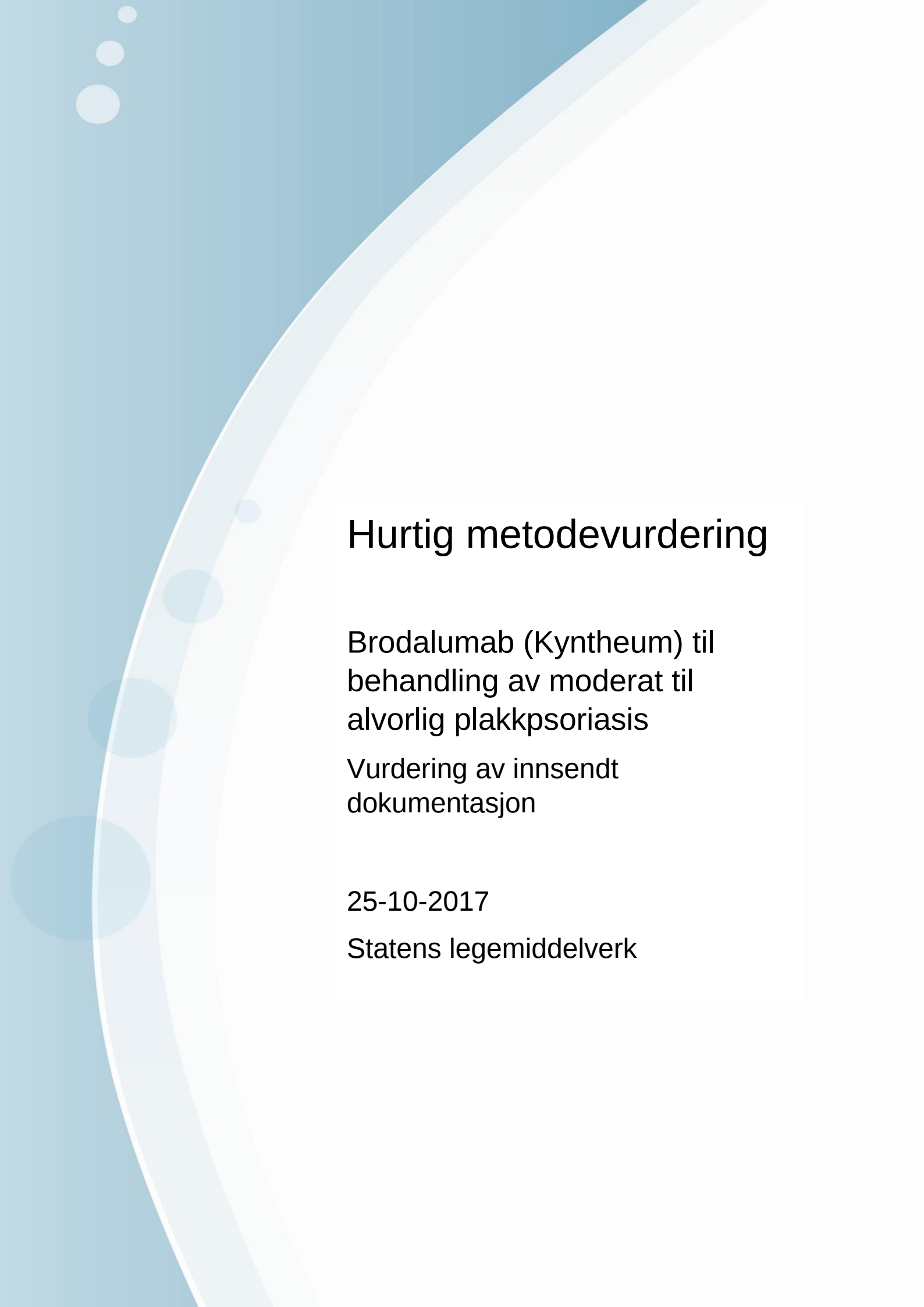




Hurtig metodevurdering

Brodalumab (Kyntheum) til
behandling av moderat til
alvorlig plakkpsoriasis

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

25-10-2017

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 Kyntheum (brodalumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Kyntheum i henhold til ID2016_056 – brodalumab til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Bakgrunn

Kyntheum er et legemiddel til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Den generelle kliniske effekten ved behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 3000-5000 pasienter er aktuelle for behandling med Kyntheum hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Leo Pharma.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av Kyntheum ved plakkpsoriasis er dokumentert gjennom kliniske studier hvor Kyntheum er sammenlignet med ustekinumab og placebo.

Legemiddelverket mener at effekten er godt dokumentert

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at psoriasis er alvorlig, også med dagens standardbehandling.

