienter med EASI 75 ved uke 16 og samtidig IGA 0-1 og reduksjon av ≥ 2 poeng fra baseline IGA	Reduksjon i pruritus NRS, SCORAD, BSA, POEM, DLQI, GISS, HADS, ukentlig dose TCS, TEAE

AD = atopisk dermatitt, q2w = hver andre uke, qw = hver uke, TCS = topikale kortikosteroider, EASI = Eczema Area and Severity Index, EASI 75 = Forbedring på $\geq 75\%$ fra EASI ved baseline, IGA = Investigator Global Assessment, pruritus NRS = pruritus numerical rating scale, SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis, POEM = Patient Oriented Eczema Measure, DLQI = Dermatology Life Quality Index, GISS = Global Individual Signs Score, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, TEAE = treatment-emergent adverse events, BSA = Body Surface Area dekket av AD, TSA = topikale kortikosteroider

Pågående studier

Det pågår ukontrollerte oppfølgingsstudier hvor enkelte dupilumab-pasienter fra SOLO, CAFÈ og CHRONOS studiene følges:

R668-AD-1415, SOLO CONTINUE, [NCT02395133](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02395133)

R668-AD-1225, open-label extension (OLE) studie, [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket vurderer at effektdata fra en populasjon bestående av pasienter med alvorlig AD som tidligere har mottatt (eller er kontraindisert for) systemisk behandling er relevant for denne metodevurderingen. CAFÈ populasjonen er dermed relevant, men denne studien varte kun i 16 uker og kan ikke informere om langtidseffekt.

Det hadde vært ønskelig å ha muligheten til å vurdere å bruke resultater fra OLE studien som støtte for langtidseffekt i dupilumab-armen i modellen, men ifølge Sanofi er ikke disse dataene tilgjengelige enda. I EPAR henvises det imidlertid til analyser gjort ved uke 16 og 52 for hvor mange pasienter som har nådd EASI-75 relativt til baseline i «parent study». Legemiddelverket har påpekt dette overfor Sanofi, men Legemiddelverket har likevel ikke fått tilgang til disse dataene med begrunnelse at oppfølgingsstudien ikke er ferdigstilt.

I mangel på andre langtidsdata, har legemiddelverket akseptert å bruke data fra CCL subgruppen av CHRONOS studien. Å bruke en ikke-predefinert subgruppe på denne måten er metodisk feil, men det er i dette tilfellet nødvendig for å kunne beregne effekt mellom uke 16 og 52 basert på relevant populasjon.

Legemiddelverket har på bakgrunn av dette derfor benyttet klinisk dokumentasjon fra CAFÈ studien og CCL subgruppen fra CHRONOS i denne metodevurderingen. Inklusjons og eksklusjonskriterier drøftes i kapittel 3.1.

Legemiddelverket vurderer at klinisk effekt og sikkerhet er godt dokumentert; studiene var randomiserte, blindede og placebokontrollerte, i fase III.

3 PICO³

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Per i dag er formelle verktøy for å måle alvorlighet av atopisk dermatitt lite brukt i norsk klinisk praksis. Diagnosen alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter baseres i klinisk praksis oftest på en ikke-formalisert vurdering av sykdomsutbredelse; dvs. hissig eksem på store deler av kroppen over tid, uttalt kløe og påvirket nattesøvn der man ikke får kontroll på symptomer med adekvat smøring av topikale preparater og jevnlig lysbehandling. Klinikerne påpeker samtidig at lysbehandling ikke er et tilgjengelig alternativ for en stor del av pasientene pga. geografiske forskjeller. Slik behandling er heller ikke langtidsbehandling pga. potensielt karsinogene bivirkninger.

Aktuell populasjon består av voksne pasienter som har prøvd annen systemisk behandling slik som ciklosporin uten å oppleve adekvat effekt, eller har kontraindikasjoner for de systemiske behandlingene som er tilgjengelig per i dag.

Klinikere som Legemiddelverket har konferert mener det vil være relevant å benytte validerte verktøy som EASI med kløeskala eller SCORAD dersom dupilumab tas i bruk i spesialisthelsetjenesten. En EASI score >21 og en SCORAD score >49 tilsvarer alvorlig AD (5, 12).

Under presenteres tre verktøy for å måle alvorlighet/respons ved AD. Det finnes mange flere slike verktøy, men disse tre vil være gjenstand for diskusjon senere i metodevurderingen og presenteres derfor særskilt.

Vurdering av alvorlighet med EASI, SCORAD og IGA verktøy


EASI - Eczema Area Severity Index

Ved EASI vurderes utbredelse av sykdom og alvorlighet av kliniske tegn. Utbredelse vurderes for fire områder av kroppen; hode og nakke, armer, overkropp, underkropp/ben. Det gis score for utbredelse av følgende kliniske tegn på hvert av disse nevnte stedene på kroppen; rødhet, hudfortykninger, merker etter kløe, lichenification.

Hver parameter innenfor hvert område av kroppen gis en score fra 0-3, og maks EASI score er 72. EASI i seg selv måler ikke kløegrav og tap av søvn, men disse to indikatorene er tatt med i online EASI kalkulatoren som finnes på <https://www.easiscore.com/>.

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4 Alvorlighetsstrata for EASI



EASI score	Alvorlighetsgrad
0	Klar
0,1 – 1,0	Nesten klar
1,1 – 7,0	Mild
7,1 – 21,0	Moderat
21,1 – 50,0	Alvorlig
50,1 – 72,0	Veldig alvorlig

Figur 2: Skjermdump fra online EASI kalkulator (<https://www.easiscore.com/>)

SCORAD - Scoring of Atopic Dermatitis

SCORAD verktøyet inkluderer utbredelse av sykdom, alvorlighet og subjektive symptomer som kløe og søvntap. Det gis maks 103 poeng.

Area

Head and neck (9% BSA) 0% 25% 50% 75% 100%

Upper limbs (left) (9% BSA) 0% 25% 50% 75% 100%

Upper limbs (right) (9% BSA) 0% 25% 50% 75% 100%

Lower limbs (left) (18% BSA) 0% 25% 50% 75% 100%

Lower limbs (right) (18% BSA) 0% 25% 50% 75% 100%

Anterior trunk (18% BSA) 0% 25% 50% 75% 100%

Back (18% BSA) 0% 25% 50% 75% 100%

Genitals (1% BSA) 0% 25% 50% 75% 100%

Intensity

A representative area of eczema is selected. In this area, the intensity of each of the following signs is assessed as none (0), mild (1), moderate (2) or severe (3) (see [1]).

Redness 0 1 2 3

Swelling 0 1 2 3

Oozing / Crusting 0 1 2 3

Scratch marks 0 1 2 3

Skin thickening (lichenification) 0 1 2 3

Dryness 0 1 2 3

Subjective symptoms

Using a visual analogue scale where 0 is no itch (or no sleeplessness) and 10 is the worst imaginable itch (or sleeplessness).

Itch 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sleeplessness 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Figur 3: Skjermdump fra online SCORAD kalkulator (<http://scorad.corti.li/>)

Tabell 5: Alvorlighetsstrata for SCORAD (5)

SCORAD score	Alvorlighetsgrad
0 – 9,9	Klar
10,0 – 28,9	Mild
29,0 – 48,9	Moderat
49,0 - 103	Alvorlig

IGA – Investigator Global Assessment:

IGA skalaen bruker kliniske tegn som beskrevet i tabellen under til å gjøre en vurdering av alvorlighet.

Tabell 6: IGA skala for atopisk dermatitt, utarbeidet og validert av Eli Lilly (13)

Score	Morphological Description
0 – Clear	No inflammatory signs of atopic dermatitis (no erythema, no induration/papulation, no lichenification, no oozing/crusting). Post-inflammatory hyperpigmentation and/or hypopigmentation may be present.
1 – Almost clear	Barely perceptible erythema, barely perceptible induration/papulation, and/or minimal lichenification. No oozing or crusting.
2 – Mild	Slight but definite erythema (pink), slight but definite induration/papulation, and/or slight but definite lichenification. No oozing or crusting.
3 – Moderate	Clearly perceptible erythema (dull red), clearly perceptible induration/papulation, and/or clearly perceptible lichenification. Oozing and crusting may be present.
4 – Severe	Marked erythema (deep or bright red), marked induration/papulation, and/or marked lichenification. Disease is widespread in extent. Oozing or crusting may be present.

Ved tolking av score ut ifra IGA skalaer, skal utbredelse av sykdom brukes til å differensiere mellom ulike score (14).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Med utgangspunkt i at dupilumab vil brukes i henhold til indikasjon, vil kun pasientkarakteristika og resultater fra dupilumab Q2W og placebo armene i CAFÈ og CHRONOS studiene være relevante i de etterfølgende avsnittene.

Tabell 7 og Tabell 8 viser inklusjons- og eksklusjonskriteriene i hhv. CAFÈ og CHRONOS studiene.

Tabell 7: Inklusjons- og eksklusjonskriterier hentet fra appendiks til publikasjonen for CAFÈ studien (15)

Inclusion	Exclusion
<p>Male or female, 18 years of age or older with severe chronic AD (according to American Academy of Dermatology Consensus Criteria), for whom treatment with potent TCS was indicated</p> <p>Previously exposed to ciclosporin A (CsA), and CsA treatment should not be continued or restarted due to intolerance and/or unacceptable toxicity or inadequate response</p> <p>OR</p> <p>No prior CsA exposure and not currently a candidate for CsA treatment due to medical contraindications</p> <p><i>NOTE: Acceptable documentation included contemporaneous chart notes that recorded CsA and treatment outcome, or investigator documentation based on communication with the patient's treating physician.</i></p> <p>– IGA score ≥ 3, on the IGA scale of 0–4, at screening and baseline</p> <p>– Percent body surface area (BSA) affected $\geq 10\%$</p> <p>-Eczema Area Severity Index (EASI) score ≥ 20 at the screening and baseline visits (A single reassessment of EASI score was allowed within 48 hours of the initial screening, if the EASI score at the initial screening visit was either 18 or 19)</p>	<p>-Participation in a prior dupilumab clinical study</p> <p>-Treatment with an investigational drug within 8 weeks or within 5 half-lives (if known), whichever was longer, prior to screening</p> <p>-Hypersensitivity and/or intolerance to corticosteroids or to any other ingredients contained in the TCS product used in the study</p> <p>-Systemic CsA, systemic corticosteroids or phototherapy within 4 weeks prior to screening, and azathioprine (AZA), methotrexate (MTX), mycophenolate mofetil (MMF) or Janus kinase (JAK) inhibitors within 8 weeks prior to screening</p> <p>-Treatment with a TCI within 1 week prior to the screening visit</p> <p>-At the baseline visit, $\geq 30\%$ of the total lesional surface located on areas of thin skin that could not be safely treated with medium-potency TCS (e.g. face, neck, intertriginous areas, genital areas, areas of skin atrophy)</p> <p>-Initiation of treatment of atopic dermatitis with prescription moisturizers or moisturizers containing additives such as ceramide, hyaluronic acid, urea or filaggrin degradation products during the screening period (use of stable doses of such moisturizers could continue if initiated before the screening visit)</p>

Tabell 8: Inklusjons- og eksklusjonskriterier hentet fra appendiks til publikasjonen for CHRONOS studien (16)

Inclusion	Exclusion
<p>Male or female, 18 years of age or older with AD as defined by American Academy of Dermatology Consensus Criteria present for ≥ 3 years prior to screening</p> <p>– Documented recent history, within 6 months prior to screening, of inadequate response to topical AD medications</p> <p>– IGA score ≥ 3, on the IGA scale of 0–4, at screening and baseline</p> <p>– Percent body surface area (BSA) affected $\geq 10\%$</p> <p>– Eczema Area and Severity Index (EASI) score of ≥ 16 at screening and baseline</p> <p>– Pruritus numerical rating scale (NRS) average score for peak itch intensity ≥ 3</p> <p>Applied moisturisers at least twice daily for the 7 days before randomization</p>	<p>-Participation in a prior dupilumab clinical trial</p> <p>– Important adverse effects of topical medication</p> <p>– Treatment with:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prescription moisturizers or moisturizers containing additives such as ceramide, hyaluronic acid, urea, or filaggrin degradation products, if initiated during the screening period ▪ TCS or TCI within 1 week before baseline ▪ investigational drug within 8 weeks or 5 half-lives (whichever is longer), before baseline ▪ immunosuppressive/immunomodulating drugs or phototherapy for AD within 4 weeks before baseline, or any condition that in the opinion of the investigator, is likely to require such treatments during the first 2 weeks of study treatment ▪ biologics, including cell-depleting agents within 6 months before baseline, or until lymphocyte count returns to normal, whichever is longer; or other biologics, within 5 half-lives or 16 weeks, whichever is longer ▪ live (attenuated) vaccine within 12 weeks before baseline <p>– At baseline, $\geq 30\%$ of total lesional surface located on areas of thin skin that cannot be safely treated with medium or higher potency TCS (e.g., face, neck, intertriginous areas, genital areas, areas of skin atrophy)</p>

Sanofi har sendt inn klinisk dokumentasjon for, og benytter data fra, to populasjoner i sitt basecase. Frem til uke 16 i Sanofi sitt basecase, benyttes data fra en subgruppe av pasienter fra CAFÈ + CCL populasjonen med IGA score på 4. Pasienter fra CCL populasjonen med en IGA score på 4 informerer om effekt mellom uke 16 og 52, supplert med data fra hele CHRONOS populasjonen (FAS) for beregning av andelen pasienter som responderer. Pasientkarakteristika for CAFÈ + CCL subpopulasjon med IGA 4 score vises i Tabell 9.

