

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Otezla (apremilast)

Otezla har indikation för behandling av aktiv psoriasisartrit och måttlig till svår kronisk plackpsoriasis

Utvärderade indikationer

Psoriasisartrit

Otezla, ensamt eller i kombination med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs) för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter som har visat otillräckligt svar eller som har varit intoleranta mot tidigare DMARD-behandling.

Plackpsoriasis

För behandling av måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna patienter som inte svarat på eller som har någon kontraindikation mot eller är intoleranta mot annan systemisk behandling inklusive ciklosporin, metotrexat eller psoralen och ultraviolett A-ljus (PUVA).

Förslag till beslut

Bifall men med begränsning vid indikationen psoriasisartrit.

Otezla subventioneras enligt följande:

Psoriasisartrit: endast i monoterapi för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter som har visat otillräckligt svar eller som har varit intoleranta mot tidigare DMARD-behandling.

Plackpsoriasis: för behandling av måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna patienter som inte svarat på eller som har någon kontraindikation mot eller är intoleranta mot annan systemisk behandling inklusive ciklosporin, metotrexat eller psoralen och ultraviolett A-ljus (PUVA).

Översikt ansökan

<i>Produkten</i>	
Varumärke	Otezla
Aktiv substans	Apremilast
ATC-kod	Lo4AA32 (Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel)
Beredningsform	Filmdragerade tabletter
Företag	Celgene AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2015-07-25
<i>Beskrivning av sjukdomen</i>	
Sjukdom och användningsområde	Aktiv psoriasisartrit och måttlig till svår plackpsoriasis
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög
Relevant jämförelsealternativ	Vid båda indikationerna bedöms en behandlingssekvens av TNF- α -hämmare samt Stelara (Interleukin 12/23-hämmare) vara relevanta jämförelsealternativ.
Antal patienter i Sverige	Psoriasis: Cirka 250 000 Psoriasisartrit: Cirka 75 000 Cirka 2500 psoriasispatienter behandlas med biologiska läkemedel
<i>Beskrivning av markanden</i>	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	██████████ kr AUP
Terapiområdets omsättning per år	Om en årsbehandling med biologiska läkemedel i snitt kostar cirka 135 000 kronor blir kostnaden för 2500 patienter cirka 340 miljoner kronor.

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Otezla, filmdragerad tablett	10 + 20 + 30 mg	27 st	3497	3614
Otezla, filmdragerad tablett	30 mg	56 st	7252	7419
Otezla, filmdragerad tablett	30 mg	168 st	21756	21923

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Magnus Köping-Höggård (medicinsk utredare), Ingrid Tredal (hälsoekonom) och Anna Mård (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Åke Svensson docent/överläkare och Helena Forsblad d'Elia docent/överläkare. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 337/2015, Punkt nr 9
Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut

Bifall men med begränsning vid indikationen psoriasisartrit.

Otezla subventioneras enligt följande:

Psoriasisartrit: Subventioneras endast i monoterapi för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter som har visat otillräckligt svar eller som har varit intoleranta mot tidigare DMARD-behandling.

Plackpsoriasis: för behandling av måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna patienter som inte svarat på eller som har någon kontraindikation mot eller är intoleranta mot annan systemisk behandling inklusive ciklosporin, metotrexat eller psoralen och ultraviolett A-ljus (PUVA).

