Direktoratet for
medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Apremilast

Til behandling av voksne med sår i munnen assosiert med Behçets sykdom (BD), som er aktuelle for systemisk behandling

ID2019_099

10.11.2026

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no)

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet og angitt ressursbruk. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Forord ... **1**
Innholdsfortegnelse ... **3**
Logg ... **4**
Metodevurdering av ID2019_099 ... **5**
Metode ... 5
Sykdom ... 6
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden ... 6
Utvidet informasjon ... **9**
1. Behandling av Behçets sykdom i norsk klinisk praksis ... **9**
2. Klinisk evidensgrunnlag ... **11**
2.1 Oversikt over relevante studier ... 11
2.2 Resultater ... 13
2.2.1 Pasientpopulasjon ... 13
2.2.2 Effekt ... 15
2.2.3 Sikkerhet ... 17
2.3 Støttende dokumentasjon ... 18
3. Økonomi ... **18**
3.1 Legemiddelkostnader ... 18
3.2 Budsjettkonsekvenser ... 20
Referanser ... **22**
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget ... **23**

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	08-04-2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	16-03-2026
Møte med medisinske fageksperter	12-06-2026
Rapport ferdigstilt	10-11-2026
Saksbehandlingstid hos DMP	**151 dager**

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Aksel Thuv Nilsen	Helse Nord
Jing Lisa Lorentsen	Helse Sør-Øst
Liv Turid Bertelsen	Helse Vest
Øyvind Midtvedt	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i metodevurderingen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Ailan Phan	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Spesialrådgiver

Metodevurdering av ID2019_099

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet apremilast. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av apremilast ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at apremilast har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering er basert på tilgjengelig dokumentasjon. Det kliniske evidensgrunnlaget er i hovedsak fra fase 3-studien RELIEF, som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (1). I tillegg har DMP benyttet den systematiske litteraturgjennomgangen som ble gjennomført i forbindelse med oppdateringen av europeiske anbefalinger i 2025 (2). De regionale helseforetakene har oppnevnt fire medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer om dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av apremilast i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2019_099: En metodevurdering uten en helseøkonomisk analyse, basert på tilgjengelig dokumentasjon gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter. Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF. (Bestillerforum 16.03.2026) Bestillerforum for nye metoder bestilte en metodevurdering 18.11.2019, men leverandøren leverte ikke dokumentasjon til metodevurdering. Bestillerforum endret oppdraget 16.03.2026, blant annet som følge av en gruppeunntakssøknad og at apremilast har fått generisk konkurranse.
Legemiddelfirma	Amgen (MT-innehaver for originallegemiddelet Otezla). Aktuelle generikaleverandører: Accord Healthcare AB, STADA Nordic ApS, Devatis GmbH
Preparat	Otezla (originallegemiddel) og apremilast generika
Virkestoff	Apremilast
ATC-kode	L04AA32
Aktuell indikasjon	Behandling av voksne med sår i munnen assosiert med Behcets sykdom (BD), som er aktuelle for systemisk behandling.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Psoriasisartritt: Apremilast, alene eller i kombinasjon med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons eller som har vært intolerante ved tidligere DMARD-behandling Nye metoder: ID2015_002, metodevurdert, ikke innført. Psoriasis: Behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis (PSOR) hos voksne pasienter som ikke har respondert på, eller har en kontraindikasjon eller er intolerante overfor annen systemisk behandling, inkludert ciklosporin, metotreksat eller psoralen og ultrafiolett-A-lys (PUVA). Nye metoder: ID2015_002, metodevurdert, ikke innført. Psoriasis hos pediatriske pasienter: Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 års alder og med en vekt på minst 20 kg og som er kandidater for systemisk behandling. Nye metoder: ikke vurdert

Virkningsmekanisme	Apremilast hemmer fosfodiesterase 4 (PDE4). Ved å hemme PDE4 øker nivået av signalmolekylet cAMP inne i cellene, noe som bidrar til å regulere immunresponsen. Dette fører blant annet til redusert produksjon av proinflammatoriske cytokiner som TNF-α, IL-23 og IL-17, samtidig som produksjonen av det antiinflammatoriske cytokinet IL-10 øker. På denne måten kan apremilast dempe inflammatorisk aktivitet.
Dosering	Den anbefalte dosen av apremilast for voksne pasienter er 30 mg tatt oralt to ganger daglig (tabletter). Behandlingen krever doseopptrapping ved oppstart, og det finnes en startpakning som er tilpasset dette.
Helseøkonomisk analyse	Ja ☐ Nei ☒
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Sykdom

Behçets sykdom	
Om sykdommen	Behçets sykdom (BD) er en systemisk vaskulitt. Sykdommen har et heterogent symptombilde og kan ramme flere ulike vev og organsystemer, inkludert hud, slimhinner, øyne, ledd, mage-tarm-kanalen og sentralnervesystemet. Sår i munnen er ofte den første manifestasjonen av sykdommen og forekommer hos tilnærmet alle pasientene. Den høyeste prevalensen av BD er rapportert fra land langs den historiske Silkeveien, særlig Jordan, Tyrkia og Iran, noe som tyder på en genetisk årsak.
Behandling i norsk klinisk praksis	Lokale kortikosteroider og kolkisin er førstelinjebehandling ved sår i munnen assosiert med BD. Ved utilstrekkelig effekt kan azatioprin benyttes. TNF-hemmere (infliksimab, adalimumab) er aktuelle ved manglende effekt av tidligere behandling, og benyttes ved alvorlige organmanifestasjoner.
Plassering av apremilast i behandlingsalgoritmen	De medisinske fagekspertene vurderer at apremilast er et aktuelt behandlingsalternativ til pasienter med BD som primært har sår i munnen, men ikke alvorlige organmanifestasjoner, og dersom kortikosteroider, kolkisin og eventuelt azatioprin ikke har hatt tilstrekkelig effekt. Apremilast kan dermed inngå som et alternativ på linje med TNF-hemmere i behandlingsalgoritmen, eller eventuelt brukes etter TNF-hemmere hos pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av eller ikke tolererer TNF-hemmere. Pasienter med alvorlige organmanifestasjoner behandles med TNF-hemmere, og er ikke aktuelle for behandling med apremilast.
Pasientgrunnlag i Norge	Det er anslagsvis 255 pasienter med BD i Norge, og av disse antas om lag 90 pasienter å primært ha sår i munnen uten alvorlige organmanifestasjoner.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Effekt og sikkerhet av apremilast hos pasienter med sår i munnen assosiert med BD er undersøkt i studien RELIEF, en global, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie. I studien ble 207 pasienter randomisert (1:1) til behandling med enten apremilast (30 mg to ganger daglig) eller placebo i 12 uker. Studien inkluderte pasienter med utilstrekkelig effekt av minst én tidligere ikke-biologisk behandling (f.eks. kortikosteroid eller kolkisin), og ekskluderte pasienter med aktiv alvorlig organmanifestasjon relatert til BD.