Tabell 9: Baselinekarakteristika fra CAFÈ og CHRONOS pasientene som inngår i Sanofis basecase. Dette er en subgruppe av pasienter med IGA score 4 (kilde dokumentasjonspakken)

CAFÈ + CHRONOS CAFÈ-like*	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS (N=62)	Placebo QW + TCS (N=88)
Male, n (%)	42 (67.7%)	57 (64.8%)
Median age (IQR), years	41.0 (28.0, 49.0)	37.5 (29.0, 49.0)
Race		
White	56 (90.3%)	79 (89.8%)
Black or Africa American	1 (1.6%)	0
Asian	5 (8.1%)	9 (10.2%)
Other	0	0
Not reported/missing	0	0
<i>Prognostic factors</i>		
Median atopic dermatitis duration (IQR), years	33.5 (22.0, 45.0)	28.0 (19.0, 41.0)
EASI score, median (IQR)	34.8 (30.0, 44.8)	40.3 (32.0, 48.3)
BSA of AD, median % (IQR)	61.5 (50.0, 74.9)	67.8 (49.8, 85.0)
DLQI score, median (IQR)	17.0 (9.0, 22.0)	18.0 (12.5, 23.0)
IGA score		
IGA 3 (%)	0	0
IGA 4 (%)	62 (100%)	88 (100%)
Weekly average of peak pruritus NRS, median (IQR)	7.7 (7.0, 8.4)	7.8 (6.6, 8.7)
POEM, median (IQR)	22.0 (18.0, 26.0)	23.0 (19.5, 26.0)
HADS, median (IQR)	13.0 (8.0, 19.0)	14.0 (8.5, 21.0)
EQ-5D VAS, median (IQR)	56.0 (32.0, 70.0)	42.5 (25.0, 67.0)
EQ-5D Utility, median (IQR)	0.725 (0.689, 0.796)	0.690 (0.191, 0.796)

Note: FAS = full analysis set, QW = once a week once, Q2W = every second week, TCS = Topical corticosteroids, AD = atopic dermatitis, EASI = Eczema Area and Severity Index, BSA = Body Surface Area, DLQI = Dermatology Life Quality Index, IGA = Investigator Global Assessment, NRS = Numerical Rating Scale, POEM = Patient Oriented Eczema Measure, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, EQ-5D = 3-level EUROQOL five dimensions questionnaire, VAS = Visual Analogue Scale.

Ved sammenligning av pasientkarakteristika for hele CAFÈ + CCL populasjonen (FAS) med subgruppen IGA4, er det ikke store forskjeller mellom gruppene med unntak av IGA score, jf. Tabell 10. Klinikere Legemiddelverket har konferert mener at både hele CAFÈ + CCL populasjonen og IGA subgruppen av denne må karakteriseres som å ha alvorlig AD. I tillegg til score på ulike måleverktøy har pasientene en lang sykdomshistorikk, og de både er og har vært aktuelle for systemisk behandling tidligere.

Tabell 10: Venstre: Pasientkarakteristika hele CAFÈ + CCL populasjonen (FAS). Høyre: Subgruppe med IGA score 4 fra CAFÈ + CCL populasjonen (kilde NICE og Sanofi)

	CAFÈ & CHRONOS-CAFÈ-like	
	dupilumab [^] + TCS (n=130)	placebo + TCS (n=169)
Age in years*	38 (13)	38 (13)
Men, %	59	60
BMI in kg/m ² *	25 (4)	26 (5)
Caucasian, %	93	90
Asian, %	5	7
Years with AD*	30 (15)	29 (15)
Percent BSA with AD*	57 (19)	59 (22)
EASI [0-72, >20=severe]*	34 (11)	35 (12)
IGA [0-4, 4=severe]*	3.5 (0.5)	3.5 (0.5)
Weekly average of peak daily pruritus NRS [0-10, >6=severe]*	7 (2)	7 (2)
SCORAD [0-103, >50=severe]*	69 (13)	69 (13)
POEM [0-28, >24=severe]*	20 (6)	20 (6)
DLQI [0-30, >10=very large effect]*	15 (8)	15 (8)
HADS [0-42, 11 overt depression/anxiety]*	13 (8)	13 (8)
EQ-5D utility*	0.72 (0.25)	0.63 (0.32)

*Mean (standard deviation); [^]licensed dose (300 mg every 2 weeks); AD, atopic dermatitis; BMI, body mass index; BSA, body surface area; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; IGA, Investigator's Global Assessment; n, number of patients; NRS, numerical rating scale; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis; TCS, topical corticosteroids

Parameter Mean value (SD)	CAFÈ+CLL
Age (avg, yr)	39.1 (12.9)
Gender (male, %)	64.9
Disease specific baseline values	
IGA	4
EASI	39.8 (11.6)
DLQI	16.7 (7.7)
POEM	21.3 (5.8)
Pruritus NRS	7.2 (2.0)
BSA	65.1% (19.9)
SCORAD	74.0 (11.5)
Depression/anxiety baseline values	
HADS	14.7 (8.3)
EQ-5D	0.61 (0.31)

Tabell 10 viser pasientkarakteristika for CHRONOS pasientene (FAS) som benyttes ved beregning av andel respondere mellom uke 16 og 52.

Tabell 11: Pasientkarakteristika CHRONOS FAS (16)

CHRONOS	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Placebo QW + TCS (N=315)
Male, n (%)	62 (58.5%)	193 (61.3%)
Median age (IQR), years	40.5 (28.0, 49.0)	34.0 (25.0, 45.0)
Race		
White	74 (69.8%)	208 (66.0%)
Black or AfricaAmerican	2 (1.9%)	19 (6.0%)
Asian	29 (27.4%)	83 (26.3%)
Other	1 (0.9%)	5 (1.6%)
Not reported/missing	0	0
<i>Prognostic factors</i>		
Median atopic dermatitis duration (IQR), years	28.0 (20.0, 44.0)	26.0 (17.0, 38.0)
EASI score, median (IQR)	30.9 (22.3, 41.6)	29.6 (22.2, 40.8)
BSA of AD, median % (IQR)	58.8% (43.5, 78.5)	55.0% (40.0, 75.0)
DLQI score, median (IQR)	13.5 (8.0, 20.0)	14.0 (9.0, 20.0)
IGA score		
IGA 3 (%)	53 (50%)	168 (53.3%)
IGA 4 (%)	53 (50%)	147 (46.7%)
Weekly average of peak pruritus NRS, median (IQR)	7.7 (6.6, 8.5)	7.6 (6.3, 8.6)
POEM, median (IQR)	21.0 (16.0, 25.0)	20.0 (16.0, 25.0)
HADS, median (IQR)	12.5 (7.0, 18.0)	11.0 (6.0, 18.0)
EQ-5D VAS, median (IQR)	60.0 (40.0, 77.0)	60.0 (40.0, 75.0)
EQ-5D Utility, median (IQR)	0.725 (0.620, 0.796)	0.725 (0.585, 0.796)

Note: FAS = full analysis set, QW = once a week once, Q2W = every second week, TCS = Topical corticosteroids, IQR = interquartile range, AD = atopic dermatitis, EASI = Eczema Area and Severity Index, BSA = Body Surface Area, SCORAD, DLQI = Dermatology Life Quality Index, IGA = Investigator Global Assessment, NRS = Numerical Rating Scale, SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis, POEM = Patient Oriented Eczema Measure, HAND = Hospital Anxiety and Depression Scale, EQ-5D = 3-level EUROQOL five dimensions questionnaire, VAS = Visual Analogue Scale.

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

I Sanofis basecase er det benyttet data fra subpopulasjonen fra CAFÈ og CCL med IGA4 score.

Data fra samtlige pasienter i CHRONOS armene dupilumab Q2W og placebo er benyttet for å beregne responsvarighet i modellen. Disse pasientene har karakteristika som presentert i Tabell 11.

Legemiddelverkets vurdering

Benyttes fullstendig analysesett eller subgruppen IGA4:

Sanofi har i sin hovedanalyse valgt å innskrenke populasjonen til kun pasienter med en IGA score på 4 ved inklusjon i studiene. Det var ikke predefinert i studiene at det skulle gjøres en egen analyse for IGA4. Sanofi forklarer behovet for denne innskrenkingen med at sykdommens alvorlighet varierer over tid, og at pasienten ikke nødvendigvis hadde alvorlig AD ved inklusjon i studiene, selv om de hadde fått CsA/systemisk behandling tidligere i sin sykdomshistorikk. Sanofi mener at IGA-verktøyet er det verktøyet

som likner mest hvordan den kliniske vurderingen av alvorlighet hos AD-pasienter gjøres i dag, noe som støttes av klinkere som selskapet har vært i dialog med.

Legemiddelverket er enige i at alvorligheten av AD kan variere over tid hos den enkelte pasient, men mener samtidig at det er godt dokumentert at pasientene i CAFÈ og CCL populasjonen hadde alvorlig AD da de ble inkludert i studiene. Legemiddelverket ønsker derfor ikke å benytte den innskrenkede studiepopulasjonen IGA 4 i sin analyse, og benytter heller den uinnskrenkede populasjonen (FAS).

Hos EMA ble det registrert, i forbindelse med utstedelse av MT, at pasientene i CAFÈ studien hadde alvorlig AD (3). Disse pasientene har tidligere vært behandlet med, eller vurdert behandlet med, ciklosporin, som har indikasjonen «alvorlig AD der systematisk behandling er nødvendig» (17). I appendikset til CAFÈ publikasjonen (15) er det spesifisert at det er inkludert pasienter med alvorlig kronisk atopisk dermatitt (som definert ved American Academy of Dermatology Consensus Criteria (18)) i studien. Også i databasen på nettsiden ClinicalTrials.gov er populasjonen registrert med alvorlig AD ([NCT02755649](#)).

I CAFÈ og CHRONOS studiene var det benyttet flere verktøy for å måle effekt, og en samlet vurdering av disse og andre pasientkarakteristika tilsier at pasientene i hele CAFÈ + CCL populasjonen hadde alvorlig AD. Legemiddelverket mener både at det ikke er relevant å innskrenke denne populasjonen basert på IGA 4 score, og at dette også ville ha vært metodisk feil ettersom dette ikke var en predefinert subgruppe. Det foreligger på generelt grunnlag risiko for bias av resultater, dersom man velger ut hvilke subgrupper man skal analysere data på i etterkant av studiedataene foreligger.

IGA synes videre ikke å være et validert verktøy for å vurdere alvorlighet, og bl.a. finnes det flere utgaver av verktøyet med ulike skalaer. Det synes heller ikke å ha en god nok inter-reliability til å kunne brukes alene (19, 20). Ved en systematisk gjennomgang av 18 instrumenter som vurderer alvorlighet (utført i 2017), ble Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), Patient-Oriented SCOring Atopic Dermatitis (PO-SCORAD), Self-Administered Eczema Area and Severity Index (SA-EASI) og adapted SA-EASI vurdert som tilstrekkelig validerte for å vurdere symptomer i kliniske studier (21). Mens IGA baserer seg på klinikerens eller utprøverens inntrykk av pasientens eksem, bruker bl.a. EASI et vektet scoringssystem. De ulike verktøyene er delvis overlappende og utfyllende av hverandre.

Sanofi har på forespørsel om hvilken utgave av IGA-verktøyet som var benyttet i CAFÈ og CHRONOS studiene oppgitt at de ikke hadde benyttet en validert versjon, men en versjon (22) som er «tilnærmet identisk» med en skala legemiddelselskapet Lilly har utviklet, og som FDA skal ha uttalt at er tilstrekkelig for å vurdere effekten av et av Lillys AD legemidler (13). Denne IGA versjonen er gjengitt i Tabell 6.

Legemiddelverket mener basert på tilgjengelig litteratur og informasjon fra kliniske eksperter, at pasienter fra hele CAFÈ + CCL populasjonen, med karakteristika som beskrevet i Tabell 12, er representative for aktuell norsk populasjon med alvorlig AD. I Legemiddelverkets basecase er FAS (totalpopulasjonen) fra CAFÈ og CCL derfor valgt for den helseøkonomiske analysen. Tabell 12 viser pasientkarakteristika for pasientpopulasjonen som inngår i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Tabell 12: Pasientkarakteristika CAFÈ og CCL, ved totalpopulasjonen FAS (kilde NICE)

	CAFÈ & CHRONOS-CAFÈ-like	
	dupilumab ^a + TCS (n=130)	placebo + TCS (n=169)
Age in years*	38 (13)	38 (13)
Men, %	59	60
BMI in kg/m ² *	25 (4)	26 (5)
Caucasian, %	93	90
Asian, %	5	7
Years with AD*	30 (15)	29 (15)
Percent BSA with AD*	57 (19)	59 (22)
EASI [0-72, >20=severe]*	34 (11)	35 (12)
IGA [0-4, 4=severe]*	3.5 (0.5)	3.5 (0.5)
Weekly average of peak daily pruritus NRS [0-10, >6=severe]*	7 (2)	7 (2)
SCORAD [0-103, >50=severe]*	69 (13)	69 (13)
POEM [0-28, >24=severe]*	20 (6)	20 (6)
DLQI [0-30, >10=very large effect]*	15 (8)	15 (8)
HADS [0-42, 11 overt depression/anxiety]*	13 (8)	13 (8)
EQ-5D utility*	0.72 (0.25)	0.63 (0.32)

*Mean (standard deviation); ^alicensed dose (300 mg every 2 weeks); AD, atopic dermatitis; BMI, body mass index; BSA, body surface area; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; IGA, Investigator's Global Assessment; n, number of patients; NRS, numerical rating scale; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis; TCS, topical corticosteroids

Inklusjon- og eksklusjonskriterier:

Deler av inklusjons- og eksklusjonskriteriene i CAFÈ og CHRONOS studiene er avvikende i forhold til klinisk praksis, og kriteriene kan ha ført til at man har selektert andre pasienter enn de man ville ha behandlet i norsk klinisk praksis.