- Psoriasis är en vanlig kronisk hudsjukdom där immunsystemet spelar en central roll. Cirka en tredjedel av patienterna drabbas av smärta från lederna, så kallad psoriasisartrit.
- Apremilast (Otezla) har indikation för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis (PsO) samt aktiv psoriasisartrit (PsA) hos patienter som misslyckats med tidigare systemisk behandling. Läkemedlet ges oralt två gånger dagligen.
- På gruppnivå bedöms måttlig till svår plackpsoriasis samt aktiv psoriasisartrit som tillstånd av medelhög¹ svårighetsgrad.
- Apremilast hämmar fosfodiesteras 4 (PDE4) som finns i inflammatoriska celler. Det leder till nedreglering av inflammatoriska cytokiner som TNF- α , IL-23, IL-17 vilket leder till minskad inflammation.
- TLV bedömer att Otezla innan eller efter en sekvens av biologisk behandling (TNF- α -hämmare och IL-hämmare) är relevant jämförelsealternativ vid båda indikationerna. Företaget ser Otezla som en produkt som kommer in mellan konventionell systemisk behandling och biologisk behandling.
- I randomiserade och dubbelblindade studier har Otezla visat bättre effekt än placebo vad gäller på minskning av hudbesvären (PASI 75) samt färre ömma och svullna leder (ACR 20). I företagets indirekta jämförelser har Otezla [REDACTED] med Otezla jämfört med biologiska behandlingar.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten är kostnaden för läkemedlen, respons av behandlingen samt nyttovikterna.
- Priset för Otezla som används i den hälsoekonomiska modellen är 7419 kronor per förpackning (56 tabletter 30 mg).
- Osäkerheten i resultaten är medelhög och ligger främst i de indirekta jämförelserna.
- Kostnaden per vunnet QALY för Otezla bedöms vara cirka 300 000 kronor för PsO behandling och 114 000 kronor per QALY för PsA behandling jämfört med att patienten börjar sin biologiska läkemedelsbehandling tidigare.
- En subgruppsanalys av PsA patienter med ett partiellt svar till nuvarande traditionell DMARD-behandling visar att det, inte är kostnadseffektivt att lägga till Otezla jämfört med att fortsätta DMARD-behandlingen i monoterapi.

¹ Skala: låg-medelhög-hög

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	5
1.1	Plackpsoriasis och psoriasisartrit.....	5
1.2	Läkemedlet.....	5
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	6
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	9
2	Hälsoekonomi	21
2.1	Effektått	24
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	25
3	Resultat	27
3.2	TLV:s grundscenario	29
3.3	Budgetpåverkan.....	29
3.4	Samlad bedömning av resultaten	29
4	Subvention och prisnivåer i andra länder	30
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	30
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	30
5	Regler	31
5.1	Den etiska plattformen	31
5.2	Författningstext m.m.	31
6	Synpunkter från landstingen	31
7	Synpunkter från anlidade experter	32
8	Sammanvägning	33
	Bilagor	35
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	35
	Bilaga 2 – Känslighetsanalyser	36

1 Medicinskt underlag

1.1 Plackpsoriasis och psoriasisartrit

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer² och Svensk Reumatologisk Förening: Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid ankyloserande spondylit och psoriasisartrit, 2015³.

Psoriasis är en vanlig kronisk hudsjukdom där immunsystemet spelar en central roll. Cirka 2-3 procent av befolkningen i Sverige har sjukdomen och av dessa mellan 10 och 20 procent med måttlig till svår plackpsoriasis som kräver systemisk behandling. Psoriasis kan debutera i alla åldrar men gör det oftast i unga år. En populationsstudie från Sverige visade att för cirka hälften av patienterna debuterar sjukdomen före 25 års ålder med något lägre debutålder för kvinnor.

Den vanligaste formen av sjukdomen är plackpsoriasis (75–80 procent av samtliga fall). Hudförändringarna är främst lokaliserade till sträcksidorna samt till ytor som är utsatta för nötning som armbågar, knän och knogar. Hudförändringar kan också sitta på bålen, i hårbotten och på naglarna. Sjukdomen går i skov och varierar i intensitet och utbredning mellan olika individer.

Psoriasis kan klassificeras som mild, måttlig eller svår. Ett vedertaget sätt att mäta psoriasis svårighetsgrad är med hjälp av PASI (Psoriasis Area and Severity Index)⁴, som skattar graden av fjällning, rodnad och tjocklek av huden samt utslagets utbredning. Ofta kompletteras PASI med patientens egen upplevelse av sjukdomens svårighetsgrad med DLQI (Dermatology Life Quality Index)⁵.

Med hjälp av dessa instrument kan mild, måttlig resp svår psoriasis definieras enligt nedan:

- Mild psoriasis PASI < 5, DLQI < 5
- Måttlig psoriasis PASI 5-10, DLQI 5-10
- Svår psoriasis PASI > 10, DLQI > 10

Vid psoriasis är smärta från lederna vanlig och drabbar i någon form upp till en tredjedel av patienterna. Enligt svenska diagnosregister har 0,24 procent av den vuxna befolkningen diagnostiserad psoriasisartri (PsA). Män och kvinnor insjuknar lika ofta.

Aktuella studier antyder på att svårare former av psoriasisartrit kan ha en långtidsprognos som i många avseenden påminner om den vid reumatoid artrit (RA). Faktorer för dålig prognos är förekomst av fem eller fler svullna leder, daktylit (svullna fingrar eller tår) och hög sänka. Incidensen är 3-6/100 000 personer.