Primært endepunkt var arealet under kurven (AUC) for antall sår i munnen fra baseline til uke 12. Dette utfallsmålet reflekterer den samlede sårbyrden ved å inkludere både antall og varighet av sår i munnen over tid. Apremilast viste en statistisk signifikant og klinisk relevant reduksjon av sår i munnen. LS-gjennomsnittet for AUC var 129,5 i apremilastgruppen og 222,1 i placebogruppen. Forskjellen mellom gruppene var −92,6 (95 % KI −130,6 til −54,6; p<0,001), i favør av apremilast. Antall sår i munnen var lavere i apremilastgruppen enn i placebogruppen fra uke 1 og gjennom hele den 12 uker lange studieperioden. Resultatene for de sekundære utfallsmålene er i tråd med resultatene for primærendepunktet. Komplett respons ved uke 12 ble oppnådd av 53 % av pasientene i apremilastgruppen, sammenlignet med 22 % i placebogruppen. Det ble også rapportert statistisk signifikant større forbedringer med apremilast enn med placebo i smerter relatert til sår i munnen, sykdomsaktivitet og livskvalitet.

Etter den 12 uker lange placebokontrollerte studieperioden fikk alle pasientene behandling med apremilast i en åpen studiefase på 52 uker (frem til uke 64). Resultatene indikerte at reduksjonen i antall sår i munnen ble opprettholdt frem til uke 64 hos pasientene som fortsatt stod på behandling med apremilast. Om lag 70 % av de randomiserte pasientene fullførte den åpne behandlingsfasen, 75/104 i apremilastgruppen og 68/103 i den opprinnelige placebogruppen. Etter uke 64 ble behandlingen med apremilast seponert, og pasientene ble fulgt i en observasjonsperiode på 4 uker uten studiebehandling. Etter seponering av apremilast økte antall sår i munnen.

De vanligste bivirkningene (frekvens ≥ 1/10) med apremilast i RELIEF var diaré, kvalme, hodepine, øvre luftveisinfeksjon, smerter i øvre abdomen, oppkast og ryggsmerter. Erfaring etter markedsføring har vist at alvorlige diaré, kvalme og oppkast, samt vekttap og selvmordstanker kan forekomme.

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med apremilast er om lag 7 800 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Behandling med apremilast forventes å være langvarig hos pasienter med tilfredsstillende effekt og akseptable bivirkninger, men ikke livslang. Sykdomsaktiviteten avtar hos mange pasienter over tid, og de medisinske fagekspertene vurderer at en behandlingsvarighet på 10-20 år er sannsynlig. Ved en behandlingsvarighet på 15 år blir total legemiddelkostnad for apremilast ca. 1,4 millioner NOK per pasient (udiskontert).

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Siden dette er en metodevurdering uten beregning av kostnadseffektivitet, har DMP ikke gjennomført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Den aktuelle pasientgruppen for metodevurderingen er pasienter med BD som primært har sår i munnen, men ikke alvorlige organmanifestasjoner. Denne pasientgruppen vurderes ikke å ha økt dødelighet sammenlignet med den generelle befolkningen. Sår i munnen regnes i utgangspunktet blant de minst alvorlige manifestasjonene ved BD, men den aktuelle pasientgruppen har så betydelige plager at systemisk behandling anses nødvendig. Sår i munnen kan medføre smerter, spisevansker, ernæringsproblemer og utfordringer med tannpuss, og dermed redusere pasientenes livskvalitet. De medisinske fagekspertene forteller at enkelte pasienter kan være så plaget av smertefulle sår i munnen at de ikke klarer å opprettholde tilstrekkelig næringsinntak og vekt.

Sykdommen kan forekomme i alle aldre, men debuterer oftest i 20-30-årsalderen. I en norsk studie var gjennomsnittsalder ved symptomstart 24 år, og ved diagnose 32 år. Sykdomsaktiviteten er ofte høyest de første årene etter sykdomsdebut og avtar hos mange pasienter over tid. BD er sjelden hos barn og hos personer over 50 år.

Budsjettvirkninger

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk apremilast ved behandling av sår i munnen assosiert med BD vil være om lag 5 millioner NOK i det første budsjettåret. Det er lagt til grunn at om lag 45 pasienter vil behandles med apremilast i det første budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for apremilast. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Usikkerhet

Tilgjengelig dokumentasjon gir bare delvis grunnlag for å vurdere effekt og sikkerhet av apremilast ved den bruken som er aktuell i norsk klinisk praksis. RELIEF-studien støtter bruk av apremilast hos pasienter med BD og orale sår uten alvorlige organmanifestasjoner etter utilstrekkelig effekt av tidligere ikke-biologisk behandling. Det mangler imidlertid dokumentasjon om relativ effekt sammenlignet med TNF-hemmere eller om effekt etter TNF-hemmere.

Behandling med apremilast forventes å være langvarig, men ikke livslang. Sykdomsaktiviteten ved BD er ofte høyest de første årene etter sykdomsdebut og avtar hos mange pasienter over tid. BD er sjelden hos personer over 50 år. De medisinske fagekspertene mener derfor det vil være aktuelt med prøveseponering av apremilast etter en tids bruk for å avklare om behandlingen fortsatt er nødvendig.

De medisinske fagekspertene påpeker at det kan være risiko for utglidning til residiverende aftøs stomatitt (RAS) ved en eventuell innføring av apremilast til behandling av sår i munnen ved BD. Fagekspertene forteller at det diagnostisk kan være svært vanskelig å skille mellom alvorlig RAS og sår i munnen på grunn av BD. RAS er mye vanligere enn BD i Norge. Bare en liten andel av pasientene med RAS er imidlertid så plaget at det vil være aktuelt med systemisk behandling. Det finnes foreløpig begrenset dokumentasjon for behandling med apremilast ved RAS. En pågående randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie har estimert studieslutt desember 2026 (NCT04227314). Bruk av apremilast ved RAS er utenfor godkjent indikasjon (off-label).

Utvidet informasjon

1. Behandling av Behçets sykdom i norsk klinisk praksis

Det finnes ikke nasjonale faglige retningslinjer for behandling av BD, og norsk klinisk praksis bygger i stor grad på anbefalingene fra European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) for behandling av BD, som ble oppdatert i 2025 (3).