Kostnadseffektivitet

Leo Pharma har levert en kostnadsminimeringsanalyse hvor Kyntheum blir sammenlignet med andre biologiske legemidler. Det antas at effekten og sikkerheten til Kyntheum er minst like god som dagens standardbehandling. Legemiddelverket er enig i denne vurderingen. Det er etablert LIS-anbud for biologiske legemidler til behandling av psoriasis, og Legemiddelverket mener at Kyntheum er kostnadseffektiv dersom det har lik eller lavere pris enn de andre legemidlene i anbudet.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Kyntheum ved behandling av psoriasis vil være ubetydelig, dersom det tas i bruk til tilsvarende eller lavere pris enn dagens behandling.

Legemiddelverkets totalvurdering

Siden effekten er antatt å være tilsvarende dagens biologiske legemidler, mener Legemiddelverket at Kyntheum kan inngå i LIS-anbudet på samme vilkår som de andre biologiske legemidlene. Den innsendte dokumentasjonen dokumenterer ikke at Kyntheum er kostnadseffektiv behandling dersom det er dyrere enn andre biologiske legemidler.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	4
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 PSORIASIS.....	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	8
1.4 BEHANDLING AV PLAKKPSORIASIS	9
1.4.1 Behandling med brodalumab (1)	9
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	9
1.4.3 Komparator.....	10
1.4.4 Behandling med ustekinumab (4)	10
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
3 PICO.....	15
3.1 PASIENTPOPULASJON	15
3.2 INTERVENSJON	16
3.3 KOMPARATOR	16
3.4 UTFALLSMÅL	17
3.4.1 Effekt.....	17
3.4.2 Bivirkninger.....	18
3.4.3 Helsenytt/helsetap.....	18
4 LIS-ANBUD.....	19
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	19
4.1.1 Kostnader (input data).....	19
4.2 RESULTATER.....	20

4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	20
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	20
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	21
6	DISKUSJON	22
7	KONKLUSJON.....	22
	REFERANSER.....	24
	APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	25
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	29

LOGG

Bestilling:	<i>ID-nr 2016_056: Brodalumab (Kyntheum) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis</i>	
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Leo Pharma	
Preparat:	Kyntheum	
Virkestoff:	Brodalumab	
Indikasjon:	Moderat til alvorlig plakkpsoriasis	
ATC-nr:	L04AC12	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-08-2016	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	31-05-2017	
Klinikere kontaktet for første gang	11-09-2017	
Rapport ferdigstilt:	25-10-2010	
Saksbehandlingstid:	147 dager, hvorav 14 i påvente av tilbakemedling fra produsent	
Saksutreder:	Bjørn Oddvar Strøm	
Kliniske eksperter:	Ragnhild Tellnes Nils Jørgen Mørk	
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.		

ORDLISTE

BSA	Kroppsoverflate (body surface area)
DLQI	Dermatology quality of life index
IL	Interleukin
IL-17	Interleukin 17
IL-17RA	Interleukin 17-reseptor A
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LIS TNF/BIO	Anbudet for biologiske legemidler til bruk ved inflammatoriske sykdommer
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PGA	Psoriasis global assessment
PSI	Psoriasis severity index
PUVA	Psoralen og ultrafiolett A
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
TNF	Tumor nekrose faktor
UV	Ultrafiolett

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Brodalumab er et nytt legemiddel mot psoriasis, som virker ved å hemme effekten av interleukin 17. I denne metodevurderingen sammenlignes brodalumab med biologiske legemidler mot psoriasis, og Legemiddelverket har vurdert om det har tilsvarende effekt og sikkerhet, og dermed kan inngå i det etablerte LIS-anbudet.

1.2 PSORIASIS

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom med spontane bedringer og forverringer. Karakteristisk er rødt utslett med skjellende skorper. Mest typisk angripes ryggen og strekksidene på albuer og knær. Men utslettet kan finnes overalt på huden, inkludert hodebunn, negler, ører og kjønnsorganer. Utslettet kan forekomme i store, sammenhengende områder, som mindre flekker eller som små, spredte "knopper". De fleste har også kløe. Kronisk plakkpsoriasis er den vanligste formen, og utgjør ca. 90 % av alle tilfellene. Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men ytre faktorer som halsinfeksjon med betahemolytiske streptokokker eller legemidler (betareseptorantagonister, litium og klorokin) kan utløse sykdommen. Psoriasis forverres ofte i perioder med store psykiske påkjenninger og stress.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Legemiddelverket mener at brodalumab vil brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som anses som alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Hva som er rimelig kan avhenge av alvorlighetsgrad. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad per QALY analyse. Leo Pharma har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter minst like god effekt, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV PLAKKPSORIASIS