I CAFÈ studien (16 ukers varighet) var det ikke tillatt å stoppe behandling med TCS dersom «lesions cleared», med unntak av hensyn til sikkerhet/bivirkninger (15). Dette er ikke i henhold til klinisk praksis hvor man i bedre perioder sløyfer glukokortikoidpreparatene helt til fordel for fuktighetskrem (11).

I CAFÈ og CHRONOS studiene kunne pasientene bli ekskludert dersom de tok i bruk fuktighetskremer som inneholdt helt ordinære ingredienser som urea eller hyaluronsyre i løpet av studieperioden. Sanofi har på forespørsel oppgitt at det etter screening og før randomisering ble ekskludert tre pasienter fra CHRONOS og ingen pasienter fra CAFÈ studien pga. «ureglementert» bruk av fuktighetskrem.

Legemiddelverket mener det er en risiko for at pasienter kan ha avstått fra å kjøpe ny, og bruke tilstrekkelige mengder, fuktighetskrem i frykt for å bli ekskludert fra studien, og at disse eksklusjonskriteriene fremstår som veldig strenge. Tilstrekkelig bruk av fuktighetskrem er en viktig del av basisbehandlingen av AD.

Ved inklusjon i CAFÈ studien var det ikke nødvendig at ev. vurderinger rundt ciklosporinbehandling var dokumentert i pasientens journal, og to pasienter ble inkludert på bakgrunn av «annen kommunikasjon» med pasientens lege. Legemiddelverket mener at vurderinger som er dokumentert i en journal på det

tidspunktet vurderingene ble gjort, er å foretrekke. Kommunikasjon med pasientens lege om retrospektive, ikke-journalførte vurderinger kan være biased.

I CAFÈ-studien kunne pasienter med en EASI score på 18 eller 19 ved screening komme tilbake for ny vurdering innen 48 timer, og dersom de ved ny screening hadde en EASI score på ≥ 20 , kunne de bli inkludert i studien. Legemiddelverket mener det er en svakhet ved studiedesignet at man tillater ny screening for pasienter som ikke møter inklusjonskriteriene. Sanofi har blitt spurt hvor mange av de inkluderte pasientene i CAFÈ studien som ble inkludert på bakgrunn av en slik ny screening, men har ikke tilgjengelig data for dette.

Selv om Legemiddelverket har identifisert en del punkter ved inklusjons- og eksklusjonskriteriene i CAFÈ og CHRONOS studiene som ikke er i overensstemmelse med klinisk praksis, mener Legemiddelverket etter en helhetlig vurdering at populasjonen som inngår i den helseøkonomiske modellen er relevant for norsk klinisk praksis.

Tidligere systemisk behandling:

Et mindretall av pasientene fra CAFÈ/CCL populasjonen har benyttet annen immunsuppresiv terapi enn ciklosporin, dette innebærer bl.a. metotreksat, azatioprin og mykofenolatmofetil som ikke har markedsført indikasjon for AD behandling. Disse legemidlene er i bruk også i norsk klinisk praksis per i dag, og CAFÈ + CCL populasjonen speiler derfor praksis med tanke på tidligere systemisk behandling.

Konklusjon for pasientpopulasjonen:

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen (FAS) fra CAFÈ og CCL.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at dupilumab vil brukes iht. markedsført indikasjon dersom legemiddelet finansieres, dvs. 300 mg administrert s.c. hver andre uke, og 600 mg ved oppstart. Finansieringen vil avgrenses til voksne pasienter med alvorlig AD hvor systemisk behandling er indisert, og hvor man ikke har opplevd adekvat effekt av tidligere behandling eller hvor man har kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer. Det antas at dupilumab vil kombineres med basisbehandling (SoC) bestående av TCA og/eller TKI og fuktighetskrem.

For de pasientene som tolererer og har effekt av dupilumab antas det at legemiddelet benyttes så lenge dette vedvarer. Dersom adekvat respons på dupilumab har uteblitt etter 16 ukers behandling, bør videre behandling vurderes iht. preparatomtalen (10).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I CAFÈ studien var det ikke tillatt å motta orale (systemiske) kortikosteroider som rescue-behandling, og i CAFÈ og CHRONOS studiene var det ikke tillatt å motta rescue-behandling med systemiske immunsuppressive legemidler (utover kortikosteroider) og lysbehandling. Dersom pasientene mottok rescue-behandling ble studiemedisinen seponert. Pasientene i CHRONOS studien kunne gjenoppta

behandling med dupilumab 4 uker etter siste lysbehandling eller 5 halveringstider etter systemisk terapi. CAFÈ pasientene måtte avstå fra studiemedisinen ut studieperioden dersom de mottok rescuemedisin. Det er ingen erfaringer fra norsk klinisk praksis i forhold til samtidig behandling med dupilumab med lysbehandling eller systemiske terapier, men Legemiddelverket utelukker ikke at det for enkelte pasienter kan være aktuelt å benytte korte behandlinger med orale kortikosteroider samt lysbehandling samtidig med dupilumab. Legemiddelverket antar at dupilumab ikke vil anvendes parallelt med andre systemiske behandlinger som for eksempel ciklosporin. Innsendt klinisk dokumentasjon antas dermed å være i henhold til klinisk praksis.

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

I modellen inngår det markedsførte regimet hvor dupilumab 300 mg administreres hver andre uke, med unntak av første administrering som er på 600 mg. I modellen er det mulig å velge å analysere for både endepunktet EASI-75 og EASI-50. I Sanofis basecase er EASI-75 brukt.

Pasienter som har oppnådd en relativ EASI reduksjon på 50% ved uke 16 fortsetter på legemiddelet frem til uke 24 for ny vurdering av effekt. Dersom en EASI reduksjon på 75% ikke var nådd ved uke 24, ble legemiddelet seponert. Pasientene mottar standard topikal basisbehandling (SoC) kombinert med dupilumab, og fortsetter på SoC alene dersom dupilumab seponeres. Pasienter som nådde EASI-75 ved uke 16 fortsetter på legemiddelet uavhengig av respons i uke 24. I Sanofis basecase inngår respons og effektdata fra CAFÈ + CCL.

I modellen antas det basert på CHRONOS data at 5,1% av de responderende pasientene årlig vil seponere behandling med dupilumab uavhengig av årsak. Dette er basert på antallet pasienter som nådde EASI-75 ved uke 16 (78 pasienter), og andelen av disse som seponerte behandling innen uke 52 (4 pasienter) i dupilumab Q2W armen i CHRONOS studien (16).

Legemiddelverkets vurdering

Pasientene ble i ITT analysene regnet som ikke-responderende dersom de mottok rescue-behandling, men i modellen regnes pasientene som responderende selv om de har mottatt rescue-behandling så lenge de hadde respons ved uke 52. Det er ikke modellert pauser på dupilumab i modellen.

Legemiddelverket utelukker ikke at noen pasienter vil kunne motta «rescue-behandling» med orale kortikosteroider eller lysbehandling samtidig som de behandles med dupilumab i norsk klinisk praksis, og er enige i at det ikke er plausibelt at pasienten vil motta annen systemisk behandling parallelt med dupilumab. I CHRONOS studien mottok 16 % av pasientene i dupilumab Q2W armen rescue-behandling sammenlignet med 52 % av pasientene i placeboarmen (16). Det foreligger ikke tall fra norsk klinisk praksis som kan informere om ev. bruk av rescue-behandling, men sensitivitetsanalyse utført av Legemiddelverket (jf. Kap 4.2.3) viser at IKER ikke påvirkes i særlig grad om man regner pasientene som mottar rescue-behandling som respondere eller ikke.

Legemiddelverket mener derfor at det er rimelig å inkludere pasienter som mottar rescue-behandling i modellen, slik det er gjort på bakgrunn av CHRONOS studien, ettersom dette sannsynligvis også vil forekomme i norsk klinisk praksis.

Det mangler også erfaring fra norsk klinisk praksis for andelen respondere som årlig vil seponere dupilumab behandling, men sensitivitetsanalyse utført av Legemiddelverket (jf. Kap 4.2.3) viser at IKER ikke påvirkes i særlig grad av seponeringsgrad.

Legemiddelverket godtar modelleringen av dupilumab.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Per i dag mangler det gode behandlingsalternativer for voksne pasienter med alvorlig AD som ikke opplever adekvat effekt av systemiske legemidler, eller som ikke kan benytte disse av medisinske årsaker. Disse pasientene behandles i norsk klinisk praksis med basisbehandling, bestående av TCS og/eller TKI, fuktighetskrem. Noen pasienter behandles også periodevis med lysbehandling hvor dette er tilgjengelig.

Orale kortikosteroider er ikke egnet som komparatorer ettersom dette i de aller fleste tilfeller er korttidsbehandlinger som ikke brukes sammenhengende over lengre tid, Ring et al. beskriver en ukes varighet på korttidskurer (23). Pga. geografiske forskjeller er ikke fototerapi en egnet komparator. Behandlinger er intermitterende over en periode på 6-12 uker, hvor pasientene må reise på behandling 3-5 ganger per uke (23).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I CAFÈ studien var det ikke tillatt å stoppe behandling med TCS dersom «lesions cleared», med unntak av ved hensyn til sikkerhet/bivirkninger (15). Dette er ikke i henhold til norsk klinisk praksis hvor man gjerne kun behandler med fuktighetskrem i gode perioder. I CHRONOS studien kunne pasientene stoppe helt med kortikosteroider til fordel for fuktighetskrem i gode perioder, noe som er i henhold til publiserte retningslinjer (2).

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

I den innsendte modellen inngår effektdata fra placeboarmen i CAFÈ + CCL populasjonen.

Legemiddelverkets vurdering

TCA regimet i CHRONOS ligger tettere opp mot norsk klinisk praksis hvor man i bedre perioder sløyfer glukokortikoidpreparatene helt til fordel for fuktighetskrem (11), og placeboarmen her er antageligvis mer representativ for aktuell norsk populasjon enn hva placeboarmen fra CAFÈ studien er, ettersom det i sistnevnte ikke var tillatt å stoppe behandling med TCS dersom «lesions cleared», med unntak av hensyn til sikkerhet/bivirkninger (15). Pasientene i placeboarmen av CAFÈ studien kan ha opplevd en annen effekt av sin behandling enn hva man kan anta at gjelder for klinisk praksis, dette diskuteres nærmere i kapittel 3.4.1

Legemiddelverket godtar basis topikal behandling i CAFÈ og CHRONOS studiene som komparator.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

I Sanofis basecase modelleres det primære utfallsmålet fra CAFÈ og CHRONOS studiene; EASI-75. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at EASI-75 er et relevant utfallsmål for pasienter med alvorlig AD, og at EASI-50 (en 50% reduksjon fra baseline) i tillegg også kan være klinisk relevant.

Legemiddelverket presenterer derfor her resultater for både EASI-75 og EASI-50, samt de sekundære utfallsmålene IGA og SCORAD. Fullstendig oversikt over samtlige resultater for sekundære utfallsmål finnes i de publiserte artiklene for CAFÈ og CHRONOS (15, 16). Ettersom dupilumab har fått MT for dosering hver andre uke (Q2W-armen), er ikke QW (dupilumab dosert hver uke) resultatene relevante for metodevurderingen.

Resultater for utvalgte primær og sekundærendepunkter fra CAFÈ og CCL:

Tabell 13: Resultater fra CAFÈ uke 16 og fra CHRONOS ved uke 16 og uke 52 (15, 16)

	Week 16 CAFÈ		Week 16 CHRONOS		Week 52 CHRONOS	
	Placebo qw plus TCS (n=108)	Dupilumab 300 mg, q2w plus TCS (n=107)	Placebo qw plus TCS (n=315)	Dupilumab 300 mg q2w plus TCS (n=106)	Placebo qw plus TCS (n=315)	Dupilumab 300 mg q2w plus TCS (n=106)
EASI score, LS mean % change from baseline	-46,6% ± 2,76	-79,8% ± 2,59	-43,2% (2-26)	-76,7% (3,77); p<0,0001	-45,8% (2,70)	-78,3% (4,44); p<0,0001 §
Proportion of patients who achieved EASI-75	29,6% (32)	62,6% (67)	23% (73)	69% (73); p<0,0001	22% (57)	65% (58); p<0,0001
Proportion of patients who achieved EASI-50	43,5 % (47)	85,0 % (91)	37% (118)	80% (85); p<0,0001 §	30% (79)	79% (70); p<0,0001 §
Proportion of patients who achieved IGA score 0/1 and reduction of ≥ 2 points from baseline	13,9 % (15)	40,2 % (43)	12% (39)	39% (41); p<0,0001	13% (33)	36% (32); p<0,0001
SCORAD score, LS mean % change from baseline	-29,5 ± 2,55	-62,4 ± 2,48	-31,8% (1,55)	-62,1% (2,61); p<0,0001	-34,1% (1,88)	-66,2% (3,14); p<0,0001 §

For tabellen over: Continuous efficacy endpoints were analysed using multiple approaches; in this paper, we present the last observation carried forward (LOCF) approach with an ANCOVA model, which captures the last value prior to rescue or dropout.
§ Nominally significant p value.