Hos pasienter med tilbakevendende orale sår er behandlingsmålet å redusere hyppighet, antall, varighet og smerte relatert til orale sår, samt å oppnå lengre perioder uten sår. Dette kan bidra til redusert sykdomsbyrde og bedret livskvalitet (3).

De rekrutterte medisinske fagekspertene har gjort rede for dagens behandling av pasienter med orale sår ved BD i norsk klinisk praksis. Innspillene er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1 Dagens behandling av pasienter med Behçets sykdom og orale sår i norsk klinisk praksis

Behandlingslinje	Behandling	Bruk i klinisk praksis
1. linje	Lokale kortikosteroider	Clobetasol munngel, Volon A, Betnovat eller Dermovat som munnskyll.
1. linje	Kolkisin 1–2 mg daglig	Dose justeres etter effekt og toleranse. Diaré er en vanlig doseavhengig bivirkning.
Ved behov	Systemiske kortikosteroider (prednisolon)	Kan brukes ved sykdomsoppbluss eller uttalte symptomer. Langvarig behandling anbefales ikke ved orale sår alene på grunn av risiko for bivirkninger. Bruk av systemiske kortikosteroider er tatt ut av de oppdaterte EULAR-retningslinjene (2025).
2. linje	Azatioprin ca. 2 mg/kg/dag	Kan benyttes ved utilstrekkelig effekt av lokale steroider og/eller kolkisin.
Senere behandlingslinje	Apremilast 30 mg x2 daglig	Kan vurderes som et alternativ til TNF-hemmere hos pasienter med orale sår uten alvorlige organmanifestasjoner. Apremilast kan være aktuelt dersom pasienten ikke oppnår tilfredsstillende effekt av lokale steroider, kolkisin eller azatioprin, ikke tolererer TNF-hemmere eller andre biologiske legemidler, eller dersom enkel administrasjon og pasientpreferanser vektlegges.
Senere behandlingslinje	TNF-hemmere (hovedsakelig infliksimab og adalimumab) – doseres i utgangspunktet som ved leddgikt, men noen ganger kreves høyere dose	Kan benyttes ved utilstrekkelig effekt av tidligere behandling. Ved alvorlige organmanifestasjoner skal TNF-hemmere benyttes.

De medisinske fagekspertene vurderer at dagens behandlingsmuligheter er dekkende for de fleste pasienter med orale sår ved BD. Hos pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt av kortikosteroider, kolkisin og eventuelt azatioprin, har de fleste god effekt av TNF-hemmere. Samtidig er det noen pasienter som ikke oppnår effekt av eller ikke tolererer TNF-hemmere.

TNF-hemmere brukes utenfor godkjent indikasjon (off-label) ved BD. De administreres enten som subkutan injeksjon eller som intravenøs infusjon. TNF-hemmere kan miste effekt over tid fordi kroppen danner antistoffer mot legemiddelet, og det kan derfor bli nødvendig å bytte til en annen TNF-hemmer.

De medisinske fagekspertene påpeker noen fordeler med apremilast sammenlignet med TNF-hemmere: enkel administrering (tabletter), rask effekt, generelt god toleranse og regulatorisk godkjenning (MT).

Fagekspertene kjenner til enkelte pasienter med BD som får behandling med apremilast i norsk klinisk praksis i dag. Dette er pasienter som har hatt utilstrekkelig effekt av flere tidligere behandlinger, og som har fått apremilast etter søknad om unntak for enkeltpasient. Noen av disse pasientene har hatt god og vedvarende effekt av apremilast på orale sår over flere år, og har opplevd oppbluss ved behandlingspause. Det finnes også eksempel på at apremilast ble seponert relativt raskt på grunn av bivirkninger.

Fagekspertene nevner at ustekinumab (en hemmer av interleukin (IL)-12/23) også kan bli et aktuelt behandlingsalternativ ved BD. Patentbeskyttelsen er utløpt, og biotilsvarende ustekinumab er tilgjengelig, noe som har gitt redusert pris. Ustekinumab er omtalt i EULARs retningslinjer, men inngår ikke i anbefalingene (3). Dokumentasjonen vurderes som lovende, men begrenset. Ustekinumab er undersøkt hos totalt 45 pasienter i to prospektive observasjonsstudier, der det ble vist en forbedring i orale sår sammenlignet med baseline (4, 5). Studiene manglet imidlertid kontrollgruppe.

Fagekspertene nevner også roflumilast tabletter, som har tilsvarende virkningsmekanisme som apremilast (PDE4-hemmer). Roflumilast har MT for behandling av kols. Dokumentasjonen for roflumilast ved orale sår ved BD er svært begrenset, men observasjonsdata tyder på klinisk effekt (6, 7). Patentbeskyttelsen er utløpt, og generisk roflumilast er tilgjengelig. Legemiddelprisen (maks AUP) for roflumilast er vesentlig lavere enn for apremilast.

Det er kun apremilast som har MT for behandling sår i munnen assosiert med BD. Behandling med de øvrige legemidlene som er omtalt i dette kapittelet er utenfor godkjent indikasjon (off-label).

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over relevante studier

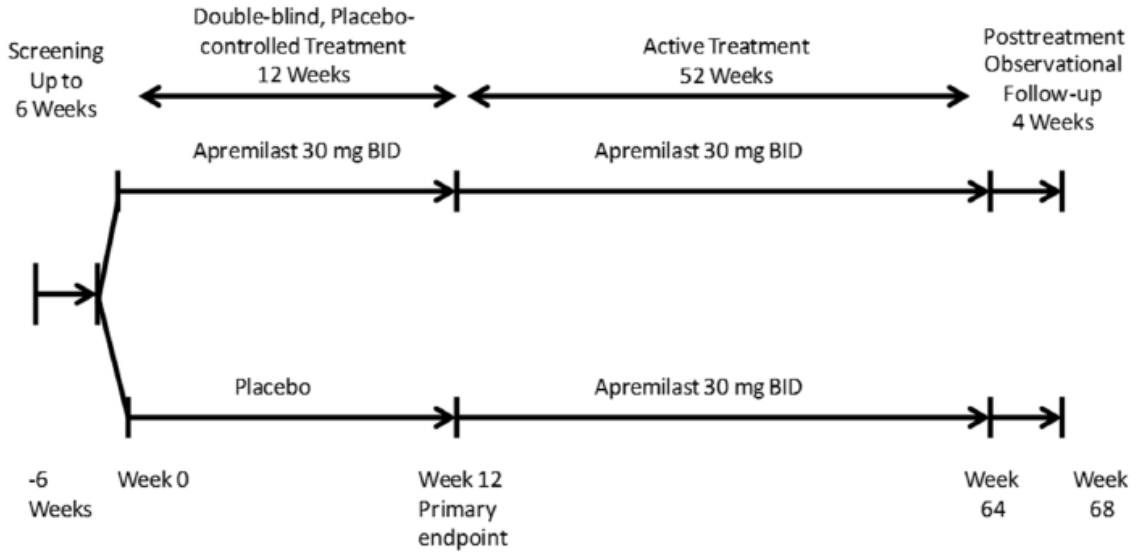
Dokumentasjonen som ligger til grunn for EMAs vurdering av markedsføringstillatelse av apremilast ved BD omfatter en fase 2-studie og den pivotale fase 3-studien RELIEF (1). DMPs vurdering bygger hovedsakelig på RELIEF-studien. Det finnes fagfellevurderte publikasjoner fra RELIEF (8, 9). I tillegg har DMP benyttet den systematiske litteraturgjennomgangen som ble gjennomført i forbindelse med oppdateringen av EULAR sine anbefalinger i 2025 som støtte i vurderingen av det samlede kunnskapsgrunnlaget (2).