1.2 Läkemedlet

Otezla innehåller den aktiva substansen apremilast.

Läkemedlet godkändes av EMA den 15 januari 2015.

² Läkemedelsbehandling av psoriasis– ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket 4 : 2011.

³ http://www.svenskreumatologi.se/sites/default/files/Riktlinjer_AS_PsoA_2015.pdf

⁴ PASI kombinerar utslagets svårighetsgrad och ytan som är drabbad i ett mått som varierar mellan 0 (ingen sjukdom) och 72 (maximal sjukdom).

⁵ DLQI skalan går mellan 0 till 30. Lägre poäng indikerar lägre inverkan på patientens livskvalitet och högre poäng en högre påverkan på patientens livskvalitet.

1.2.1 Indikation

Otezla har indikation för behandling av aktiv psoriasisartrit och måttlig till svår kronisk plackpsoriasis.

Psoriasisartrit

Otezla, ensamt eller i kombination med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs), är avsett för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter som har visat otillräckligt svar eller som har varit intoleranta mot tidigare DMARD-behandling.

Psoriasis

Otezla är avsett för behandling av måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna patienter som inte svarat på eller som har någon kontraindikation mot eller är intoleranta mot annan systemisk behandling inklusive ciklosporin, metotrexat eller psoralen och ultraviolett A-ljus (PUVA).

1.2.2 Verkningsmekanism

Apremilast hämmar fosfodiesteras 4 (PDE4) som finns i inflammatoriska celler. Det leder till nedreglering av inflammatoriska cytokiner som TNF- α , IL-23, IL-17 vilket leder till minskad inflammation.

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av Otezla är 30 mg två gånger dagligen morgon och kväll. Behandling inleds med en titrering av dosen enligt tabell 1.

Tabell 1 Schema för titrering av dosen Otezla

Dag 1	Dag 2		Dag 3		Dag 4		Dag 5		Dag och därefter	
FM	FM	EM	FM	EM	FM	EM	FM	EM	FM	EM
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Om patienter inte visar någon terapeutisk nytta efter 24 veckor bör behandlingen omprövas/avbrytas.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Psoriasis

Läkemedelsverket

Läkemedelsverket kom 2011 ut med behandlingsrekommendationer för behandling av psoriasis. Utav dessa framgår att

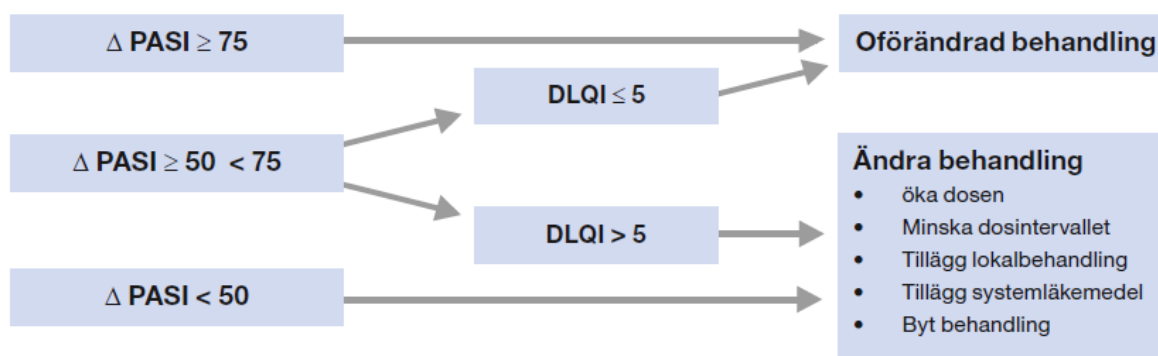
- Vid begränsad utbredning rekommenderas utvärtes mjukgörare, glukokortikoider eventuellt i kombination med kalcipotriol.
- Vid mer utbredd psoriasis provas ofta först smalbands-UVB och vid otillräcklig effekt traditionell systemisk behandling med metotrexat, acitretin eller PUVA (psoralen + UVA 320–400 nm).
- Biologiska läkemedel rekommenderas vid svår psoriasis som inte svarat på eller är intoleranta mot traditionell systemisk behandling.