Tabell 14: Resultater fra CAFÈ studien for FAS populasjonen (kilde dokumentasjonspakken)

	Dupilumab® 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab® 300 mg QW + TCS	Placebo QW + TCS
FAS	N=107	N=110	N=108
Proportion of patients with EASI 75* at week 16**	64,5%	60,9%	32,4%

Tabell 15: Resultater fra CCL for FAS populasjonen (kilde: dokumentasjonspakken)

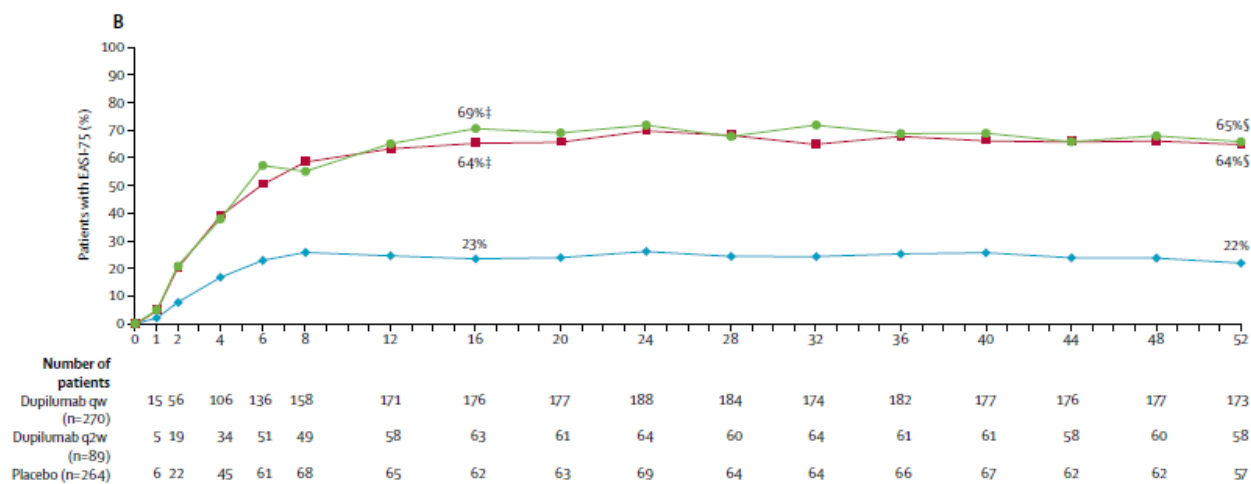
Treatment arm	Week 16			Week 52		
	Q2W + TCS (n=23)	QW + TCS (n=53)	Placebo + TCS (n=61)	Q2W + TCS (n=23)	QW + TCS (n=53)	Placebo + TCS (n=61)
Patients achieving EASI-75 at week 16 (primary analysis)	16 (69.6%)	30 (56.6%)	11 (18.0%)	11 (47.8%)	23 (43.4%)	11 (18.0%)
Patients achieving IGA =0/1 at week 16 (primary analysis)	7 (30.4%)	11 (20.8%)	4 (6.6%)	8 (34.8%)	8 (15.1%)	4 (6.6%)

Responsvarighet:

Figurene under viser at responsen over tid for EASI-50 og EASI-75 for hele CHRONOS populasjonen er relativt stabil mellom uke 16 og uke 52:



Figur 4: Andelen pasienter som når EASI-50 og respons over tid fra baseline og frem til uke 52 for totalpopulasjonen i CHRONOS studien (16)



Figur 5: Andelen pasienter som når EASI-75 og respons over tid fra baseline og frem til uke 52 for totalpopulasjonen i CHRONOS studien (15)

Innsendt modell.

Sanofi har levert en modell basert på en kombinasjon av beslutningstre- og markov-modellering. Frem til uke 52 (like lenge som CHRONOS/CCL studien varte benyttet beslutningstreet, og deretter går pasientene inn i markov-modellen. Dette forklares nærmere i kapittel 4.1.

Det primære endepunktet EASI-75 modelleres basert på resultater fra CAFÈ og CCL populasjonen, og det er også mulig å velge å modellere det sekundære endepunktet EASI-50. I basecase (All observed) blir pasienter som mottar rescue-behandling og oppnår de gitte responskriteriene sett på som respondere, slik som tidligere beskrevet. CHRONOS FAS populasjonen er benyttet for å beregne sannsynligheten for å respondere i uke 52, og som tidligere beskrevet var det få pasienter i CAFÈ + CCL populasjonen som mottok dupilumab etter uke 16.

Etter uke 52 benyttes årlige seponeringsrater basert på observasjoner i CHRONOS studien.

Responsvarighet i dupilumab- og SoC/placeboarmen baserer seg på vurderinger av sannsynlighet gjort av et ekspertpanel.

Legemiddelverkets vurdering

CHRONOS og CAFÈ studiene forble blindede for pasienter og utprøvere frem til analyse av studiedataene, dette er en styrke ved studiedesignet ettersom det minimerer muligheten for bias ved vurdering av effekt.

I dupilumab-armen (Q2W) av CHRONOS studien holder andelen pasienter som når EASI-75 og EASI-50 seg stabil mellom uke 16 og 52, jf. Figur 4 og Figur 5. I CCL subgruppen avtar imidlertid andelen pasienter som nådde EASI-75 mellom uke 16 og uke 52, jf. Tabell 15. Pga. lavt pasientantall kan denne reduksjonen like gjerne skyldes tilfeldigheter som en reell mangel på måloppnåelse.

Andelen pasienter som responderer på dupilumab- og placebo-behandling ved uke 52 er beregnet ut ifra hele CHRONOS populasjonen (FAS, 106 pasienter), ettersom det var et lavt antall pasienter som fikk behandling med dupilumab i CCL populasjonen (23 pasienter). CHRONOS pasientene er noe friskere enn CCL/CAFÈ pasientene, bl.a. har flertallet av CHRONOS pasientene ikke tidligere mottatt systemisk terapi i behandlingen av AD. En kan tenke seg at den relative effekten og andelen som responderer på behandling over tid er korrelert med sykdommens alvorlighet og pasientenes baselinekarakteristika, og derfor kan nevnte forskjeller mellom CHRONOS og CAFÈ/CCL populasjonen ha betydning ved predikering av respons ved uke 52.

Ved sammenligning av placeboarmene i CAFÈ og CHRONOS studiene ser vi at flere av pasientene i CAFÈ studien nådde EASI-75 og EASI-50 ved uke 16, dette kan ha sammenheng med at CAFÈ pasientene fikk et mer intensivt TCA regime enn CHRONOS pasientene. TCA regimet i CHRONOS ligger imidlertid tettere opp mot norsk klinisk praksis hvor man i bedre perioder sløyfer glukokortikoidpreparatene helt til fordel for fuktighetskrem (11), og Legemiddelverket mener det er rimelig å forvente at en lignende langtidseffekt (frem til uke 52) som er observert i CHRONOS studien også kan opptre i klinisk praksis. På bakgrunn av den observerte effektforskjellen i de to studiene kan det synes som om TCA behandling er en viktig predikator for effekt i tillegg til baseline pasientkarakteristika.

Legemiddelverket aksepterer at CHRONOS FAS brukes for å beregne andelen pasienter som har respons av behandling ved uke 52. CHRONOS studien speiler norsk klinisk praksis for TCA behandling og har et mer robust pasientantall enn hva CCL populasjonen alene har.

Færre pasienter i CAFÈ studien nådde EASI-75 sammenlignet med CHRONOS studien (63% vs. 69% i uke 16), mens det var flere pasienter fra CAFÈ studien som nådde EASI-50 sammenlignet med i CHRONOS studien (85% vs. 80% i uke 16). Responstrendene fra uke 16 i CHRONOS studien holdt seg stabil frem til uke 52. Kostnadseffektiviteten av å modellere EASI-50 sammenlignet med EASI-75 er undersøkt i en sensitivetsanalyse i 4.2.3, og viser en IKER i samme størrelsesorden.

Kliniker som Legemiddelverket har konferert mener det er plausibelt at man vil se samme trend for langtidsrespons hos pasienter med alvorlig AD sammenlignet med pasienter med moderat-alvorlig AD. Kliniker har også gitt innspill på at 12 måneders oppfølgingstid er kort, ettersom det ved langvarig behandling med biologiske legemidler kan dannes nye nøytraliserende antistoffer mot legemidlene, noe som kan svekke den kliniske responsen.

Oppsummert:

Legemiddelverket benytter effektdata fra pasienter CAFÈ + CCL populasjonen, og aksepterer at CHRONOS FAS brukes for å beregne andelen pasienter som har respons av behandling ved uke 52.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Samlede sikkerhetsdata for dupilumab skriver seg fra flere studier hvor dupilumab har vært benyttet som hhv. monoterapi og kombinert med topikale kortikosteroider og kalsinevrinhemmere. EPAR oppgir

imidlertid at trenden for TEAE (behandlingsavhengige bivirkninger) er lignende for dupilumab kombinasjonsterapi sammenlignet med monoterapi (3), men Legemiddelverket velger i dette tilfellet å presentere bivirkninger fra den aktuelle populasjonen for denne analysen.

Tabell 16: TEAE fra den 16 uker lange CAFÈ studien, kilde EPAR

	Placebo QW + TCS (N=315)	300 mg Q2W + TCS (N=110)
Any TEAE	214 (67.9%)	81 (73.6%)
Any TEAE causing discontinuation of study drug permanently	15 (4.8%)	1 (0.9%)
Maximum intensity for any TEAE, n(%)		
Mild	93 (29.5%)	45 (40.9%)
Moderate	110 (34.9%)	32 (29.1%)
Severe	11 (3.5%)	4 (3.6%)
Any death	0	0
Any TE SAE	6 (1.9%)	3 (2.7%)
Any TE SAE causing Discontinuation of study drug permanently	1 (0.3%)	0

Source: Module 5.3.5.3 R668-AD-1224 Post-text Table 7.1.2.1/1

Fra den 52 uker lange CHRONOS studien trekkes injeksjonsrelaterte bivirkninger, konjunktivitter og lokaliserte herpes simplex infeksjoner frem av betydning i dupilumab-armen, og det er disse nevnte bivirkningene som inngår i modellen. Det oppgis at de injeksjonsrelaterte bivirkningene var milde eller moderate og at raten for disse avtok med tid (16).

Tabell 17: Utvalgte TEAE fra CHRONOS og CAFÈ (15, 16)

Hendelser N (%)	16 ukers studien CAFÈ (FAS)		52 ukers studien CHRONOS (FAS)	
	Placebo (N=108)	Dupilumab Q2W (N=107)	Placebo (N=315)	Dupilumab Q2W (N=110)
Injection site reaction	0	2 (1,8 %)	24 (7,9 %)	16 (14,5 %)
Allergic conjunctivitis	7 (6,5 %)	16 (15,0 %)	Se samlede tall for conjunctivitis under	
Infectious conjunctivitis	3 (2,8 %)	12 (11,2 %)		
Conjunctivitis	Se kolonnene over		25 (7,9 %)	15 (13,6 %)
Oral herpes	0	3 (2,8 %)	9 (2,9 %)	4 (3,6 %)

TEAE resultatene fra CHRONOS studien var generelt sammenlignbare med resultatene fra den 16 uker lange CAFÈ studien. I CHRONOS, som i CAFÈ studien, var det flere pasienter i placebo + TCS armen som sluttet behandlingen pga. TEAE enn i dupilumab Q2W + TCS armen (7,6% vs. 1,8% i CHRONOS)

Innsendt modell

I Sanofi sitt basecase er de fire nevnte bivirkningene modellert, med insidenser som registrert i CAFÈ studien, jf. Tabell 18 under. For injeksjonsrelaterte reaksjoner benyttes en sannsynlighet for engangshendelse, mens det for konjunktivitter og herpes simplex benyttes sannsynligheter per sykklus.

Tabell 18: modellerte bivirkninger, basert på CAFÈ FAS (kilde Sanofi)

Adverse Event	DUP Q2W		SC	Frequency
Injection site reaction	0,030	0,000	0,000	One-time rate
Allergic conjunctivitis	0,542	0,000	0,268	Per cycle
Infectious conjunctivitis	0,421	0,000	0,089	Per cycle
Oral herpes	0,090	0,000	0,000	Per cycle

Legemiddelverkets vurdering

Insidensen av bivirkninger varierer innenfor de ulike subgruppene av den modellerte populasjonen, og dette kan dels forklares med lave pasientantall.