RELIEF-studien er oppsummert i Tabell 2 og Figur 1.

Tabell 2 Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

RELIEF (1, 8, 9)	
Studie ID	NCT02307513
Design	Fase III, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (12 uker), etterfulgt av åpen, aktiv behandlingsfase (52 uker) og observasjonsfase uten aktiv behandling (4 uker). Se Figur 1.
Studielokasjon	Global
Populasjon	Viktige inklusjonskriterier: Behçets sykdom i henhold til kriteriene fra International Study Group (ISG). Alder ≥18 år Aktive orale sår som hadde oppstått ≥3 ganger i løpet av de siste 12 månedene (inkludert ved screening). Aktive orale sår var definert som: ≥2 orale sår ved screening og ≥2 orale sår ved randomisering dersom randomisering fant sted ≥14 dager etter screening, eller ≥2 orale sår ved screening og ≥3 orale sår ved randomisering dersom randomisering fant sted 1–42 dager etter screening. Utilstrekkelig effekt av minst én tidligere ikke-biologisk behandling, herunder lokale eller systemiske glukokortikoider, ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), kolkisin, immunsuppressiva eller talidomid. Viktige eksklusjonskriterier: Aktiv alvorlig organmanifestasjon relatert til BD som hadde krevd systemisk behandling i løpet av de siste 12 månedene før inklusjon, herunder uveitt (med unntak av mild uveitt behandlet lokalt), vaskulær affeksjon eller affeksjon av sentralnervesystemet. Tidligere behandling med biologiske legemidler mot orale sår (unntak mot andre indikasjoner evt. andre typer manifestasjoner av sår). Totalt ble 282 pasienter screenet, og 207 pasienter ble randomisert (1:1) til behandling med apremilast (n=104) eller placebo (n=103). Stratifisering: kjønn, tidligere uveitt og region
Intervensjon	Apremilast 30 mg administrert peroralt to ganger daglig. Doseringen ble opptitrert i løpet av de fem første dagene.
Komparator	Placebo i 12 uker
Primært endepunkt	Arealet under kurven (AUC) for antall orale sår fra baseline til og med uke 12.
Viktige sekundære endepunkter	Komplett responsrate for orale sår ved uke 12. Komplett responsrate for genitale sår ved uke 12* Endring fra baseline til uke 12: Smerte (VAS-skår) knyttet til orale sår

	Smerte (VAS-skår) knyttet til genitale sår* Sykdomsaktivitet målt med Behçet's Syndrome Activity Scale (BDCAF) Sykdomsaktivitet målt med Behçet's Syndrome Activity Score (BSAS) Livskvalitet målt med Behçet's Disease Quality of Life (BDQoL) *for pasienter som hadde genitale sår ved baseline
Observasjonstid	Totalt 68 uker: 12 uker dobbeltblindet placebokontrollert fase, 52 uker aktiv behandlingsfase, 4 uker observasjonsfase uten aktiv behandling.
Datakutt for primæranalysen	25.09.2017
Endelig datakutt	17.07.2020. Studien er avsluttet.



BID = twice daily.

Figur 1 Studiedesign RELIEF (1)

2.2 Resultater

2.2.1 Pasientpopulasjon

Pasientkarakteristika for studiepopulasjonen i RELIEF er presentert i

Tabell 3. Karakteristika ved baseline var balansert mellom behandlingsgruppene.

Tabell 3 Pasientkarakteristika ved baseline i RELIEF, ITT-populasjonen (1).

	Placebo (N=103)	**Apremilast (N=104)**	**Totalt (N=207)**
Alder – år, gjennomsnitt (SD)	40,6 (12,7)	39,4 (12,1)	40,0 (12,4)
Kvinner, n (%)	63 (61)	64 (62)	127 (61)
Geografisk region, n (%)			
Asia	29 (28)	32 (31)	61 (29)
Europa	27 (26)	25 (24)	52 (25)
Nord-Amerika	11 (11)	14 (13)	25 (12)
Andre	36 (35)	33 (32)	69 (33)
Varighet av BD – år, gjennomsnitt (SD)	6,9 (8,0)	6,7 (7,4)	6,8 (7,7)
Antall orale sår, gjennomsnitt (SD)	3,9 (2,7)	4,2 (3,7)	4,1 (3,2)
Antall orale sår, kategorier			
≥ 2 til ≤ 5	89 (86,4)	91 (87,5)	180 (87,0)
> 5 til ≤ 10	11 (10,7)	10 (9,6)	21 (10,1)
> 10	3 (2,9)	3 (2,9)	6 (2,9)
Smerte ved orale sår – VAS-skår, gjennomsnitt (SD)	60,8 (26,9)	61,2 (27,6)	61,0 (27,2)
Genitale sår			
Pasienter med genitale sår, n	17	17	34
Antall, gjennomsnitt (SD)	2,6 (2,00)	2,9 (2,91)	2,8 (2,46)
BDCAI, gjennomsnitt (SD)	3,6 (1,7)	3,7 (1,6)	3,7 (1,6)
BSAS, gjennomsnitt (SD)	44,3 (16,9)	42,8 (16,2)	43,5 (16,5)
BDQoL, gjennomsnitt (SD)	11,2 (8,2)	10,2 (8,2)	10,7 (8,2)
Tidligere medikamentell behandling — antall (%)			
Immunsuppressivt legemiddel	14 (14)	14 (13)	28 (14)
Kolkisin	57 (55)	52 (50)	109 (53)
Glukokortikoid	15 (15)	17 (16)	32 (15)
Lokalt glukokortikoid	16 (16)	13 (12)	29 (14)
Biologisk legemiddel	3 (3)	2 (2)	5 (2)