TNF α -hämmare (adalimumab, etanercept och infliximab) får idag ses som förstahandsalternativ när man överväger att sätta in biologisk behandling.⁶

Ustekinumab är en antikropp mot interleukin-12/23, och ett behandlingsalternativ i de fall som inte svarat på TNF α -hämmare eller där behandling med TNF α -hämmare ansetts mindre lämplig⁷.

- Ciklosporin används främst som korttidsbehandling i svåra terapiresistenta fall.

I Figur 1 nedan definieras behandlingsmål vid behandling av medelsvår–svår psoriasis med systemiska läkemedel.



Figur 1. Definition av behandlingsmål vid behandling av medelsvår–svår psoriasis med systemiska läkemedel. Δ PASI (Psoriasis Area and Severity Index) visar procentuell förbättring av PASI jämfört med PASI vid behandlingsstart. DLQI (Dermatology Life Quality Index) är ett mått på patientens egen upplevelse av psoriasisens svårighetsgrad. För att behandlingen av psoriasis ska uppfattas som framgångsrik bör PASI ha förbättrats med minst 50 % och DLQI vara ≤ 5 .

Skånes regionala riktlinjer 2014

Metotrexat är det lämpligaste systemläkemedlet i de flesta fall. Vid otillräcklig effekt av peroral metotrexat-behandling eller vid intolerabla mag/tarmbesvär ska metotrexat i subkutan injektionsform prövas.

För att behandlas med biologiska läkemedel (se tabell 2) ska patienten ha provat minst ett, om möjligt flera, konventionella systemläkemedel innan man överväger att sätta in ett biologiskt läkemedel vid psoriasis.

Patienten ska innan biologisk behandling insatts ha ett dokumenterat värde avseende PASI ≥ 10 och DLQI ≥ 10 . Undantag från svårighetskriterierna kan föreligga vid lokaliserad svår psoriasis med handikappande besvär exempelvis hand/fotsoriasis.

⁶ Om behandlingen med enbart TNF α -hämmare är otillräcklig och det finns indikation för att sätta in ytterligare systemisk behandling bör i första hand kombinationsbehandling med metotrexat övervägas.

⁷ Ustekinumab är ett effektivt nyttillskott till behandlingsarsenalen men erfarenheten är begränsad vad gäller långtidsbiverkningar. Ustekinumab får därför tills ökad kunskap genererats betraktas som ett behandlingsalternativ främst vid de fall som inte svarat på TNF-hämmare eller där behandling med TNF-hämmare ansetts mindre lämplig. Erfarenhet av kombinationsbehandling med ustekinumab och andra systemiska läkemedel är också begränsad och ustekinumab bör i första hand användas som systemisk monoterapi med tillägg av lokalbehandling vid behov.

Tabell 2 Rekommenderad biologisk behandling i Skåne 2014

	Psoriasis utan ledbesvär	Psoriasis med ledbesvär
Förstahandsbehandling	adalimumab, ustekinumab	adalimumab
Andrahandsbehandling	adalimumab, ustekinumab	etanercept
Tredjehandsbehandling	etanercept, infliximab	infliximab, ustekinumab

Kontinuerlig behandling rekommenderas. Utsättande av terapi riskerar att vid återinsättande ge en försämrad effekt i 20 % av fallen. Bäst stöd för intermittent behandling finns för etanercept. Infliximab lämpar sig inte för intermittent behandling då studier visar att kontinuerlig behandling ger bättre effekt och färre infusionsreaktioner. Utsättning av behandling kan övervägas om patienten har varit i princip utläkt och besvärsfri under minst 1 års tid och om patienten själv ställer sig positiv till det.

Vid primär behandlingssvikt rekommenderas byte till preparat med annan verkningsmekanism (tabell 2). Vid sekundär behandlingssvikt med TNF- α hämmare rekommenderas kombination med metotrexat eller acitretin medan behandling med UV-ljus medför risk för utveckling av hudmalignitet och bör undvikas. För ustekinumab är dokumentationen för kombinationsbehandling för närvarande bristfällig.