1.4.1 Behandling med brodalumab (1)

- Indikasjon
Brodalumab er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter som er aktuelle for systemisk behandling.
- Virkningsmekanisme
Brodalumab er et rekombinant fullstendig humant monoklonalt immunglobulin IgG2-antistoff som bindes med høy affinitet til humant IL-17RA og blokkerer de biologiske aktivitetene til de proinflammatoriske cytokinene IL-17A, IL-17F, IL-17A/F heterodimer og IL-25, noe som fører til hemming av inflammasjon og kliniske symptomer forbundet med psoriasis. IL-17RA er et protein som uttrykkes på celleoverflaten og er en nødvendig komponent i reseptorkomplekser som benyttes av flere cytokiner i IL-17-familien. Det er rapportert at konsentrasjonen av cytokiner i IL-17-familien er økt ved psoriasis. IL-17A, IL-17F og IL-17A/F heterodimer har pleiotropiske virkninger, inkludert induksjon av proinflammatoriske mediatorer som IL-6, GRO α og G-CSF fra epitelceller, endotelceller og fibroblaster som stimulerer vevsinflammasjon. Ved blokkering av IL-17RA hemmes IL-17-cytokin-induserte responser, noe som fører til normalisering av inflammasjonen i huden.
- Dosering
Anbefalt dose er 210 mg administrert ved subkutan injeksjon i ukene 0, 1 og 2 etterfulgt av 210 mg hver 2. uke. Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 12 til 16 uker med behandling. Enkelte pasienter som har delvis respons i starten av behandlingen kan få ytterligere bedring ved behandling utover 16 uker.
- Bivirkninger
De vanligste bivirkningene var infeksjoner, ledd- og muskelsmerter og fatigue.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av plakkpsoriasis. Tidligere retningslinjer stilte følgende krav til sykdomsaktivitet ved plakkpsoriasis: PASI >10, BSA >10 %, DLQI >10 og aktiv psoriasis i minst 6 måneder.

Pasientene skulle tildligere ha fått fototerapi (UV-B, UV-B-TL 01 eller PUVA), minst 3 måneders behandling med acitretin i adekvat dose og minst 3 måneders behandling med metotreksat i adekvat dose før de kan få biologiske legemidler (2). Legemiddelverket har vært i kontakt med klinikere som bekrefter at disse retningslinjene fortsatt følges.

Biologiske legemidler til bruk i autoimmune sykdommer kjøpes inn av sykehusene gjennom et anbud. I utgangspunktet skal det billigste legemiddelet i anbudet brukes. Følgende legemidler er aktuelle til behandling av psoriasis.

Virkningsmekanisme	Virkestoff	Handelsnavn	Administrasjon
TNF hemmer	infliksimab	Remsima, Remicade, Inflectra	Infusjon
TNF hemmer	etanercept	Enbrel, Benepali	Injeksjon, pasientadministrert
TNF hemmer	adalimumab	Humira	Injeksjon, pasientadministrert
IL-12/IL-23 hemmer	ustekinumab	Stelara	Injeksjon, pasientadministrert
IL-17A-hemmer	sekukinumab	Cosentyx	Injeksjon, pasientadministrert

I LIS-anbudet er det åpnet for at legen kan velge et annet legemiddel enn det billigste dersom det er dokumentert ulik effekt i sammenlignende studier.

Leo Pharma har, basert på data fra Reseptregisteret, anslått at mellom 2 500 og 3 500 pasienter fikk behandling mot psoriasis med biologiske legemidler i 2015. Av disse fikk omtrent 40 % behandling med etanercept, 35 % med adalimumab og 25 % med ustekinumab. I 2015 var det svært få pasienter som fikk sekukinumab, men dette legemiddelet ble først innført helt på slutten av året. Siden infliksimab administreres på sykehus, vil ikke dette vises i data fra Reseptregisteret.

Det er i direkte sammenlignende kliniske studier dokumentert at både ustekinumab og sekukimab har bedre effekt enn etanercept (2, 3), og at sekukimab har bedre effekt enn ustekinumab (2). Forholdene mellom kostnad og nytte er derimot ikke vurdert i disse sammenligningene. Man vet derfor ikke hvor mye høyere pris som kan rettferdiggjøres på bakgrunn av bedre effekt i disse studiene.

Kliniske eksperter Legemiddlerverket har vært i kontakt med sier at LIS-anbudet i hovedsak følges, og at de fleste nye pasienter starter med enten etanercept eller infliksimab.