BDCAI: Behçets Disease Current Activity Index, totalskår 0-12, der høyere skår indikerer høyere sykdomsaktivitet. BSAS: Behçet's Syndrome Activity Scale, totalskår 0-100, der høyere skår indikerer høyere sykdomsaktivitet. BDQoL: Behçets Disease

Quality of Life-skår, totalskår 0-30, der høyere skår indikerer større tap av livskvalitet. SD: standardavvik. VAS: visuell analog skala, skår 0-100, der høyere skår indikerer mer smerte

Totalt 207 pasienter ble randomisert (1:1) til enten apremilast (n=104) eller placebo (n=103) (1). Totalt 179 pasienter (86,5 %) fullførte den placebokontrollerte 12 uker lange behandlingsfasen. Andelen pasienter som fullførte denne fasen var høyere i apremilastgruppen enn i placebogruppen (henholdsvis 92,3 % og 80,6 %). De hyppigst oppgitte årsakene til seponering var pasientens eget ønske (apremilast: 3,8 % og placebo: 4,9 %), bivirkninger (apremilast: 2,9 % og placebo: 3,9 %) og manglende effekt (apremilast: 0 % og placebo: 7,8 %). Av de 179 pasientene som fullførte den placebokontrollerte behandlingsfasen, gikk 178 videre til den aktive behandlingsfasen, og 143 pasienter fullførte uke 64. De hyppigst oppgitte årsakene til seponering i den aktive behandlingsfasen var pasientens eget ønske (apremilast: 7,4 % og placebo: 8,4 %), bivirkninger (apremilast: 9,5 % og placebo: 4,8 %) og manglende effekt (apremilast: 2,1 % og placebo: 2,4 %).

Basert på informasjonen i Tabell 3, vurderer de medisinske fagekspertene at studiepopulasjonen i RELIEF i hovedsak er representativ for pasienter med BD og aktive orale sår i Norge.

Forekomst av BD i Oslo i perioden 1999–2021 er undersøkt i en populasjonsbasert, retrospektiv epidemiologisk studie av Lorentsen et al (10). Studien identifiserte 58 pasienter med BD i Oslo. Gjennomsnittsalderen ved symptomstart var 24 år, og ved diagnose 32 år. I RELIEF var gjennomsnittsalderen ved studiestart 40 år og sykdomsvarigheten om lag 7 år, men det er ikke spesifisert om denne er beregnet fra symptomdebut eller diagnose. Det er derfor uklart om den norske populasjonen er omtrent sammenlignbar med studiepopulasjonen, eller om den er noe yngre ved diagnosetidspunktet. Forhåndsdefinerte subgruppeanalyser av det primære endepunktet viste imidlertid konsistente resultater uavhengig av alder og varighet av BD (1, 8).

Studiepasientene kom fra Libanon, Israel og Tyrkia (33 %), Asia (30 %), Europa (25 %) og USA (12 %). Fordelingen er i tråd med den epidemiologiske utbredelsen av BD (1). I studien til Lorentsen et al hadde 57 % av pasientene bakgrunn fra andre land enn Norge (10), noe som kan tale for at studiepopulasjonen i RELIEF har relevans for norske forhold. Forhåndsdefinerte subgruppeanalyser av det primære endepunktet viste konsistente resultater uavhengig av geografisk region (1, 8).

Studien ekskluderte pasienter med aktiv alvorlig organmanifestasjon relatert til BD. Pasienter som tidligere hadde fått biologisk behandling for orale sår var også ekskludert. Studiepopulasjonen besto dermed av pasienter med relativt mild sykdom som ikke tidligere hadde fått biologisk behandling. Gjennomsnittlig BDCAI var 3,7 (skala 0–12) og BSAS var 43,5 (skala 0–100), noe som indikerer pågående, men ikke høy sykdomsaktivitet (1).

RELIEF inkluderte pasienter med utilstrekkelig effekt av minst én tidligere ikke-biologisk behandling, og i løpet av den siste måneden før screening hadde 53 % av studiepasientene brukt kolkisin, 16 % orale kortikosteroider og 14 % topikale kortikosteroider. Forhåndsdefinerte subgruppeanalyser av det primære endepunktet viste konsistente resultater uavhengig av tidligere behandling med kolkisin eller glukokortikoider (1, 8).

2.2.2 Effekt

Alle analyser av effektutfall ble gjennomført i ITT-populasjonen (intention-to-treat-populasjonen). ITT-populasjonen omfattet alle randomiserte pasienter som mottok minst én dose av studiebehandlingen. Pasientene ble analysert i den behandlingsgruppen de opprinnelig var randomisert til.

Primært utfallsmål

Det primære utfallsmålet i RELIEF-studien var arealet under kurven (AUC) for antall orale sår fra baseline til og med uke 12. Utfallsmålet reflekterer samlet sårbyrde ved å inkludere både antall og varighet av orale sår over tid, og tar dermed hensyn til det tilbakevendende sykdomsforløpet ved BD. Både eksisterende og tilbakevendende orale sår er inkludert i beregningen av AUC.

Resultatene viste en statistisk signifikant større reduksjon i antall orale sår med apremilast enn med placebo, se Tabell 4.

Tabell 4 Resultater primært utfallsmål i RELIEF (1)

	Placebo (N=103)	**Apremilast (N=104)**
Antall orale sår ved baseline		
gjennomsnitt (SD)	3,9 (2,7)	4,2 (3,7)
median (min, maks)	3 (2, 19)	3 (2, 32)
AUC for antall orale sår fra baseline til uke 12 (MI)		
LS gjennomsnitt*	222,14 (95 % KI 190,80 – 253,47)	129,54 (95 % KI 98,09 – 160,99)
Forskjell	-92,60 (95 % KI -130,59, -54,60), p-verdi < 0,0001	
Gjennomsnittlig antall orale sår daglig (MI)		
LS gjennomsnitt (SD)	2,64 (0,189)	1,54 (0,190)

AUC: arealet under kurven. LS: minste kvadrater. MI: multippel imputasjon.

* Basert på ANCOVA for AUC, med behandlingsgruppe, kjønn og region som faktorer og antall orale sår ved baseline som kovariat. Samlet statistisk inferens basert på MI er presentert ved hjelp av SAS-prosedyren PROC MIANALYZE

Antall orale sår var gjennomgående lavere i apremilastgruppen enn i placebogruppen fra uke 1 og frem til uke 12. Ved uke 12 var gjennomsnittlig antall orale sår 1,1 i apremilastgruppen og 2,0 i placebogruppen.