Psoriasisartrit

Läkemedelsverket kom 2011 ut med behandlingsrekommendationer för behandling av psoriasis-ny rekommendation. Även Svensk Reumatologisk Förening har 2015 kommit ut med behandlingsrekommendationer. Av dessa framgår att

- Den basala farmakologiska behandlingen vid psoriasisartrit är NSAID-preparat och möjligen lokal injektion med steroid
- Vid utebliven behandlingseffekt av ovanstående preparat kan DMARD-behandling övervägas såsom leflunomid, sulfasalazin, guld-salter, metotrexat och cyklosporin.
- Apremilast (Otezla) är en fosfodiesterashämmare som är förordad av EMA 2014 för godkännande efter att i två RCT visats ha en måttlig effekt vid PSA. Effekten av apremilast är vid indirekt jämförelse något mindre än den effekt som noterats i studier med anti-TNF hämmare, men i nuläget finns inga head-to-head studier. Det saknas även publicerade resultat avseende effekt av apremilast på sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen.
- För att behandlad med TNF- α -hämmare ska patienten ha hög inflammatorisk aktivitet (och ha sviktat på behandling med NSAID-preparat samt lokala steroidinjektioner. Dessutom bör, före insättande av TNF- α -blockerande behandling, minst ett konventionellt DMARD-preparat (metotrexat, sulfasalazin, leflunomid, guld-salter, cyklosporin) ha prövats. Om patienten inte svarar på behandling bör TNF α -hämmare övervägas.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har vid båda indikationerna jämfört behandling med Otezla innan en behandlingssekvens av biologiska läkemedel mot att man utan att använda Otezla direkt använder en behandlingssekvens av biologiska läkemedel. Företaget ser Otezla som en produkt som kommer in mellan konventionella DMARDs och biologiska behandlingar.

Företaget har även utvärderat behandling med Otezla efter behandling med biologiska läkemedel.

TLV:s bedömning:

Plackpsoriasis

Enligt indikationen ska Otezla användas vid plackpsoriasis hos patienter som inte svarat på eller som har någon kontraindikation mot eller är intoleranta mot annan systemisk behandling inklusive ciklosporin, metotrexat eller psoralen och ultraviolet A-ljus (PUVA). Utifrån indikationen förfaller TNF α -hämmare och/eller interleukinhämmaren ustekinumab (Stelara) vara relevanta jämförelsealternativ.

TLV:s expert gällande indikationen plackpsoriasis har yttrat att ”aprimelast har för psoriasis med enbart hudmanifestationer sämre effekt än metotrexat vid indirekta jämförelser. Personligen ser jag att medlet kan vara aktuellt till personer som ej kan behandlas med metotrexat. Fördelen med preparatet är den hittills kända låga biverkningsrisken när behandling gives” (se avsnitt 7).

Psoriasisartrit

Enligt indikationen ska Otezla, ensamt eller i kombination med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs), användas för behandling av aktiv psoriasisartrit hos patienter som har visat otillräckligt svar eller som har varit intoleranta mot tidigare DMARD-behandling.

Utifrån indikationen förefaller TNF α -hämmare och/eller interleukinhämmaren ustekinumab (Stelara) vara relevanta jämförelsealternativ. Vad gäller otillräcklig effekt av DMARD kan Otezla användas ensamt eller i kombination med en DMARD. Det finns ingen jämförelse med Otezla, vare sig ensamt eller i kombination med någon DMARD, mot någon DMARD såsom metotrexat. Detta har även EMA påtalat som en brist för att relatera effekten av Otezla mot DMARDs såsom metotrexat och platsen av Otezla i behandlingen. Enligt svenska behandlingsriktlinjer räcker det att patienten ska ha provat minst en DMARD innan biologisk behandling blir aktuell.

TLV:s expert gällande indikationen psoriasisartrit har yttrat att Otezla kan tänkas att användas ensamt eller i kombination med en DMARD innan behandling med biologiska läkemedel, men att preparatet framförallt förväntas att insättas efter TNF α -hämmare eftersom effekten av Otezla är sämre jämfört med TNF α -hämmare (indirekta jämförelser), (se avsnitt 7).

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: På gruppnivå bedöms aktiv psoriasisartrit och måttlig till svår plackpsoriasis som tillstånd av medelhög svårighetsgrad då tillstånden inte kan anses som varken bagatellartade eller livshotande.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Tabell 3 Sammanfattning över aktuella studier vid plackpsoriasis

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
ESTEEM 1 ⁸	Randomiserad	Placebo	Apremilast 30	Högre andel