1.4.3 Komparator

Siden produsenten ber om å få delta i anbudet på lik linje som de andre biologiske legemidlene, mener Legemiddlverket at alle de biologiske legemidlene vil være relevant som komparator. Siden det finnes direkte sammenlignende studier mellom brodalumab og ustekinumab, velger vi ustekinumab som hovedkomparator i den videre analysen.

1.4.4 Behandling med ustekinumab (4)

- Indikasjon
Ustekinumab er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som ikke responderer på, har en kontraindikasjon mot eller ikke tåler annen systemisk behandling inkludert ciklosporin, metotreksat eller PUVA (psoralen og ultrafiolett A).

Ustekinumab er også godkjent for pediatrik plakkpsoriasis, psoriasisartritt og Crohn's sykdom.

- Virkningsmekanisme
Ustekinumab hemmer bioaktiviteten til humant IL-12 og IL-23 ved å forhindre p40 fra å binde seg til IL-12Rβ1-reseptorproteinet som er uttrykt på overflaten av immunceller. Ustekinumab kan ikke

binde seg til IL-12 eller IL-23 som allerede er bundet til IL-12R β 1-reseptorer på celleoverflaten

- Dosering

Den anbefalte startdosen ustekinumab er 45 mg administrert subkutan, etterfulgt av 45 mg 4 uker senere og deretter hver 12. uke. Hos pasienter over 100 kg er det anbefalt at dosen økes til 90 mg.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene var infeksjoner, spesielt i øvre luftveier, muskel- og leddsmerter, hodepine, svimmelhet og kløe.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studiene som inngår i den helseøkonomiske analysen er de samme studiene som lå til grunn for utstedelse av markedsføringstillatelse.

Produsenten referer i den innsendte dokumentasjonen også til en indirekte sammenligning mellom de ulike biologiske legemidlene til bruk ved plakkpsoriasis. Denne er ikke innsendt i sin helhet.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Amagine-1 (5)	Pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis mellom 18 og 75 år. PASI over 12 PGA over 3.	Brodalumab 140mg eller 210mg	Placebo	PASI 75 and PGA ved uke 12	Uke 12: PASI100, PSI, DLQI Uke 52: PGA DLQI 0/1
Amagine-2 (6)	Pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis mellom 18 og 75 år. PASI over 12 PGA over 3.	Brodalumab 140mg eller 210mg	Placebo og ustekinumab	Brodalumab mot placebo: PASI 75 and PGA ved uke 12. Brodalumab mot ustekinumab: PASI100	Uke 12: Brodalumab mot placebo: PASI 100, PGA. PSI Brodalumab mot ustekinumab: PASI 75, DLQI, PSI Uke 52: PGA, DLQI
Amagine-3 (6)	Pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis mellom 18 og 75 år. PASI over 12 PGA over 3.	Brodalumab 140mg eller 210mg	Placebo og ustekinumab	Brodalumab mot placebo: PASI 75 and PGA ved uke 12. Brodalumab mot ustekinumab: PASI100	Uke 12: Brodalumab mot placebo: PASI 100, PGA. PSI Brodalumab mot ustekinumab: PASI 75, DLQI, PSI Uke 52: PGA, DLQI

Pågående studier

Det har vært gjennomført, eller pågår, studier innen psoriasisartritt, aksial spondylartritt og astma. For en oversikt, se clinicaltrials.gov.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekten av brodalumab er dokumentert gjennom flere randomiserte, kliniske studier. Studiene var randomiserte, kontrollerte og dobbeltblindede, og Legemiddelverket mener den kliniske dokumentasjonen er tilstrekkelig god til å benytte disse studiedataene i metodevurderingen.

Legemiddelverket legger mest vekt på sammenligningen med ustekinumab i AMAGINE-2 og AMAGINE-3, siden disse synes mest relevante sammenlignet med norsk klinisk praksis.

Siden den indirekte sammenligningen ikke vil ha noen betydning for konklusjonen i denne rapporten har Legemiddelverket ikke vurdert den.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Kliniske eksperter legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at de gamle retningslinjene fortsatt følges. Det vil si at pasienter som er aktuelle for behandling med biologiske legemidler mot plakkpsoriasis har PASI >10, BSA >10 %, DLQI >10 og hatt aktiv psoriasis i minst 6 måneder.