Sekundære utfallsmål

Det var definert 13 sekundære utfallsmål i RELIEF. DMP presenterer resultatene for de viktigste sekundære utfallsmålene (key secondary endpoints)(1), se Tabell 5. Resultatene fra de sekundære utfallsmålene, støtter resultatet på primærutfallsmålet.

Tabell 5 Resultater sekundære utfallsmål i RELIEF (1)

Effektmål	**Apremilast**	**Placebo**	**p-verdi**
Komplett responsrate for orale sår, uke 12 (%)	52,9 %	22,3 %	< 0,0001
Smerte ved orale sår (VAS)			
gjennomsnitt ved baseline	61,2	60,8	–
endring fra baseline til uke 12	−42,7	−18,7	< 0,0001
Sykdomsaktivitet, BDCAF			
gjennomsnitt ved baseline	3,7	3,6	–
endring fra baseline til uke 12	−0,9	−0,4	0,0335
Sykdomsaktivitet, BSAS			
gjennomsnitt ved baseline	42,75	44,30	–
endring fra baseline til uke 12	−17,35	−5,4	< 0,0001
Livskvalitet, BDQoL			
gjennomsnitt ved baseline	10,22	11,24	–
endring fra baseline til uke 12	−3,5	−0,5	0,0003
Komplett responsrate for genitale sår, uke 12 (%)	71 % (12/17)	41 % (7/17)	Ikke signifikant

BDCAF = Behçet's Disease Current Activity Form; BDQoL = Behçet's Disease Quality of Life; BSAS = Behçet's Syndrome Activity Score; VAS = visuell analog skala

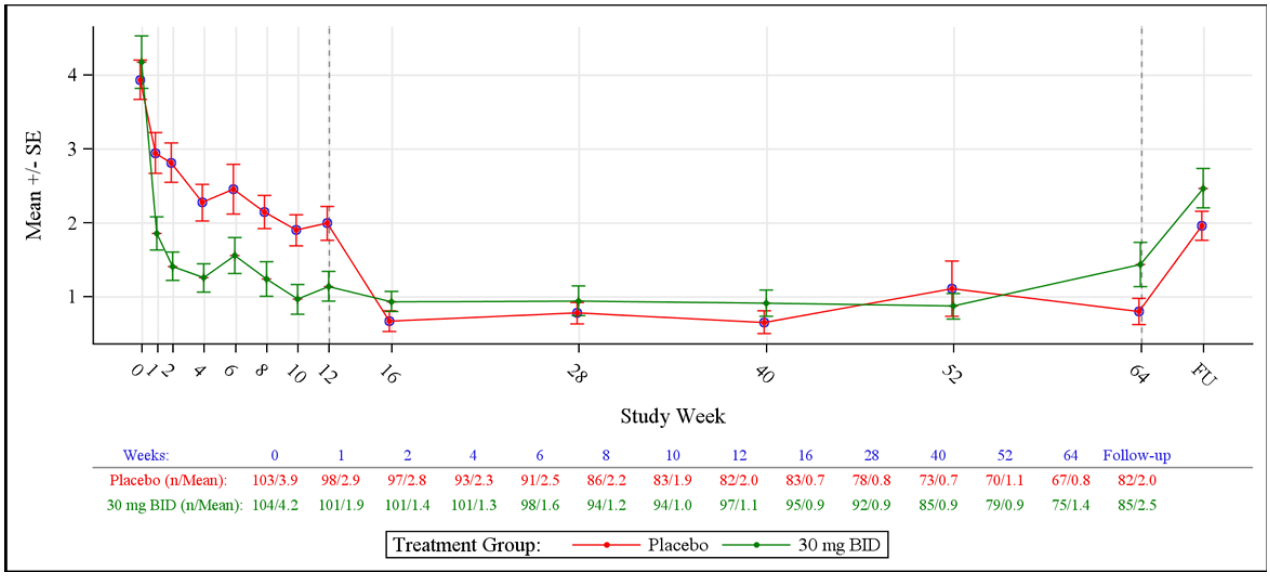
Merknader: Endringstallene for VAS, BDCAF, BSAS og BDQoL angir endring fra baseline til uke 12, presentert som minste kvadraters gjennomsnitt (LS-gjennomsnitt). For VAS ble en blandet modell for gjentatte målinger (MMRM) benyttet. Negative endringer indikerer reduksjon (forbedring) i smerte, sykdomsaktivitet eller sykdomsrelatert påvirkning på livskvalitet. For genitale sår var 17 pasienter i hver gruppe affisert ved baseline; forskjellen i komplett respons var ikke statistisk signifikant. p-verdier gjelder forskjellen mellom behandlingsgruppene.

Resultater fra åpen forlengelsesfase

Resultater fra den åpne forlengelsesfasen er presentert som deskriptive analyser uten statistisk testing.

For pasientene som fortsatt var med i studien (om lag 70 %), viser resultatene at effekten av apremilast ble opprettholdt frem til uke 64, både hos pasienter som mottok apremilast gjennom hele studieperioden og hos pasienter som byttet fra placebo til apremilast ved uke 12 (Figur 2).

I den 4 uker lange observasjonsperioden, etter seponering av apremilast, ble det observert en økning i antall orale sår (Figur 2).



Figur 2 Gjennomsnittlig endring i antall orale sår over 64 uker i RELIEF (1).

Subgrupper
Subgruppeanalyser av det primære endepunktet viser konsistente resultater i forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter i RELIEF, herunder demografiske karakteristika (bl.a. alder, kjønn), sykdomskarakteristika (varighet av BD, antall orale sår), geografisk region, samt tidligere behandling (kolkisin, glukokortikoider) (1). Forestplot for subgruppenanalysene er presentert i Supplementary Appendix (Figure S3) i publikasjonen til Hatemi et al (8).

2.2.3 Sikkerhet

I den placebokontrollerte perioden var de vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene diaré (41,3 % med apremilast vs. 20,4 % med placebo), kvalme (19,2 % vs. 10,7 %), hodepine (14,4 % vs. 10,7 %), øvre luftveisinfeksjon (11,5 % vs. 4,9 %), smerter i øvre abdomen (8,7 % vs. 1,9 %), oppkast (8,7 % vs. 1,9 %) og ryggsmerter (7,7 % vs. 5,8 %) (8). Bivirkningene var hovedsakelig milde til moderate i alvorlighetsgrad. Gastrointestinale bivirkninger oppstod vanligvis i løpet av de to første behandlingsukene og gikk som regel over innen fire uker (8, 11).