Tabell 19: insidenser av utvalgte bivirkninger i ulike subgrupper av den modellerte populasjonen (kilde Sanofi)

CAFÈ, FAS		
	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS	Placebo QW + TCS
Injection site reaction	0.030	0
Allergic conjunctivitis	0.542	0.268
Infectious conjunctivitis	0.421	0.089
Oral herpes	0.090	0
CAFÈ + CHRONOS CAFÈ-like, FAS		
	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS	Placebo QW + TCS
Injection site reaction	0.091	0
Allergic conjunctivitis	0.401	0.188
Infectious conjunctivitis	0.255	0.033
Oral herpes	0.055	0.011
CAFÈ + CHRONOS CAFÈ-like, IGA 4		
	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS	Placebo QW + TCS
Injection site reaction	0.074	0
Allergic conjunctivitis	0.407	0.275
Infectious conjunctivitis	0.333	0.059
Oral herpes	0.037	0

Note: FAS = full analysis set, QW = once a week once, Q2W = every second week, TCS = Topical corticosteroids.

Legemiddelverket vurderer at insidensen av de utvalgte bivirkningene i Tabell 17 som sammenligner CAFÈ med CHRONOS FAS, er relativt like, med unntak av injeksjonsrelaterte bivirkninger som er høyere i CHRONOS. Ettersom insidensen av injeksjonsrelaterte bivirkninger avtar med tiden i CHRONOS studien, mener Legemiddelverket at det er rimelig å modellere dette med sannsynlighet tilsvarende en engangshendelse, slik det er gjort i CAFÈ FAS. Legemiddelverket godtar derfor at CAFÈ FAS benyttes for å modellere bivirkninger.

Seponeringer som skyldes bivirkninger modelleres ikke særskilt, men modellen tar høyde for at en andel pasienter uansett årsak årlig avslutter sin legemiddelbehandling.

Legemiddelverket godtar de modellerte bivirkningene slik det er gjort i Sanofi sitt basecase.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Nytteverdier i modellen tar utgangspunkt i sammenslåtte EQ-5D-data fra CAFÉ og CHRONOS CAFÉ-like. Tabellen under viser baseline-verdier fra de ulike studiene, og for både FAS og IGA 4 subgruppen. Det er benyttet UK-tariff (24).

Tabell 20: Baseline nytteverdier i studiene

Trial	Severity subgroup	Mean baseline utility
CHRONOS		
	FAS	0,64
	IGA 4 subgruppe	0,58
CHRONOS CAFÉ-like		
	FAS	0,58
	IGA 4 subgruppe	NA
CAFÉ		
	FAS	0,7
	IGA 4 subgruppe	0,64
CAFÉ + CHRONOS CAFÉ-like		
	FAS	0,66
	IGA 4 subgruppe	0,61

Modellen lar brukeren velge mellom nyttevekter estimert ved mixed-model regresjon eller som endring i nyttevekter fra baseline til 16-uker fra studiene. I mixed-model regresjonen inngår alder, kjønn, baseline EQ-5D score, EASI score, pruritus, EASI-pruritus-interaksjon og behandling. Disse kan enten settes til «last observation carried forward» (LOCF) eller som observert. Sanofi har også aldersjustert nyttevektene ved å modellere en årlig nedgang på 0,004 i henhold til resultater fra Ara og Brazier (2011) (25), og undersøkt om det kan være en waning-effekt i helsenytt over tid. Også SoC har bedring i studiene, men det er usikkert hvorvidt denne effekten vil vedvare over tid når pasientene ikke lenger følges opp i kliniske studier. Sanofi har søkt klinikeruttalelser og har på bakgrunn av disse laget en scenario-analyse for avtagende helsenytt. De ulike kliniker-estimatene er vist i figur under. Sanofi sendte på forespørsel fra Legemiddelverket inn en grundigere beskrivelse av datagrunnlaget, forutsetningene og metodene som er benyttet i analysen.

Innsendt modell

I modellen er det valgt verdier for subgruppen med IGA 4, mixed-model regresjon og data som observert. Verdiene vist i tabellen under ligger da til grunn for tilstandene i modellen, avhengig av behandling. Dette er nyttevektene Sanofi har benyttet i sin innsendte analyse.

Tabell 21: nyttevekter for subgruppen (IGA 4) benyttet i modellen i Sanofi sin analyse

	Dupilumab	SoC
Alle pasientene	0,828	0,681
Respondere ved uke 16	0,872	

Pasienter som behandles med dupilumab i modellen har felles nyttevekt for alle frem til uke 16. Deretter vil respondere fortsette behandling med noe høyere nyttevekt, mens pasienter som ikke responderer vil seponere behandling med dupilumab og få behandling med SoC og nyttevekten tilhørende denne behandlingen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener dataene og metodikken med mixed-model regresjon i tilstrekkelig grad sannsynliggjør de benyttede livskvalitetsvektene. Å benytte UK tariff og å aldersjustere nyttevektene er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer {Statens legemiddelverk, 2018 #27}. Legemiddelverket mener det ikke er rimelig å avgrense populasjonen til subgruppen med IGA 4, og mener FAS er mer representativ for den aktuelle pasientgruppen i Norge. For denne pasientgruppen (FAS) blir nyttevektene i modellen som vist i tabellen under.

Tabell 22: nyttevekter for hele pasientgruppen (FAS) benyttet i modellen

	Dupilumab	SoC
Alle pasientene	0,891	0,797
Respondere ved uke 16	0,895	

Legemiddelverket godtar metodikken som ligger til grunn for de innsendte livskvalitetsvektene og modelleringen av disse, men endrer pasientgruppen i modellen til FAS, og dermed nyttevektene som er benyttet i modellen til de som er vist i Tabell 22.

Å inkludere avtagende gevinst på helsenytt over tid har vesentlig påvirkning på resultatene. Det er ikke presentert studiedata for å understøtte dette, men klinikeruttalelser Sanofi har innhentet tyder på at samstemmighet i en forventning om avtagende nytte, spesielt for SoC, se tabell under.

Tabell 23: Sannsynlighet for avtagende helsenytt over tid

Treatment	Mean probability of losing year 1 QoL benefit in subsequent years							
	Dupilumab				Standard of care			
Year	2	3	4	5	2	3	4	5
Expert 1	0%	5%	10%	10%	90%	100%	100%	100%
Expert 2	0%	0%	0%	0%	*	*	*	*
Expert 3	0%	0%	0%	0%	50%	75%	100%	100%
Expert 4	0%	0%	0%	0%	90%	100%	100%	100%
Expert 5	10%	20%	25%	30%	20%	90%	100%	100%
Pooled result, Mean (SD)	2%	5%	7%	8%	63%	91%	100%	100%

* The placebo results weren't filled in for this questionnaire. Note: 0% = no decrease in QoL

Sanofi har valgt å inkludere dette som et valg i modellen, ikke i hovedanalysen. Legemiddelverket mener dette er en rimelig tilnærming i mangel av langtidsdata for å understøtte antagelsen, men er enige i at det kan være sannsynlig med noe avtagende nyttevekter over tid. Å ikke inkludere dem kan derfor være en konservativ tilnærming. Effekten av disse endringene på analysens resultater er presentert i avsnitt 4.2.3.

I modellen er det bare mulig å velge at helsenytt som vist i Tabell 22 vedvarer (0,797 for SoC), eller at pasienten taper all nytte og går tilbake til baseline QoL, jf. Tabell 20 (0,66 for alle som har noe tap av nytte). I både CHRONOS og CAFÈ studien måtte pasientene avslutte eventuell systemisk behandling og fototerapi før screening og før måling av baseline QoL. Rescue-behandling ved sykdomsflares kunne de først motta etter oppstart på studiemedisin (dupilumab eller SoC). Som diskutert i kapittel 3.2 mener Legemiddelverket at det er plausibelt at pasienter i norsk klinisk praksis vil motta rescue-behandling. Baseline QoL i studien reflekterer derfor ikke nødvendigvis hvilken helsenytt disse pasientene ville hatt i en normalsituasjon med behandling for alvorlig AD i henhold til relevante retningslinjer.

Median baseline QoL var for CAFÈ + CCL (FAS) populasjonen 0,66, noe som er betydelig lavere enn hva som er observert senere for studiepopulasjonen på SoC behandling (median 0,797). I mangel på studieobservasjoner som kan si noe om hvor mye nytten ev. avtar etter 12 måneder, mener Legemiddelverket at det er mer plausibelt med et scenario der effekten på nytte vedvarer, heller enn at nytten som ble observert i studien faller helt bort. Legemiddelverket velger derfor å bruke vedvarende helsenytt med årlig nedjustering grunnet økende alder i sin hovedanalyse, slik dette var benyttet i Sanofis basecase. I den innsendte dokumentasjonspakken har Sanofi begrunnet sitt valg med at det er vanskelig å estimere QoL tapet og at det er beheftet med usikkerhet. Dette er en trolig en konservativ antakelse og påvirker analysens resultater, vedvarende vs. avtagende helsenytt er derfor undersøkt i sensitivitetsanalyser i avsnitt 4.2.3.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes dupilumab med SoC.

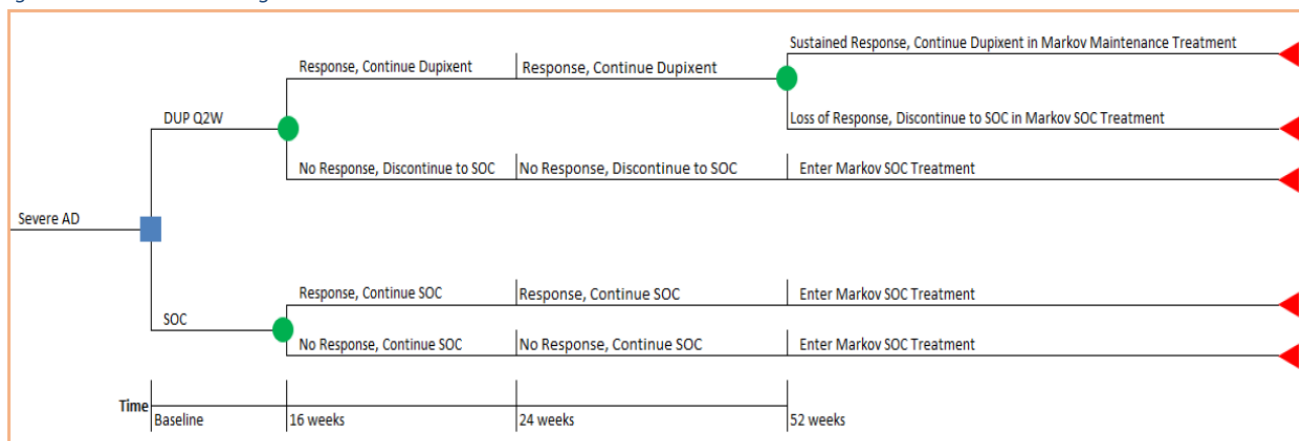
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Sanofi har levert en modell basert på en kombinasjon av beslutningstre- og markov-modellering der dupilumab (300mg Q2W) i tillegg til topikale kortikosteroider (TCS) sammenlignes med Standard of care (SoC).

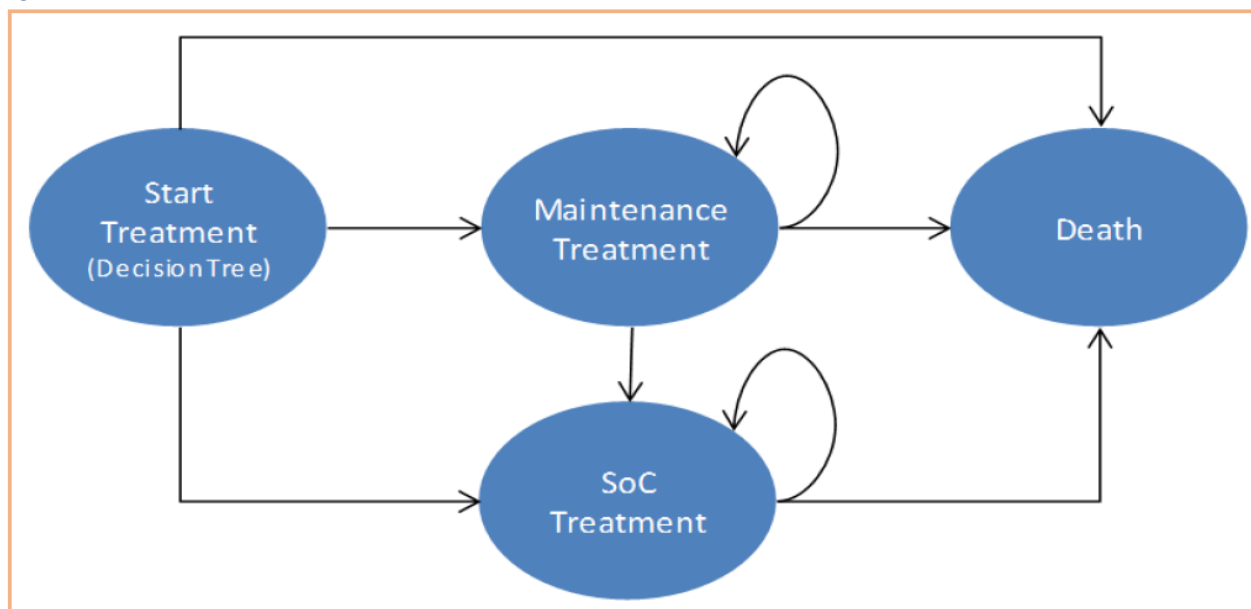
Det første året som modelleres gjøres ved hjelp av et beslutningstre der det etter 16 uker gjøres en vurdering av hvorvidt pasienten responderer på behandling eller ikke. Dette er basert på data fra CAFÉ + CHRONOS CAFÉ-like. Pasienter med EASI 50-respons ved uke 16 får fortsette til uke 24 for å se om de får respons (EASI 75). Pasienter som ikke responderer seponerer behandling og går over til behandling med SoC. Pasienter i SoC-armen vil forbli på SoC. Etter 52 uker vil noen pasienter ha mistet effekten av dupilumab og vil seponere behandling og deretter få SoC istedet. Bakgrunsmortalitet basert på dødelighetstabeller fra SSB (26) er inkludert i modellen. Beslutningstre-modellen (noe forenklet, uten bakgrunsmortalitet) for det første behandlingsåret er vist i figur under.