Pasientene skulle tidligere ha fått fototerapi (UV-B, UV-B-TL 01 eller PUVA), minst 3 måneders behandling med acitretin i adekvat dose og minst 3 måneders behandling med metotreksat i adekvat dose før de kan få biologiske legemidler (2).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

For å delta i AMAGINE-2/3 hadde pasientene en PASI >12, PGA>3 og minst 10 % av kroppen skulle være involvert (BSA >10 %). Pasientene skulle ha hatt sykdommen i minst 6 måneder. I de kliniske studiene var pasientene i gjennomsnitt 45 år, 69 % var menn og pasientene hadde i gjennomsnitt hatt sykdommen i 18 år. Omtrent 75 % av pasientene hadde tidligere fått lysbehandling eller systemisk behandling og 29 % hadde fått biologiske legemidler tidligere .

Legemiddelverkets vurdering

Inklusjonskriteriene i de viktigste kliniske studiene er nokså like det som kreves i klinisk praksis. Kravene til tidligere behandling var mindre strengt enn det som gjelder i norsk klinisk praksis, men Legemiddelverket mener at studiepopulasjonen er tilstrekkelig lik de vil få behandling med brodalumab i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen fra AMAGINE-2/3 som tilfredstillende for metodevurderingen.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket antar at pasienter i norsk klinisk praksis vil bli behandlet i henhold til preparatomtalen, altså 210 mg en gang i uken de første tre ukene, og deretter annenhver uke. Legemiddelverket antar at pasientene vil stå på Legemiddelet så lenge de har god effekt og ikke opplever uakseptable bivirkninger.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I de kliniske studiene fikk pasientene ulike doser brodalumab, inkludert 210 mg annenhver uke. De pivotale studiene fulgte pasientene i 52 uker, med forlengelse til totalt 120 uker i oppfølgingsstudier.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener brodalumab vil bli brukt i henhold til godkjent preparatomtale og de kliniske studene, altså 210 mg en gang i uken de første tre ukene, og deretter annenhver uke.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Valget av biologiske legemidler for nye pasienter og bytte av behandling avgjøres av LIS-anbefalinger etter et årlig anbud. I det gjeldende anbudet er infliksimab førstevalg, mens det for pasienter hvor det er ønskelig å slippe infusjon på sykehus, for eksempel grunnet jobbsituasjon eller lang reisevei, anbefales etanercept. I anbudet er det åpnet for at legemidler med dokumentert bedre effekt kan brukes selv om de ikke er førstevalg i anbudet. Om dette er kostnadseffektivt vites ikke, da forholdet mellom kostnader og nytte ikke er vurdert i disse tilfellene.

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med oppgir at LIS-anbudet i stor grad følges når det gjelder valg av biologisk legemiddel til pasienter med psoriasis. Dette innebærer at de fleste pasientene i dag starter opp med infliksimab, eller etanercept dersom det er ønskelig at pasienten kan ta legemiddelet hjemme.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I de viktigste kliniske studiene (Amagine -2 og -3) ble brodalumab sammenlignet med ustekinumab, som er et av legemidlene som inngår i LIS-anbudet for biologiske legemidler.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at de legemidlene som inngår i LIS-anbudet er riktig komparator for den aktuelle pasientpopulasjonen. I anbudet antas det lik effekt mellom de ulike legemidlene som inngår, og Legemiddelverket mener det er dokumentert at ustekinumab er minst like godt som infliksimab og etanercept ved plakkpsoriasis.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

De viktigste data fra den pivotale studien er vist i tabellen under.

	AMAGINE-1		AMAGINE-2 og AMAGINE-3		
	Placebo	Kyntheum 210 mg Q2W	Placebo	Kyntheum 210 mg Q2W	Ustekinumab
n_randomisert	220	222	624	1236	613
n_fullført uke 12	209	212	601	1205	594
n_i vedlikehold	84	83	Ikke relevant	339	590
n_fullført uke 52	2	74	Ikke relevant	236	300
PASI					
PASI _{baselineskår} (gj. snitt±SD)	19,7±7,7	19,4±6,6	20,2±8,4	20,3±8,3	20,0±8,4
PASI 75 uke 12 (%)	3	83*	7	86*	70*
PASI 75 uke 52 (%)	0	87*	Ikke relevant	65	48
sPGA (%)					
sPGA 0 eller 1 uke 12	1	76*	4	79*	59*
sPGA 0 eller 1 uke 52	0	83*	Ikke relevant	65	45
PSI					
PSI _{baselineskår} (gj. snitt ±SD)	19,0±6,7	18,9±6,7	18,8±6,9	18,7±7,0	18,8±6,9
PSI _{responder uke 12} (%)	4	61*	7	64*	54*
Q2W = hver 2. uke. PSI = Psoriasis Symptom Inventory. PSI-responder: totalskår ≤ 8 med ingen elementskår >1; SD: standardavvik. "Non-responder imputation" er brukt ved manglende data. På grunn av re-randomisering til andre undersøkte doseregimer, er n i vedlikehold vesentlig lavere enn n randomisert i flere av armene. Vedlikeholdsfasen i AMAGINE-2 og -3 omfattet ikke placebo. *p-verdi vs. tilsvarende placebo, justert for stratifiseringsfaktorer < 0,001					