Langtidsdata fra RELIEF-studien viste at sikkerhetsprofilen ved behandling frem til uke 64 var konsistent med den som ble observert i den placebokontrollerte perioden (9).

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av alvorlig diaré, kvalme og oppkast, hvor enkelte pasienter har hatt behov for sykehusinnleggelse. Videre er psykiatriske bivirkninger, inkludert depresjon, suicidal ideasjon og suicidal atferd, rapportert hos pasienter både med og uten tidligere depresjon. Vekttap er også en kjent bivirkning ved behandling med apremilast. Hos pasienter med BD behandlet i opptil 52 uker var gjennomsnittlig observert vekttap 0,52 kg, 11,8 % hadde et vekttap på 5–10 %, og 3,8 % hadde et vekttap på mer enn 10 % (11).

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) anbefales dosereduksjon til 30 mg én gang daglig. Eldre pasienter (≥65 år) kan ha økt risiko for alvorlige gastrointestinale bivirkninger, inkludert diaré, kvalme og oppkast (11).

2.3 Støttende dokumentasjon

I forbindelse med oppdateringen av EULARs anbefalinger for behandling av BD i 2025, ble det gjennomført en systematisk litteraturgjennomgang (2). Det systematiske litteratursøket omfattet publikasjoner fra oktober 2015 til november 2024.

Den systematiske litteraturgjennomgangen fant totalt 11 studier som rapporterte effekt av topikale og systemiske behandlinger på orale sår, herunder 5 RCTer (2). Forfatterne vurderte at heterogenitet i studiepopulasjonene og utfallsmålene som ble benyttet i de ulike studiene, gjorde at det ikke var mulig å gjennomføre en metaanalyse. Resultatene ble derfor oppsummert deskriptivt: Etter 12 uker var andelen pasienter som var fri for orale sår, 53 % for apremilast og 22 % for placebo i en RCT (RELIEF)(8), 64 % for apremilast og 67 % for TNF-hemmere i en observasjonell sammenlignende studie (Locopalco et al.)(12), og 60 % for ustekinumab i en observasjonell, ikke-sammenlignende studie (4). Etter 22 uker var andelen pasienter uten orale ulcerasjoner 55 % for infliksimab og 28 % for cyklofosfamid i en RCT gjennomført blant pasienter med vaskulær eller nevrologisk affeksjon (13).

For apremilast ble det identifisert to relevante studier:

- RELIEF-studien (8), som er beskrevet tidligere i metodevurderingen. Studien ble vurdert å ha lav risiko for systematiske skjevheter (bias) basert på Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2).

- En retrospektiv observasjonsstudie av Lopalco et al 2024 hvor apremilast ble sammenlignet med TNF-hemmere (12). Analysen inkluderte 78 BD-pasienter med ≥2 orale sår behandlet med TNF-hemmer (n=39) eller apremilast (n=39) mellom desember 2016 og desember 2021. Andelen pasienter uten orale sår ved måned 3 var lik mellom behandlingsgruppene (apremilast vs. TNF-hemmer; RR 0,96, 95 % KI 0,70 – 1,33). Studien ble vurdert å ha lav metodisk kvalitet («poor») etter Newcastle–Ottawa Scale (NOS)(2).

3. Økonomi

3.1 Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene presenteres basert på maksimal AUP med mva. Kostnader med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Apremilast

Legemiddelpris per pakning er vist i Tabell 6.

Tabell 6 Priser for apremilast (NOK, maksimal AUP med mva.)

Legemiddel	Pakning	Styrke	Kostnad per pakning
apremilast	Startpakning	10 mg, 20 mg, 30 mg	4 336,20
apremilast	56 tabletter	30 mg	8 954,70

Den anbefalte dosen er 30 mg apremilast tatt oralt to ganger daglig. Det kreves en titreringsplan ved oppstart, som vist i tabellen under (11). Startpakningen er tilpasset dosetitreringen, og inneholder tabletter for de første 14 dagene.

Tabell 7 Dosetitreringsplan for voksne pasienter. Kilde: Preparatomtale apremilast (11)

Dag 1	**Dag 2**		**Dag 3**		**Dag 4**		**Dag 5**		**Dag 6 og deretter**	
Morgen	Morgen	Kveld	Morgen	Kveld	Morgen	Kveld	Morgen	Kveld	Morgen	Kveld
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Legemiddelkostnad ved anbefalt dosering i preparatomtalen er vist i Tabell 8. Legemiddelkostnad per dag er omtrent lik for startpakningen (310 NOK/dag), som for pakningen med 30 mg tabletter (320 NOK/dag). DMP legger til grunn pakningen med 30 mg tabletter i beregningen av månedlig og årlig legemiddelkostnad.

Tabell 8 Legemiddelkostnad for apremilast ved anbefalt dosering (NOK, maks AUP med mva.)

Legemiddel	**Dosering per dag**	**Kostnad per dag**	**Kostnad per måned**	**Kostnad per år**
apremilast	30 mg x 2	319,81	9 735	116 808

Apremilast er tabletter, og det vil derfor ikke være ekstra kostnader knyttet til administrering.

Patentbeskyttelsen for apremilast er utløpt, og originallegemiddelet (Otezla) har konkurranse fra generiske legemidler. Legemidlene er oppført på Byttelisten, og apoteket skal tilby det billigste legemiddelet.

TNF-hemmere

TNF-hemmere som brukes ved BD er i hovedsak infliksimab og adalimumab ifølge de medisinske fagekspertene. Fagekspertene forteller at de følger rangeringen for revmatoid artritt i TNF BIO-avtalen fra Sykehusinnkjøp HF.

Ved BD med primært orale sår, uten alvorlige organmanifestasjoner, brukes i utgangspunktet samme dosering som ved revmatoid artritt, men noen ganger er det behov for høyere doser ved BD. Ved alvorlig organaffeksjon kan det være aktuelt å initiere behandling med doser som er 2–4 ganger høyere enn de som benyttes ved revmatoid artritt.

Adalimumab (Hyrimoz, 1. valg i gjeldende avtaleperiode) administreres som subkutan injeksjon annenhver uke, og etter opplæring kan pasienten selv injisere legemiddelet. Infliksimab (Remsima og Zessly, 2. valg i gjeldende avtaleperiode) administreres som intravenøs infusjon hver 8. uke etter tre induksjonsdoser (uke 0, 2 og 6). For infliksimab vil det derfor være administrasjonskostnader i tillegg til legemiddelkostnaden.