⁸ Papp K et al 2014. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe psoriasis: Results from the randomised treatment withdrawal phase of a phase 3, randomised, controlled trial (ESTEEM 1) Poster presented at the 72th Annual meeting of the American Academy of Dermatology, March 21-25 2014 Denver, CO (8359)

	och dubbelblind fas III		mg x 2 (n= 562) Placebo (n=282) Patienter naiva/tidigare provat systemisk behandling Ingen samtidig systemisk behandling tilläts	patienter uppnådde PASI 75 ⁹ vecka 16 med apremilast (33,1%) jämfört med placebo (5,3%)
ESTEEM 2 ¹⁰	Randomiserad och dubbelblind fas III	Placebo	Apremilast 30 mg x 2 (n= 274) Placebo (n=137) Patienter naiva/tidigare provat systemisk behandling Ingen samtidig systemisk behandling tilläts	Högre andel patienter uppnådde PASI 75 vecka 16 med apremilast (28,8%) jämfört med placebo (5,8%)

Tabell 4 Sammanfattning över aktuella studier vid psoriasisartrit

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
PALACE 1 ^{11,12}	Randomiserad och dubbelblind fas III	Placebo	Apremilast 30 mg x 2 (n=168) Placebo (n=168) Patienter som tidigare provat DMARD Samtidig DMARD	Högre andel patienter uppnådde ACR20 ¹³ vecka 16 med apremilast (40%) jämfört med placebo (19%)

⁹ PASI 75 innebär en minst 75 % minskning i PASI från baslinjen.

¹⁰ Paul C et al 2014. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe psoriasis: 16-week results of a phase 3, randomised, controlled trial (ESTEEM 2). Poster presented at the 72th Annual meeting of the American Academy of Dermatology, March 21-25 2014 Denver, CO (8412)

¹¹ Samma för PALACE 1-3. Cutolo M. et al 2013. Aprelimas, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (52-week) improvement in tender and swollen joint counts in patients with psoriatic arthritis: results from three phase 3, randomised, controlled trials. Poster presented at ACR/ARHP Annual Meeting, October 26-30, 2013, San Diego, CA (abstract #317)

¹² Samma för PALACE 1-3. Gladman D et al 2014. Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, Is Associated With Improvement of Pain, Fatigue, and Disability for Up to 52 Weeks in Patients With Psoriatic Arthritis: Results From 3 Phase 3, Randomized, Controlled Trials. Presented at: the 2014 ACR/ARHP Annual Meeting; November 15-19, 2014; Boston, MA.

¹³ ACR20= en person med artrit måste ha uppnått minst 20 % färre ömma och svullna leder. Till det ska patienten även visat en minst 20 % förbättring i 3 av 5 följande parametrar: patientens totala bedömning av sjukdomsaktivitet, patientens bedömning av smärta, läkarens totala bedömning av sjukdomsaktivitet och sänkning i C-reaktivt protein (blodprov för test av inflammation).

			behandling tilläts	
PALACE 2	Randomiserad och dubbelblind fas III	Placebo	Apremilast 30 mg x 2 (n=162) Placebo (n=159) Patienter som tidigare provat DMARD Samtidig DMARD behandling tilläts	Högre andel patienter uppnådde ACR20 vecka 16 med apremilast (34%) jämfört med placebo (20%)
PALACE 3	Randomiserad och dubbelblind fas III	Placebo	Apremilast 30 mg x 2 (n=167) Placebo (n=169) Patienter som tidigare provat DMARD Samtidig DMARD behandling tilläts	Högre andel patienter uppnådde ACR20 vecka 16 med apremilast (43%) jämfört med placebo (19%)
PALACE 4 (pågår)	Randomiserad och dubbelblind fas III	Placebo	Apremilast 30 mg x 2 (n=176) Placebo (n=176) Patienter naiva för DMARD Samtidig DMARD behandling tilläts inte	Högre andel patienter uppnådde ACR20 vecka 16 med apremilast (31%) jämfört med placebo (16%)

Plackpsoriasis

Metod

Effekt och säkerhet för Otezla 30 mg två gånger dagligen utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier (ESTEEM 1 och ESTEEM 2). Patienterna som inkluderades hade måttlig till svår plackpsoriasis där minst 10 procent av kroppsytan var påverkad. Poäng för utbredning och svårighetsgrad av psoriasis (PASI) var ≥ 12 , läkarens statistiska totala bedömning (sPGA) var minst 3 (måttlig eller svår), och de var kandidater för fototerapi eller systemisk behandling.

Patienter som var behandlingsnaiva samt patienter som tidigare hade behandlats med fototerapi och/eller systemisk behandling inkluderades.