Figur 6: Skisse av beslutningstre-modellen



Hvilken gren i beslutningstreet pasientene befinner seg i ved utgangen av det første året avgjør hvilken behandling de mottar når de starter i markov-modellen. Beslutningstre-modelleringen er inkludert i skissen over markov-modellen som tilstanden "start treatment". Pasienter som etter 52 uker vurderes å ha vedvarende effekt av behandlingen med dupilumab vil deretter fortsette med dupilumab i markov-modellen i tilstanden "maintenance treatment", mens pasienter som har seponert dupilumab-behandlingen det første året vil behandles med SoC i tilstanden "SoC treatment". Pasienter som behandles med dupilumab vil enten fortsette med behandling, seponere og gå over til behandling med SoC eller de kan dø. Pasienter som behandles med SoC vil fortsette med behandling eller gå over til tilstanden død. En skisse av markov-modellen er vist i figuren under.

Figur 7: Skisse av markov-modellen



Hver syklus er ett år, og det er gjort half-cycle correction.

Sannsynligheten for å defineres som responder i uke 16 er hentet fra CAFÉ og CCL samlet for subgruppen med IGA = 4. Respons ved uke 52 er basert på samlet respons ved uke 16 for IGA = 4 multiplisert med den betingede sannsynligheten for respons i uke 52 gitt respons i uke 16 i CHRONOS. Dette tilsvarer at 50,3 % av pasientene med EASI-75 ved uke 16 ble definert som respondere i uke 52. I tillegg oppnådde 91 % av pasientene med EASI-50 ved uke 16 EASI-75 ved uke 52 i CHRONOS. Til sammen gir dette en sannsynlighet for respons ved uke 52 på 45,9 % i dupilumab-armen.

Det er i tillegg lagt inn en årlig sannsynlighet for å seponere behandlingen som følge av manglende effekt, bivirkninger, eller pasient- eller legevurdering. Dette er modellert fra år to i modellen, dvs. fra markov-modelleringen begynner. Årlig seponering er satt til 5,1 % basert på data fra CHRONOS. Bakgrunnsdødelighet er basert på data fra SSB (26), men dette er mulig å endre i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det i dette tilfellet er nyttig å kombinere de to modelltypene for å få modellert det første året separat. Det er hensiktsmessig for å avklare respons på et tidlig tidspunkt og få modellert pasientene med og uten respons separat etter det første året. Begge typene modellering er vanlige modeller som er godt beskrevet i litteraturen. Modellen er laget i Excel, er transparent og det er relativt enkelt å gjøre mange av endringene. Det er en del henvisninger til «data on file» som gjør at det er vanskelig å komme til bunns i alle tall, og noen tall er beregnet et sted, men kopiert som tall direkte andre steder der de benyttes som input, noe som gjør det litt mer utfordrende å følge logikken i modellen.

Implementeringen er godt beskrevet i innsendt dokumentasjon. Det er ikke beskrevet hvorvidt Sanofi har gjort intern og/eller ekstern validering av modellen.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Hovedanalysen er gjort i en form for et utvidet helsetjenesteperspektiv uten indirekte kostnader.

Både helsegevinster og kostnader er diskontert med en rate på 4 %.

Sanofi har valgt en tidshorisont på 20 år i sin analyse. Pasientene vil ha behov for livsvarig behandling, men som følge av usikkerhet knyttet til livslang modellering har Sanofi valgt en kortere tidshorisont i sin analyse. Både 15 år og livslang tidshorisont er undersøkt i scenarioanalyser.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener valg av perspektiv og diskonteringsrate er i henhold til retningslinjene (27). Tidshorisonten bør være så lang at alle forskjeller mellom legemidlene fanges opp. Sanofi har valgt 20 år i sin analyse, men det er ikke begrunnet med annet enn usikkerhet knyttet til tidshorisonten. Legemiddelverket er enig i at det er økende usikkerhet knyttet til modellering lenger frem i tid, men dette alene er ikke grunn for å sette en kortere tidshorisont uten konkrete grunner for å gjøre dette. Atopisk dermatitt er en kronisk sykdom, og en tidshorisont på 20 regnes som konservativt for en populasjon som sannsynligvis trenger livslang behandling. Tidshorisonten er ikke vesentlig for analysens resultater, se avsnitt 4.2.3.

Legemiddelverket godtar Sanofi sine valg av analyseperspektiv og diskonteringsrate, men endrer tidshorisont til livsvarig.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Sanofi legger til grunn at ressursbruken til pasienter som responderer på behandlingen tilsvarer ressursbruken til pasienter med mild AD.

Legemiddelkostnader

Dupilumab

Maks AUP (ekskl. mva.) for dupilumab er per 16. august 2018 på 6 343 NOK per dose.

Sanofi har tilbudt en LIS AUP (ekskl. mva.) for dupilumab [redacted] per dose. Dette tilsvarer en årskostnad LIS AUP (ekskl. mva.) [redacted].

Fuktighetskrem:

Sanofi har ikke studiedata for bruk av fuktighetskrem og har derfor gjort noen antagelser basert på Ring et al. (2), metodevurdering av Canoderm (28), og klinisk ekspert-uttalelse. Basert på metodevurdering av Canoderm er det antatt at pasienter med mild AD bruker 11,84 gram per dag, mens basert på Ring et al. og klinisk ekspert-uttalelse vil pasienter med alvorlig AD bruke 35,7 gram per dag. Dette tilsvarer hhv. 82,88 gram og 250 gram per uke.

Topikale kortikosteroider

I CAFÉ fikk pasientene milde til middels-sterke TCS i tillegg til fuktighetskrem, og pasienter med alvorlig AD eksem på 55,69 % av kroppsoverflaten (BSA), noe som avtok til 17,26 % ved respons på dupilumab (15). I modellen er det antatt at dette er representativt for hhv. alvorlig og mild AD, og det er estimert at det daglig er nødvendig med hhv. 4,31 og 13,92 gram med TCS for disse pasientene.

Sanofi antar at pasienter med mild og alvorlig AD behandles med TCS 124,25 dager per år (lik varighet, men ulik grad av alvorlighet), basert på 7,1 årlige oppblussinger basert på metodevurdering av Canoderm (28). Sanofi har på bakgrunn av diverse preparatomtaler for TCS'ene lagt til grunn 2,5 ukers behandling, eller 17,5 dager, i sin hovedanalyse.

Pris per gram for TCS er basert på et gjennomsnitt av gruppe I, II og III kortikosteroider. Prisene som er benyttet er som vist i tabellen under. Dette gir en gjennomsnittlig kostnad per gram på 1,61 NOK.

Tabell 24 Kostnader for ulike TCA per gram

	Cost per gram in NOK
Group I, mild	
Hydrocortison CCS	1.64
Mildison lipid	1.33
Group II, medium strong	
Locoid Lipid	1.43
Group III, strong	
Elocon	1.80
Flutivate	1.71
Ovixan	1.78
Mean	1.61

Source: Apotek1 and NoMA (2017)

Kostnad per dag (maks. AUP, ekskl. mva.) for hhv. mild og alvorlig AD blir da 9,27 NOK og 21,54 NOK.

Flutikason "kur" ved AD-forverrelse:

I tillegg til mildere TCS så vil det for noen pasienter periodevis også være behov for sterke TCS'er (klasse III) ved alvorlige utbrudd. I modellen er det lagt inn en forutsetning om at det er behov for dette én gang årlig og at halvparten av disse behandles med klasse I og II TCS, og den andre halvparten behandles med flutikason (flutivate, klasse III). Sanofi sin kliniske ekspert har for flutikason anbefalt daglig bruk i fire uker og deretter to ganger per uke i seks uker. Med en daglig dose på 13,92 gram så gir dette over ti uker totalt 556,87 gram.

UV-behandling

Det er anbefalt at pasienter med alvorlig AD får UV-behandling, fortrinnsvis med «narrowbandet» UVB ifølge Ring et al. og klinisk ekspert-uttalelse. Pasientene får UV-behandling over åtte uker med behandlinger tre ganger per uke jf. Ring et al. og klinisk ekspert-uttalelse. Sanofi har antatt to slike behandlingsrunder årlig for pasienter med alvorlig AD, dvs. 48 behandlinger per år, og at 90 % av pasientene med alvorlig AD får denne behandlingen. Dette baserer de på en uttalelse fra klinisk ekspert de har konsultert som oppgir at de fleste pasienter med alvorlig AD får denne behandlingen.

Basert på Legeforeningens normaltariff (29) 255a og 1ad multiplisert med 2 gir dette en kostnad per UV-behandling på 308 NOK.

Allmennlege og spesialist

Basert på uttalelser fra kliniske eksperter er det anslått at pasienter med mild AD trenger ett allmenlegebeseøk og ett spesialistbeseøk årlig. Pasienter med alvorlig AD har behov for mer oppfølging hos spesialist, anslått til fire beseøk årlig, noe som gjør at allmennlegebeseøk er unødvendig slik at det kun er lagt til grunn oppfølging hos spesialist for disse.

Basert på tariff 2ad for allmennlege (30) og 3ad for spesialist (29) er det anslått en kostnad for beseøk hos de to på hhv. 308 NOK og 690 NOK.

Sykehusinnleggelseser

For noen av de mest alvorlig rammede pasientene vil det kunne være aktuelt med sykehusinnleggelse. Det er fire sykehus med avdelinger for AD-pasienter, og Sanofi har basert seg på uttalelser om antall innleggelseser ved Haukeland og St.Olavs. Disse har hver 29 pasienter med alvorlig AD innlagt i året. Tilsvarende tall for UNN og OUS blir populasjonsjustert hhv. 17 og 102, noe som gir totalt 177 pasienter som har behov for en innleggelse som følge av alvorlig AD årlig. Med et anslag på 1 000 pasienter med alvorlig AD gir dette omtrent 0,18 gjennomsnittlige innleggelseser årlig.

Basert på DRG 284 (31) (Lettere hudsykdom u/bk, DRG 1,030 og en DRG enhetskostnad på 42 753 NOK) gir dette en kostnad per innleggelse på 44 036 NOK. Sammen med gjennomsnittlige årlige innleggelseser per pasient gir dette en årlig kostnad for sykehusinnleggelseser på 7 775 NOK per pasient.

Administrasjonskostnader

Dupilumab administreres av pasienten selv, men det er nødvendig med en opplæring av sykepleier. Dette er inkludert i modellen ved én timelønn for sykepleier, satt til 404 NOK (2016-verdi). Dette er basert på Legemiddelverkets kostnadsdatabase (32) KPI-justert.

Depresjoner

Sanofi har lagt inn forutsetninger om at noen av AD pasientene vil ha angst og depresjoner. De begrunner dette med at en HADS-score på 11 indikerer kliniske tilfeller av angst eller depresjon, og at median HADS-score i CAFÉ og CHRONOS studiene var ≥ 11 . Det er antatt at modellen fanger opp reduksjon i helsenytte som følge av depresjon, men den fanger ikke opp ev. endringer i kostnader knyttet til behandling av depresjon. I CAFÉ studien hadde omtrent 30 % av pasientene en HADS-score på 11-21, og basert på dette har Sanofi lagt til grunn en forutsetning om at 30 % av pasientene med alvorlig AD vil behandles for

depresjon. Sanofi antar at pasienter som responderer på behandling med dupilumab ikke vil trenge slik behandling, og det vil derfor kun være pasienter som behandles med SoC som mottar denne behandlingen og genererer kostnadene.

Behandlingskostnaden for depresjon er basert på 18 besøk hos psykolog per år (33). Kostnaden per besøk er satt lik besøk hos spesialist fra legeforeningens normaltariff (29) multiplisert med 2, noe som gir en kostnad per besøk på 690 NOK. Med 18 besøk årlig gir dette en årskostnad på 12 420 NOK for behandling av depresjon.

Medikamentell behandling er også inkludert basert på pris av escitalopram som er antatt å være det mest vanlige anti-depressiva i bruk i Norge. Sanofi antar 28,5 ukers behandlingsvarighet med 10 mg per dag. Basert på gjennomsnittspris per tablett fra ulike pakninger (maks AUP ekskl. mva.) er årlig medikamentkostnad estimert å være 573 NOK.

Bivirkningskostnader

Det er inkludert bivirkninger i kostnadssiden i modellen basert på de kliniske studiene. Dataene fra FAS i CAFÉ er benyttet. De aktuelle bivirkningene er injeksjonsreaksjon (kun som engangshendelse), allergisk konjunktivitt, bakteriell konjunktivitt og oral herpes. Frekvensene for bivirkningene avhengig av behandlingsarm er som vist i Tabell 18.