Forskjellen mellom ustekinumab og brodalumab i PASI 100 var statistisk signifikant (i favør av brodalumab) etter 12 uker (7).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener PASI 100 og PASI 75 er relevante endepunkter, og ser at de andre endepunktene støtter at brodalumab er minst like god ustekinumab og de andre legemidlene. Sammenligningen kommer fra en direkte sammenlignende studie, og er derfor rimelig robust. Langtidseffektene er ikke dokumentert på det nåværende tidspunkt.

Legemiddelverket godtar sammenlikningen av effekt mellom brodalumab og ustekinumab.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Den innsendte kliniske dokumentasjonen tyder på at bivirkningsfrekvensen er sammenlignbar mellom brodalumab og ustekinumab. Det var litt færre tilfeller av leddsmerter, øre- og halssmerter og diaré i ustekinumab-armen. Infeksjoner var den vanligste bivirkningen for begge legemidlene. (7), det var ingen forskjell i antall pasienter som sluttet behandlingen grunnet bivirkninger mellom ustekinumab og brodalumab (6).

I tidlige studier med brodalumab var det rapportert økt fare for selvmordsrelatert adferd. Videre studier har ikke kunnet bekrefte dette, og det var ikke økt fare for selvmordsrelatert adferd i fase III-studiene på psoriasis. Det europeiske legemiddelkontoret konkluderte med at det ikke er dokumentert noen årsakssammenheng mellom brodalumab og selvmord og selvmordstanker (1, 7).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig godt dokumentert at det ikke er forskjeller av betydning i bivirkningsprofilen mellom ustekinumab og brodalumab

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Livskvalitet ble i studien målt ved bruk av DLQI (Dermatology quality of life) og PSI (Psoriasis severity index). Dette er to ulike sykdomsspesifikke metoder for å måle livskvalitet ved henholdsvis hudsykdommer og psoriasis. For begge disse målene var det flere som fikk en betydelig forbedring ved bruk av brodalumab enn med ustekinumab.

Legemiddelverkets vurdering

DLQI og PSI er vist å korrelere (8), slik at det er rimelig at de gir liknende resultat. Siden vi i denne vurderingen ikke skal sammenligne effekt på tvers av indikasjoner, er det akseptabelt med bruk av sykdomsspesifikke skalaer, og de tilgjengelige livskvalitetsdataene støtter opp under at brodalumab er minst like godt som ustekinumab.

4 LIS-ANBUD

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Leo Pharma har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse hvor brodalumab sammenlignes med de biologiske legemidlene i anbudet for biologiske legemidler. I denne analysen legges kun legemiddelkostnad til grunn for beslutningen om legemiddelet bør tas i bruk. Det er imidlertid ikke en kostnadsminimeringsanalyse i streng forstand, da det er vist effektforskjeller mellom brodalumab og ustekinumab. Tilnærmingen er gjort fordi brodalumab vil inngå i LIS-TNF/BIO anbud der anbefalingene kun er basert på legemiddelkostnadene, og det antas tilsvarende effekt for alle legemidlene som inngår.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at effekten av brodalumab er minst like god som biologiske legemidler til bruk ved psoriasis, og mener derfor det er akseptabelt med en kostnadsminimeringstilnærming i dette tilfellet.

4.1.1 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Innsendt dokumentasjon

I dagens LIS-anbud vektlegges kun legemiddelkostnader, og produsenten har derfor ikke inkludert andre kostnader i vurderingen.

Legemiddelverkets vurdering

Brodalumab administreres på samme måte som de andre pasientadministrerte legemidlene i LIS-anbudet, og Legemiddelverket antar derfor at det ikke vil være stor forskjell i de direkte kostnadene knyttet til legemiddelbruk.

Legemiddelverket godtar produsentens tilnærming.

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Det er ikke inkludert indirekte kostnader i analysen

Legemiddelverkets vurdering

Som for direkte kostnader antar Legemiddelverket at det vil være små forskjeller i indirekte kostnader mellom de ulike pasientadministrerte legemidlene.

Legemiddelverket godtar produsentens tilnærming.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Siden prisene på biologiske legemidler mot psoriasis vil variere hvert år avhengig av anbudsprisene og firmaet mener å ha dokumentert tilsvarende effekt som andre biologiske legemidler mot psoriasis gjennom en direkte sammenligning med ustekinumab, mener firmaet at brodalumab bør inngå i LIS-BIO/TNF-anbudet på like vilkår som de andre legemidlene som inngår i dette anbudet.