Patentbeskyttelsen for både adalimumab og infliksimab er utløpt, og biotilsvarende alternativer er tilgjengelig, noe som har gitt vesentlig redusert pris. Kostnader med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

3.2 Budsjettkonsekvenser

Antall pasienter

DMP har fått innspill på antall pasienter med BD i Norge fra medisinsk fagekspert rekruttert til oppdraget. Anslaget er basert på populasjonsstudien fra Oslo (1999-2021) av Lorentsen et al (10), som identifiserte 58 pasienter i Oslo. Datakildene var Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulittregister (NOSVAR) og administrative databaser ved Oslo Universitetssykehus HF (OUS). Dette tallet er ekstrapolert til Norge per 1. januar 2026, justert for innvandrerandel. Disse beregningene tilsier at det er anslagsvis 255 pasienter med BD i Norge.

De medisinske fagekspertene vurderer at apremilast er aktuell til pasienter med primært orale sår uten alvorlige organmanifestasjoner ved utilstrekkelig effekt av kortikosteroider, kolkisin og eventuelt azatioprin. Det vil si som et alternativ på linje med TNF-hemmere i behandlingsalgoritmen. Pasienter med alvorlige organmanifestasjoner behandles med TNF-hemmere, og er derfor ikke aktuelle for apremilast.

Ifølge NOSVAR/OUS-data hadde 100 % av pasientene orale sår, og 35 % hadde isolert mukokutan affeksjon uten involvering av vitale organer. Dette tilsvarer 89 pasienter i Norge. Noen av disse pasientene vil ikke ha behov for systemisk behandling, og noen vil oppnå tilfredsstillende effekt med kortikosteroider og kolkisin, eventuelt azatioprin. DMP legger til grunn at dette gjelder om lag halvparten av pasientene, noe som tilsier at 45 pasienter er aktuelle for apremilast.

Medisinsk fagekspert har videre estimert at det er 10-11 nye tilfeller av BD per år i Norge, basert på OUS-data. De fleste debuterer med orale sår, mens alvorlige organmanifestasjoner kan komme senere i sykdomsforløpet. Fagekspertene anslår at 3 nye pasienter kan være aktuelle for apremilast årlig.

En andel av pasientene som starter behandling med apremilast, vil avslutte på grunn av manglende effekt og/eller bivirkninger. Basert på seponeringsraten i RELIEF, estimerer fagekspertene at dette vil gjelde om lag 1/3 av pasientene.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at 45 pasienter vil få behandling med apremilast i år 1 dersom apremilast innføres, at det kommer 3 nye pasienter hvert år, og at 1/3 av pasientene avslutter behandlingen etter det første behandlingsåret på grunn av manglende effekt og/eller bivirkninger. Se Tabell 9.

Tabell 9. Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med apremilast, dersom apremilast blir innført	45	33	35	37	39

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 9, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 8. De estimerte budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved innføring av metoden er presentert i Tabell 10.

Tabell 10. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av apremilast til behandling av sår i munnen assosiert med BD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Budsjettvirkning av anbefaling	5 212 542	3 825 451	4 059 066	4 292 682	4 526 297

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 5 millioner NOK i det første budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen. Budsjettkonsekvensene kan bli noe lavere dersom apremilast erstatter behandling med TNF-hemmere, og høyere dersom en større andel av pasientene med BD får behandling med apremilast.

Hvis tilbudt legemiddelpris for apremilast er for høy til at apremilast kan innføres på linje med TNF-hemmere, vurderer fagekspertene at apremilast kan være et alternativ for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt av eller ikke tolererer TNF-hemmere. Basert på OUS-data har medisinsk fagekspert estimert at ca. 10 (11 %) av 89 pasienter vil seponere TNF-hemmer, og at ca. 60 – 80 % av disse kan antas å ha behov for et behandlingsalternativ. Dette tilsvarer 6 – 8 pasienter, og en årlig budsjettvirkning under 1 million NOK ved innføring av apremilast.

Referanser

1. Otezla: Extension of indication variation assessment report. European Medicines Agency. 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/otezla-h-c-003746-ii-0029-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
2. Esatoglu SN, Ozguler Y, Tomasson G, Falzon L, Barete S, Bettiol A, et al. Management of mucocutaneous and joint involvement of Behçet's syndrome: a systematic literature review informing the 2025 update of the EULAR recommendations. EULAR Rheumatology Open. 2026;2(2):100150.
3. Hatemi G, Ramiro S, Ozguler Y, Esatoglu SN, Tomasson G, Barete S, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome: 2025 update. Annals of the Rheumatic Diseases. 2026;85(6):1010-25.
4. Mirouse A, Barete S, Desbois AC, Comarmond C, Sène D, Domont F, et al. Long-term outcome of ustekinumab therapy for Behçet's disease. Arthritis & Rheumatology. 2019;71(10):1727-32.
5. London J, Régent A, Dion J, Jilet L, Jachiet M, Lidove O, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Behçet disease: Results from the prospective phase 2 STELABEC trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 2022;87(3):681-4.
6. Leal RP, Ruiz JP, García ÁG, Bagan L, Hoyos CL, Echevarría AG, et al. Oral Roflumilast for Long-term Management of Behçet Spectrum Disorders: A Multicenter Observational Analysis. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2026;117(4):104561.
7. Chung KB, Sung HJ, Kim EH, Jang H, Kim DY. Roflumilast for Oral Ulcers in Behçet's Disease and Recurrent Aphthous Stomatitis. The Journal of Dermatology. 2025;52(11):1713-7.
8. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song Y-W, Takeno M, Kim D, et al. Trial of apremilast for oral ulcers in Behçet's syndrome. New England Journal of Medicine. 2019;381(20):1918-28.
9. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. Clin Exp Rheumatol. 2021;39(Suppl 132):80-7.
10. Lorentsen JLL, Brunborg C, Aasebø AT, Valeur J, Haavardsholm EA, Molberg Ø, et al. Incidence and prevalence of Behçet's disease in Oslo, Norway: a two-decade population-based analysis. Rheumatology. 2025;64(8):4703-12.
11. Preparatomtale Otezla [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/otezla-epar-product-information_no.pdf.
12. Lopalco G, Morrone M, Venerito V, Cantarini L, Emmi G, Espinosa G, et al. Exploring relief for Behçet's disease refractory oral ulcers: a comparison of TNF inhibitors versus apremilast. Rheumatology. 2025;64(3):1302-8.
13. Saadoun D, Maalouf G, Vieira M, Trad S, Lazaro E, Sacre K, et al. Infliximab versus cyclophosphamide for severe Behçet's syndrome. NEJM evidence. 2024;3(11):EVIDoa2300354.

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt fire medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer om dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av apremilast i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, og forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.