Basert på kliniske ekspert-uttalelser er det antatt at hver bivirkningshendelse håndteres ved besøk hos en dermatolog. Kostnaden for dette er satt til 690 NOK, takst 3ad multiplisert med 2, basert på SLV enhetskostnadsdatabase/Normaltariff for avtalespesialister (29, 32).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelkostnader

Dupilumab

Legemiddelverket benytter maks AUP (ekskl. mva.) i presentasjonen av analysen, men presenterer også resultat av analysen basert på tilbudt LIS AUP (ekskl. mva.).

Fuktighetskrem

Den eneste fuktighetskremen med refusjon for atopisk eksem (dermatitt) er Canoderm 5% urea dispensert i bokser à 500 gram, med en refusjonspris på 390 kr inkl. mva. Ring et. al anbefaler 250 gram fuktighetskrem per uke, noe som tilsvarer 35,7 gram daglig. Dersom en pasient med alvorlig AD bruker denne mengden, tilsvarer dette en daglig utgift på 22,30 kr ekskl. mva. for Canoderm. Sannsynligvis bruker enkelte pasienter mindre krem enn anbefalt, men Legemiddelverket har ingen forutsetninger for å estimere hva det reelle forbruket er. Legemiddelverket velger derfor å akseptere Sanofi sitt estimat basert på anbefalte mengder og med priser for Canoderm.

Topikale kortikosteroider

Legemiddelverket aksepterer estimeringen av TCS-behandling.

Flutikason "kur"

Legemiddelverket aksepterer estimeringen av flutikason (Flutivate) "kur" behandlingen.

UV-behandling

Legemiddelverket er enige i at en andel av pasientene vil få lysbehandling, men mener det er stor usikkerhet rundt forutsetningene som er benyttet. Å anta at 90 % av pasientene (kun de som får SoC) vil motta denne behandlingen i to runder (48 ganger) hvert år og kun generere kostnader uten også å modellere eventuell effekt av tiltaket er usikkert. Det er normalt ikke ønskelig å inkludere tiltak kun i effekt- eller kostnadssiden i en modell dersom det er rimelig å anta at tiltaket påvirker begge deler. Å ikke legge inn en mulighet for at en del pasienter også i dupilumab-armen kan få behandlingen er også usikkert. I hvilken grad studiedata og modellen inkluderer UV-behandling er ikke klart presentert, og det er ikke mulig å endre på dette avhengig av andelen som får denne behandlingen. Å modellere at 90 % får denne behandlingen årlig er også usikkert da man er bekymret for langtidsbivirkninger av denne behandlingen. Legemiddelverket er enige i at en andel av pasientene vil få lysbehandling, og har ikke funnet andre kilder for bruk av UV-behandling. Det er ikke inkludert reisekostnader for pasientene i analysen, men hovedkilden for disse kostnadene er reise for UV-behandling. Legemiddelverket har derfor valgt å akseptere Sanofi sine forutsetninger i denne metodevurderingen, men har undersøkt hvilken effekt variasjon av andeler som får UV-behandling har å si for resultatet.

Allmennlege og spesialist

Det er usikkerhet knyttet til behov for legebesøk, men det er basert på klinikeruttalelser og synes å være rimelige anslag. Det ser heller ikke ut til å være avgjørende for analysens resultater og Legemiddelverket har akseptert tilnærmingen til Sanofi.

Sykehusinnleggelse

Legemiddelverket aksepterer antagelsen om at respondere er så godt kontrollert at de ikke trenger sykehus. Anslaget på antall pasienter som har behov for innleggelse årlig er usikkert, men Sanofi har presentert en logisk begrunnelse for estimatet på 177 pasienter. Legemiddelverket mener det ikke nødvendigvis kun er pasienter med alvorlig AD som må oppsøke sykehus da det kan være flere årsaker til dette da AD-pasienter for eksempel kan ha komorbiditeter som er forbundet med atopisk sykdom. Legemiddelverket har akseptert anslaget til Sanofi, men har undersøkt dette i sensitivitetsanalyser.

Administrasjonskostnader

Legemiddelverket er enig i Sanofi sin forutsetning om å inkludere en kostnad tilknyttet pasientopplæring, og at denne kostnaden er rimelig representert ved en times lønn for sykepleier.

Depresjoner

Legemiddelverket er enige i at det trolig vil være pasienter i denne gruppen som vil ha depresjon og angst og at noen av disse vil ha behov for behandling. Depresjoner generelt kan skyldes mange ulike årsaker, inkludert somatisk sykdom, og det gjøres grundige, helhetlige vurderinger ved diagnostisering (34). Legemiddelverket er ikke forelagt studiedata som kan si noe om hvilke og hvor mange pasienter i studiene som fikk behandling for depresjon, og mener at det derfor ikke er mulig å gjøre antagelser rundt hvorvidt respons og nedgang i HADS ved dupilumab behandling sammenlignet med SoC, vil føre til en endring av utgifter til behandling av depresjon. Legemiddelverket velger i denne metodevurderingen å ikke inkludere utgifter knytte til å behandle depresjon, ettersom det ikke finnes studiedata fra CAFÈ eller CHRONOS studiene som informerer om dette.

Bivirkningskostnader

Legemiddelverket aksepterer Sanofi sin modellering av bivirkninger ettersom de ikke er vesentlige for resultatet av analysen.

Legemiddelverket mener det er mye usikkerhet knyttet til flere av kostnadsestimatene. Det er derfor undersøkt hva endringer vil ha å si for analysens resultater i avsnitt 4.2.3.

Legemiddelverket godtar i hovedsak de innsendte kostnadene, men endrer analysen til å basere seg på maks AUP ekskl. mva. (hovedresultat basert på tilbudt LIS AUP presenteres også). I tillegg inkluderes ikke kostnader tilknyttet depresjoner i hovedanalysen, men presenteres i sensitivitetsanalyser

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 25: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Dupilumab	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 355 335	473 880	881 454
Totale QALYs	10,31	9,03	1,28
Merkostnad per vunnet QALY			686 758

Tilsvarende tall for Sanofis analyse med tilbudt LIS AUP ekskl. mva. er XXXXXXXXXX.

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er i for øvrig som i Sanofi sin analyse, men Legemiddelverket har gjort følgende endringer:

- Benytter CAFÈ + CCL populasjonen kalt FAS
- Livslang tidshorisont
- Ikke inkludert kostnader for behandling av depresjoner
- Benytter maks AUP ekskl. mva. i hovedanalysen. Resultater med tilbudt estimert LIS AUP er vist i oppsummering og 3-siders sammendrag

Tabell 26: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Dupilumab	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 711 505	595 250	1 116 255
Totale QALYs	16,2	15,48	0,72

Merkostnad per vunnet QALY			1 545 257
----------------------------	--	--	-----------

Resultater fra Legemiddelverkets analyse med tilbudt estimert LIS AUP ekskl. mva. er en merkostnad per vunnet QALY på [REDACTED] NOK.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser (vist i tabell under) indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for dupilumab
- Effekten av å velge FAS fremfor IGA 4.
- Livskvalitetsvektene, spesielt vekten for pasientene som behandles med SoC, og hvorvidt denne vil vedvare eller reduseres over tid.

Ettersom klinikere Legemiddelverket har konferert mener at også EASI-50 kan være et relevant endepunkt for denne metodevurderingen, undersøkte Legemiddelverket hva den relative IKER forskjellene mellom EASI-75 og EASI-50 var. Sensitivitetsanalysen viser at IKER er noe høyere når man beregner kostnadseffektivitet ved EASI-50 (som tilsier en noe lavere gjennomsnittlig respons på behandlingen).

Tabellen under viser samtlige parametere som ble testet:

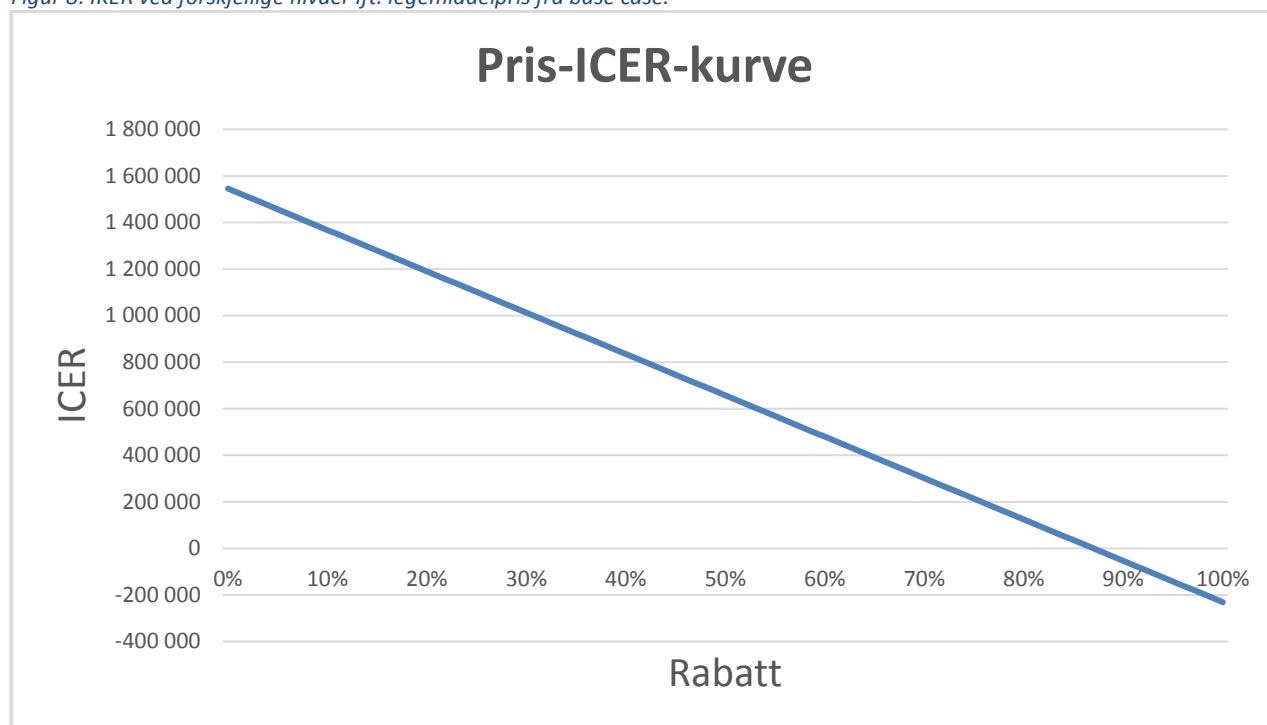
Tabell 27: Enveis sensitivitetsanalyser

Variabel /parameter	Opprinnelig	Endring	ICER
	Hovedanalysen (SLV)		1 545 257
Diskonteringsrate	4 %	6 %	1 554 117
		2 %	1 536 432
Alder	38,4	45,0	1 546 321
		30,0	1 544 737
Populasjon	FAS	IGA = 4	726 618
Seponeringsrate	5,10 %	7 %	1 553 998
		3 %	1 535 586
Responsvurdering	EASI-75	EASI-50	1 595 159
Respons - rescue treatment	All observed	Primary	1 545 212
EASI-50 ved uke 16 fortsetter til uke 24	Ja	Nei	1 520 432
Vedvarende helsenytt over tid for behandlingene	Ja	Nei iht. Klinikeruttalelser	695 323
EASI-50 ved uke 16 gir EASI-75 ved uke 24	91,2 %	100,0 %	1 541 193
		75,0 %	1 555 364
Tidshorisont	Livslang	20 år	1 553 079
		15 år	1 559 896

Helsenytte			
Metode for estimering av helsenytte	Regresjon	Endring fra baseline	1 388 005
	As observed	LOCF	1 402 001
Dupi alle pas	0,891	0,935	1 530 860
		0,846	1 560 064
SoC	0,797	0,837	2 652 308
		0,758	1 090 279
Kostnader			
Legemiddelkostnad dupilumab	6 343,24	4 000,00	889 067
		2 000,00	328 996
Sykehusinnleggelser	0,18	0,27	1 513 056
		0,09	1 577 458
		-	1 609 659
Fuktighetskrem		Halvert forbruk	1 567 504
		Doblet forbruk	1 500 763
TCS		Halvert forbruk	1 547 414
		Doblet forbruk	1 540 942
UV-behandling	0 % / 90 %	0 % / 50 %	1 593 083
		30 % / 90 %	1 605 317
		50 % / 50 %	1 653 143
Depresjoner	0 % i SoC, 0 % Dupilumab	30 % i SoC, 0 % Dupilumab	1 430 201
		30 % i SoC, 15 % Dupilumab	1 487 729
		30 % uavhengig av behandling	1 545 257
Kostnader til ressursbruk	Omtrent 32 000 NOK i differanse årlig	Like kostnader	1 782 135
		10 000 i forskjell	1 700 884
		20 000 i forskjell	1 619 634
		30 000 i forskjell	1 538 383
		40 000 i forskjell	1 457 133

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer er vist i figuren på neste side.

Figur 8: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra base case.



4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

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

I hovedanalysen er merkostnad for dupilumab sammenlignet med SoC:

1 545 257 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl. mva.).

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for dupilumab (LIS AUP ekskl. mva.).

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

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

Se bakgrunn for pasientanslag i avsnitt 1.2. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Dupixent (dupilumab) i de første fem årene er presentert i tabell 28. Dersom Dupixent (dupilumab) ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 29.

Tabell 28: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med dupilumab over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet kan tas i bruk.

	2018	2019	2020	2021	2022
SoC	900	706	611	527	414
Dupilumab	100	303	407	500	622
Sum	1 000	1 009	1 018	1 027	1 036

Tabell 29: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med dupilumab den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE finansieres.