Legemiddelverket er enig produsentens forutsetninger for analysen og har ikke gjennomført egne analyser.

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Brodalumab kan kun anses som en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med de biologiske legemidlene dersom prisen er lik eller lavere enn det biologiske legemidlet det sammenlignes mot. Dersom effektforskjeller mellom brodalumab og biologiske legemidler skal brukes for forsvare en eventuell høyere pris for brodalumab, må forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket mener brodalumab bør tas i bruk dersom prisen er lik eller lavere enn de andre legemidlene mot plakkpsoriasis i LIS-TNF/BIO anbudet. Brodalumab vil da fortrenge dyrere legemidler i anbudet, og dermed ikke føre til økte budsjettkonsekvenser

Dersom brodalumab brukes på bekostning av rimeligere alternativer på bakgrunn av å ha vist bedre effekt i direkte sammenlignbare studier, slik LIS anbefalingene åpner for, vil dette føre til økte budsjettkonsekvenser. Det er imidlertid vanskelig å anslå hvordan dette vil fortone seg i klinisk praksis.

6 DISKUSJON

Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at brodalumab er minst like godt som andre biologiske legemidler ved psoriasis. Det kan derfor konkurrere i det pågående LIS-anbudet. De kliniske studiene tyder på at brodalumab har bedre effekt enn ustekinumab, og dagens anbudsregler åpner for at et dyrere alternativ tas i bruk dersom det foreligger bedre effektdata i sammenlignende studier.

Kostnadseffektiviteten av brodalumab sammenlignet med andre biologiske legemidler mot psoriasis er ikke vurdert dersom det er dyrere enn billigste alternativ i LIS-anbudet, slik at det ikke er mulig å si hvor mye høyere pris som kan forsvares. Sekukinumab har også vist bedre effekt enn ustekinumab i kliniske studier, og Legemiddelverket har ikke grunnlag for å vurdere hvilket av legemidlene som bør foretrekkes.

Tilbakemelding fra kliniske eksperter tyder på at LIS-anbudet i stor grad følges, slik at faren for utgliding ikke er så stor. Foreløpig har ikke brodalumab indikasjon på psoriasisartritt, noe som også begrenser faren for utgliding noe og begrenser den aktuelle pasientpopulasjonen.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*
Psoriasis er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner og redusert livskvalitet.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*
Den innsendte dokumentasjonen viser at brodalumab trolig har minst like god effekt og sikkerhet ved moderat til alvorlig psoriasis som andre biologiske legemidler.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt dersom brodalumab har lik eller lavere pris enn andre biologiske legemidler i LIS-anbudet.*
Siden effekten er minst like god som dagens biologiske legemidler, mener Legemiddelverket at brodalumab kan inngå i anbudet på samme vilkår som de andre biologiske legemidlene. Den innsendte dokumentasjonen dokumenterer ikke at brodalumab er kostnadseffektiv behandling dersom det er dyrere enn andre biologiske legemidler. Dersom effektforskjeller mellom brodalumab og biologiske legemidler skal brukes for forsvare en eventuell høyere pris for brodalumab, må forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse.

Legemiddelverket mener at brodalumab kan inngå i LIS-anbudet på lik linje som andre pasientadministrerte legemidler.

Statens legemiddelverk, 25-10-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Bjørn Oddvar Strøm

REFERANSER

1. Statens Legemiddelverk. Produktomtale - Kyntheum 2017 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003959/WC500232913.pdf].
2. Statens Legemiddelverk. Cosentyx (sekukinumab) – behandling av plakkpsoriasis – kost-nyttevurdering 2015 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%C3%B8konomiske%20rapporter/C/Cosentyx_plakkpsoriasis_2015.pdf].
3. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. New England Journal of Medicine. 2010;362(2):118-28.
4. Statens Legemiddelverk. Produktomtale - Stelara [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf].
5. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. British Journal of Dermatology. 2016;175(2):273-86.
6. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. New England Journal of Medicine. 2015;373(14):1318-28.
7. European Medicines Agency. EPAR - Kyntheum 2017 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003959/WC500232916.pdf].
8. Bushnell DM, Martin ML, McCarrier K, Gordon K, Chiou C-F, Huang X, et al. Validation of the Psoriasis Symptom Inventory (PSI), a patient-reported outcome measure to assess psoriasis symptom severity. Journal of Dermatological Treatment. 2013;24(5):356-60.

APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den 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 sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

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

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

LEO Pharma takker for et konstruktivt formøte med Statens Legemiddelverk i forbindelse med innsendelse av «Hurtig metodevurdering» for Kyntheum og for rask vurdering av vår innsendte metodevurdering. Vi har imidlertid enkelte kommentarer til Legemiddelverkets vurderinger i denne rapporten:

Under avsnitt 2.1. står det at «Legemiddelverket legger mest vekt på sammenligningen med ustekinumab i AMAGINE-2 og AMAGINE-3, siden disse synes mest relevante sammenlignet med klinisk praksis». Avsnitt 3.4.1 anfører at «Forskjellen mellom ustekinumab og brodalumab i PASI 100 var statistisk signifikant (i favør av brodalumab) etter 12 uker (7)».

Som det fremgår av Tabell 1 i avsnitt 2.1 er PASI 100 primært utfallsmål i direkte sammenligning mot ustekinumab i AMAGINE-2 og AMAGINE-3 mens PASI 75 bare er sekundært endepunkt. LEO Pharma mener derfor at Tabell 1 burde ha inneholdt informasjon om resultatene for PASI 100 etter 12 uker. De manglende data ser slik ut:

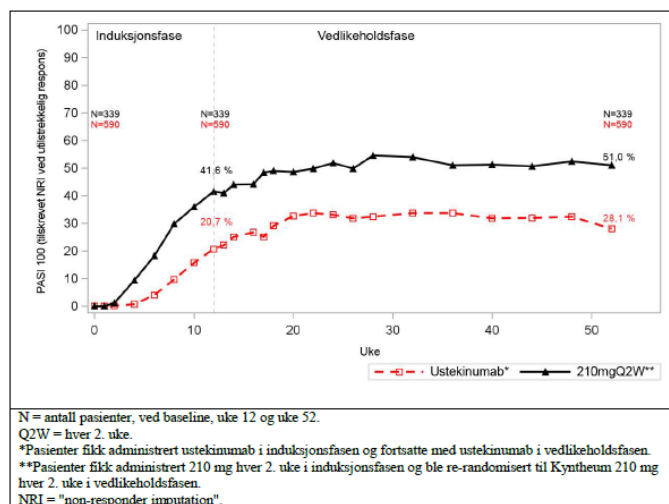
	AMAGINE-2		AMAGINE-3	
	Ustekinumab (n=300)	Brodalumab 210 mg Q2W (n=612)	Ustekinumab (n=313)	Brodalumab 210 mg Q2W (n=624)
PASI 100 uke 12 - n	65	272	58	229
% (95 % CI)	22 (17-27)	44 (41-49)	19 (14-23)	37 (33-41)
P- verdi vs ustekinumab†		<0.001§		<0.001§

† P values were calculated by means of Bonferroni-based recycling testing (a multiple testing procedure; additional details are provided in the Supplementary Appendix), which includes all primary and key secondary end point comparisons with placebo and ustekinumab, at a significance level of 0.05.

§ The P value is for the primary end point in the comparison of brodalumab with ustekinumab

Figur 1 fra SPC gir et relevant grunnlag for å sammenligne brodalumab og ustekinumab:

Figur 1: PASI 100 i induksjons- og vedlikeholdsfase for Kyntheum og ustekinumab (AMAGINE-2 og AMAGINE-3, sammenslått)



At brodalumab er mer effektivt enn ustekinumab fremgår av EPARs vurderinger:

«The pooled analysis across studies support the results of the individual studies i.e. a clear superiority of both brodalumab strengths over placebo across studies is demonstrated. Also a larger benefit of the 210 mg Q2W strength as compared to 140 mg Q2W is demonstrated in all studies. The 210 mg Q2W brodalumab strength is also clearly superior to ustekinumab at week 12 with respect to PASI 75 responders”.

European Medicines Agency. EPAR – Kyntheum 2017 s.95 [Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003959/WC500232916.pdf].

Når man vurderer PASI 75 og PASI 100 samt de øvrige endepunkter i AMAGINE-2 og AMAGINE-3, kan det ikke være tvil om at brodalumab har vist bedre effekt enn ustekinumab.

I avsnitt 1.1 står det at brodalumab virker ved å hemme interleukin 17.

Brodalumab har imidlertid en annen virkningsmekanisme enn de øvrige IL-17 hemmere som i dag er på markedet. Brodalumab er et fullstendig humant monoklonalt IgG2- antistoff. Det bindes med høy affinitet til humant IL-17- reseptor A og blokkerer de biologiske aktivitetene til de proinflammatoriske cytokinene IL-17A, IL17-F, IL-17A/F heterodimer og IL-25.