	2018	2019	2020	2021	2022
SoC	1 000	1 009	1 018	1 027	1 036
Dupilumab	0	0	0	0	0
Sum	1 000	1 009	1 018	1 027	1 036

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Legemiddelkostnaden for dupilumab er 7 929,05 per dose (maks AUP inkl. mva.). Dette tilsvarer en årlig kostnad på 206 155,30 NOK. I tillegg gis det noe SoC som er estimert, basert på modellen, å ha en årlig kostnad på 17 779,50 NOK (maks AUP inkl. mva.), noe som er lavere enn når SoC benyttes alene.

Behandling med SoC alene er estimert (basert på modellen) å ha en årskostnad på 40 984,40 NOK (maks AUP inkl. mva.). For noen pasienter vil det være aktuelt med UV-behandling og andre kostnader og disse er inkludert i disse estimatene. Dersom man kun tar hensyn til legemiddelkostnadene i modellen blir tilsvarende tall for SoC 3 582 NOK og 10 066 NOK per år.

Ved oppstart av dupilumab er det nødvendig med dobbel dose 600 mg ved første administrasjon. Dette gjelder kun den enkelte pasients år 1, og dette er ikke inkludert i utregningen da det i tilfelle må estimeres

antallet nye pasienter årlig, og antallet som seponerer behandling. Budsjettvirkningene vil derfor være noe høyere enn de som er presentert i tabellene under.

5.3 BUDSJETTVIRKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 31.

Tabell 30: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuelt bruksområde (kun legemiddelkostnader).

	2018	2019	2020	2021	2022
Dupilumab innføres	32 387 530	72 704 983	93 415 457	114 720 082	136 222 757
Dupilumab innføres ikke	12 582 500	12 695 743	12 808 985	12 922 228	13 035 470
Budsjettvirkninger	19 805 030	60 009 241	80 606 472	101 797 854	123 187 287

Tabell 31: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuelt bruksområde (utvidete SoC-kostnader).

	2018	2019	2020	2021	2022
Dupilumab innføres	59 279 436	96 787 227	116 182 928	136 127 481	156 254 984
Dupilumab innføres ikke	40 984 396	41 353 256	41 722 115	42 090 975	42 459 834
Budsjettvirkninger	18 295 040	55 433 971	74 460 813	94 036 506	113 795 149

Hvor stor markedsandel dupilumab og ev. andre biologiske legemidler vil få over tid er usikkert. Klinikere har gitt innspill på at andelen i år 5 trolig er lavere enn de estimerte 60%, noe som i så fall vil redusere de anslåtte budsjettvirkningene. Det er også mulig at ett eller flere nye legemidler når markedet om noen år, og dette vil også kunne påvirke markedsandelen til dupilumab. Lavere legemiddelpris vil også påvirke budsjettberegningen.

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med dupilumab (Dupixent) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på i overkant av 120 millioner NOK inkl. mva. (maks AUP) i det femte budsjettåret for kun legemidler, og i overkant av 110 millioner NOK inkl. mva. (maks AUP) i det femte budsjettåret når utvidete SoC-utgifter legges til grunn. Tilsvarende tall for estimert tilbudt LIS AUP gir en budsjettkonsekvens på [REDACTED] NOK i det femte budsjettåret for budsjettet med utvidete SoC-utgifter. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 DISKUSJON, OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Alvorlig atopisk dermatitt (AD) er en kronisk sykdom hvor det foreligger begrensede behandlingsalternativer for pasienter som av medisinske årsaker ikke kan benytte tilgjengelig systemisk terapi, eller som ikke har opplevd adekvat effekt av denne. I analysen sammenlignes hhv. dupilumab og placebo kombinert med topikal basisbehandling. Tilstanden regnes som alvorlig.

Modellen som er brukt i de helseøkonomiske analysene vurderes som relevant.

I den helseøkonomiske analysen er kostnadseffektivitet for en del av det markedsførte bruksområdet, det vil si alvorlig AD hos voksne, vurdert. Kravet om relevant klinisk dokumentasjon er oppfylt, men det er heftet noen usikkerheter ved langtidseffekten ettersom pasientantallet i den aktuelle populasjonen CCL var lavt, og oppfølgingstiden kun var 12 måneder. CCL er en subgruppe av CHRONOS pasienter med «CAFÈ-lignende egenskaper». CAFÈ + CCL populasjonen hadde ved inklusjon alvorlig AD og pasientene hadde ved tidligere systemisk behandling ikke opplevd adekvat effekt. CHRONOS pasientene var ved inklusjon noe friskere enn CAFÈ + CCL populasjonen, og de hadde ikke tidligere blitt behandlet med systemiske legemidler for AD. Beregninger av langtidseffekt baserer seg i stor grad på CHRONOS populasjonen, og selv om det ikke kan utelukkes at langtidsresponsen på dupilumab varierer med sykdommens alvorlighet, antar Legemiddelverket at trenden for respons over tid er lignende ved ulike alvorlighetsgrader. Sensitivitetsanalyser for respons og effekt viser at IKER varierer lite dersom pasientene opplever en noe mindre effektstørrelse, eller dersom flere responderende pasienter enn antatt velger å slutte på dupilumab etter uke 52.

Alvorligheten av AD kan variere over tid hos den enkelte pasient. Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at pasientene i populasjonen CAFÈ + CCL hadde alvorlig AD da de ble inkludert i studiene, og har derfor benyttet det fullstendige analysesettet (FAS) i sin analyse. Det er registrert at pasientene i CAFÈ studien (og implisitt også CCL) hadde alvorlig AD, både hos EMA (3) og i appendikset til CAFÈ publikasjonen (15). Også i databasen ClinicalTrials.gov er CAFÈ populasjonen registrert med alvorlig AD ([NCT02755649](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02755649)). Klinikere Legemiddelverket har konferert mener at CAFÈ + CCL (FAS) populasjonen er representativ for pasienter med alvorlig AD i norsk klinisk praksis.

Sanofi mener at kun en subgruppe av populasjonen hadde alvorlig AD ved inklusjon; pasienter med IGA 4 score. Sanofi mener at det derfor er nødvendig å innskrenke populasjonen og å gjøre analysen basert på data fra denne subgruppen. IGA4 var imidlertid ikke en predefinert subgruppe i studiene, og på generelt grunnlag er det en risiko for bias dersom man i etterkant av at studiedata foreligger gjør analyser på subgrupper uten at studien på forhånd var designet med dette formålet. Legemiddelverket mener at det i dette tilfellet ville vært metodisk feil å gjøre en analyse av subgruppen med pasienter med IGA4 score. Legemiddelverket mener videre at det heller ikke er hensiktsmessig å gjøre en analyse på denne subgruppen, ettersom det er godt dokumentert at CAFÈ + CCL (FAS) populasjonen hadde alvorlig AD.

Dersom dupilumab finansieres av spesialisthelsetjenesten, anbefaler Legemiddelverket at det ved oppstart av behandling benyttes validerte verktøy for å vurdere alvorlighet og respons, supplert med annen klinisk relevant informasjon som bl.a. sykdoms- og behandlingshistorikk. Aktuelle validerte verktøy

er for eksempel EASI (med kløeskala) eller SCORAD, og klinikere Legemiddelverket har konferert mener at disse verktøyene enkelt vil kunne implementeres i norsk klinisk praksis.

I analysen er EASI benyttet for å måle respons og effekt ved behandling. I hovedanalysen er det vurdert om dupilumab er kostnadseffektivt dersom pasientene oppnår en relativ reduksjon av EASI score på 75% (EASI-75). For pasienter med alvorlig AD kan EASI-50 også være et klinisk relevant endepunkt (en EASI reduksjon på 50%). En sensitivitetsanalyse viser at IKER øker litt ved analyse på EASI-50, men IKER er likevel i samme størrelsesorden som for EASI-75. Ettersom legemiddelet er tilnærmet like kostnadseffektivt ved analyse for både EASI-50 som for EASI-75, har Legemiddelverket ikke sett det som nødvendig å komme med anbefalinger til spesifiserte stoppregler ut i fra respons ved dupilumab behandling. Legemiddelverket anbefaler at pasient og lege sammen vurderer fortsatt behandling med dupilumab ut ifra beskrivelser i preparatomtalen.

Det kan være sannsynlig med noe avtagende nyttevekter over tid. Legemiddelverket mener også, slik som Sanofi beskriver i sitt basecase, at det er vanskelig å estimere størrelsen på dette tapet av nytte ettersom det ikke foreligger studiedata etter år 1. I modellen er det kun mulig å velge at nytten på behandlingene enten skal vedvare eller avta relativt mye, og da mener Legemiddelverket i dette tilfellet at et scenario hvor nytten vedvarer men årlig nedjusteres litt pga. økende alder er mest plausibelt. Dette var også i henhold til Sanofis basecase, men vil isolert sett trolig medføre at IKER blir noe overestimert.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår med dagens pristilbud ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

Elementer som kan gjøre IKER lavere enn beregnet:

- IGA 4 subgruppe
- Kostnader depresjon
- Indirekte kostnader
- Avtakende helsenytt over tid, spesielt for SoC-armen

Elementer som kan gjøre IKER høyere enn beregnet:

- Mindre forskjeller mellom kostnader til topikale preparater, legebesøk og sykehusinnleggelse ved behandling med dupilumab sammenlignet med SoC
- UV-behandling også for dupilumab

Elementer som kan gjøre IKER både høyere eller lavere enn beregnet:

- Usikkerhet størrelsesorden av langtidseffekt og årlig seponeringsrate hos responderende pasienter

Statens legemiddelverk, 17-08-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Reidun Os Husteli
Fredrik Holmboe

REFERANSER

1. Weidinger S. Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387:1109-22.
2. Ring J. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *JEADV*. 2012;26:1045-60.
3. EMA. European Public Assessment Report for Dupixent. 2017.
4. legemiddelhåndbok N. Atopsik eksem. 2017.
5. Chopra R. et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1316-21.
6. Schmitt J. et al. The Harmonizing Outcome Measures for Eczema (HOME) Roadmap: A Methodological Framework to Develop Core Sets of Outcome Measurements in Dermatology. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015;135(1):24-30.
7. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 Verdier i pasientens helsetjeneste. 2015-2016.
8. Magnussen J, al. e, al. e. På ramme alvor - alvorlighet og prioritering. 2015.
9. Norges offentlige utredninger. NOU 2014:12 Åpent og rettferdig - prioritering i helsetjenesten. 2014.
10. EMA. Preparatomtale Dupixent. 2017.
11. Norsk Legemiddelhåndbok. L16.3 Glukokortikoider til bruk på hud og munnslimhinne. 2017.
12. Leshem Y.A. et al. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol*. 2015;172:1353-57.
13. International eczema council. Investigator Global Assessment Scale. Tilgjengelig fra <http://www.eczemacouncil.org/research/investigator-global-assessment-scale/>. 2017.
14. IEC. Investigator Global Assessment Scale [Available from: <http://www.eczemacouncil.org/research/investigator-global-assessment-scale/>].
15. de Bruin-Weller M. et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *British Journal of Dermatology*. 2017:1-19.
16. Blauvelt A. et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:2287-303.
17. EMA. Preparatomtale Sandimmun. 2018.
18. Eichenfield LF. Tom WL. Chamlin SL et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338-51.
19. Bozek A. Reich A. Assessment of Intra- and Inter-Rater Reliability of Three Methods for Measuring Atopic Dermatitis Severity: EASI, Objective SCORAD, and IGA. *Dermatology*. 2017;233:16-22.

20. Rehal B, Armstrong A. Health Outcome Measures in Atopic Dermatitis: A Systematic Review of Trends in Disease Severity and Quality-of-Life Instruments 1985–2010. *PLoS One*. 2011;6(4):e17520.
21. Gerbens L.A.A. et al. Evaluation of the measurement properties of symptom measurement instruments for atopic eczema: a systematic review. *EAACI*. 2017;72(1):146-63.
22. Futamura M. et al. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):288-94.
23. Ring J. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *JEADV*. 2012;26:1176-93.
24. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.
25. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value in Health*. 2011;14(4):539-45.
26. Statistisk sentralbyrå. Dødelighetstabeller, etter kjønn og alder 2016 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>].
27. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. <https://legemiddelverket.no/2018>.
28. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport - Urea (Canoderm) til behandling av Atopisk Eksem. Statens legemiddelverk; 2015 2017.
29. Den norske legeforening. Normaltariff for avtalespesialister. 2017-2018.
30. Den norske legeforening. Normaltariff for fastleger og legevakt. 2017-2018.
31. Helsedirektoratet. ISF-regelverket for 2017. 2017.
32. Statens Legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2014 [Available from: <https://legemiddelverket.no/refusjon-og-pris/soknad-om-refusjon/enhetskostnadsdatabase>].
33. Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten. 2009.
34. Legemiddelhandbok N. T5.5 Depresjoner. 2016.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

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

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 gjennomsnittsalder fra CAFÉ og CCL; 38,4 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. 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)⁵ og Burström et al (2001)⁶. Tabell 33 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.
- 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) $APT = QALY_{SA} - P_A$

⁴ SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

⁵ 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.

⁶ 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.

Tabell 32: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	38
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{S_A}$	36,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	32,3
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	4,0

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 4 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under 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)⁷.

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.

⁷ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 33: 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	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72
26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	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 sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

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

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

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

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

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

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)