I båda studierna randomiserades patienterna 2:1 till att få apremilast 30 mg x 2 eller placebo i 16 veckor (placebokontrollerad fas) och vecka 16-32 fick alla patienter apremilast 30 mg x 2 (underhållsfas).

Under den randomiserade utsättningsfasen (vecka 32-52) re-randomiserades de patienter som ursprungligen randomiserats till att få apremilast och som uppnått minst 75 procentig reduktion av sin PASI-poäng (PASI 75) (ESTEEM 1) eller 50 procentig reduktion av sin PASI-poäng (PASI 50) (ESTEEM 2) vid vecka 32 till att få antingen placebo eller apremilast 30 mg x 2. De patienter som re-randomiserats till att få placebo och som förlorat PASI-75 svaret (ESTEEM 1) eller förlorat 50 procent av PASI-förbättringen (ESTEEM 2) vid vecka 32 jämfört med utgångsvärdet behandlades på nytt med apremilast 30 mg x 2. De patienter som inte uppnått det avsedda PASI-svaret vid vecka 32, eller som initialt randomiserats till att få placebo, kvarstod på apremilast till vecka 52.

Användning av lågpotenta topikala kortikosteroider i ansikte, armhålor och ljumskar, schampo innehållande stenkoltjära och/eller hårbottenpreparat innehållande salicylsyra tilläts i båda studierna. Vid vecka 32 tilläts dessutom försökspersoner som inte uppnådde ett PASI 75-svar i ESTEEM 1 eller ett PASI 50-svar i ESTEEM 2 att använda topikala psoriasis-behandlingar och/eller fototerapi förutom behandlingen med apremilast 30 mg x 2.

I båda studierna var det primära effektmåttet andelen patienter som uppnådde PASI 75 vid vecka 16. Det viktigaste sekundära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde PGA-poäng 0 eller 1 vid vecka 16.

Av de patienter som deltog hade cirka 30 procent tidigare fått fototerapi och 54 procent hade tidigare fått konventionell systemisk och/eller biologisk behandling mot psoriasis (inklusive behandlingssvikt), där 37 procent tidigare fick konventionell systemisk behandling och 30 procent tidigare fick biologisk behandling. Cirka en tredjedel av patienterna hade inte tidigare fått fototerapi, konventionell systemisk eller biologisk behandling. 18 procent av patienterna hade psoriasisartrit (PsA) vid studiestart.

Resultat

Behandling med apremilast resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av andelen patienter med PASI 75-svar vid vecka 16 jämfört med placebo (Tabell 5). Även en statistiskt signifikant förbättring av sPGA-, PASI 50- och PASI 90-svar samt förbättring av klåda och livskvalitetsmått sågs.

Tabell 5 Resultatsammanställning vecka 16 från studierna ESTEEM 1 och ESTEEM 2

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo (n= 282)	Apremilast* (n=562)	Placebo (n=137)	Apremilast* (n=274)
PASI 75 ¹⁴	5,3 %	33,1 %	5,8 %	28,8 %
PGA-poäng 0 eller 1 ¹⁵	3,9 %	21,7 %	4,4 %	20,4 %
PASI 50	17,0 %	58,7 %	19,7 %	55,5 %
PASI 90	0,4 %	9,8 %	1,5 %	8,8 %
Medelförändring (%) BSA ¹⁶	-6,9 %	-47,8 %	-6,1 %	-48,4 %

¹⁴ PASI 50, 75 och 90 innebär en minst 50 %, 75 % eller 90 % minskning i PASI från baslinjen.

¹⁵ PGA = läkarens statiska totala bedömning, "läkt" (0) eller "nästan läkt (1)".

¹⁶ BSA = kroppsytan

Medelförändring klåda VAS ¹⁷	-7,3 mm	-31,5 mm	-12,2 mm	-33,5 mm
Medelförändring DLQI ¹⁸	-2,1	-6,6	-2,8	-6,7
Medelförändring SF 36 MCS ¹⁹	-1,02	2,39	0,00	2,58

* p<0,0001 för apremilast mot placebo, utom för PASI 90 i ESTEEM 2 och förändring av SF-36 MCS som hade p=0,0042 respektive p=0,0078.

Subgruppsanalyser utifrån demografiska och kliniska sjukdomskaraktäristika vid studiestart (inklusive duration av psoriasisjukdom och patienter med anamnes på psoriasisartrit), tidigare användning av psoriasisläkemedel och svar på tidigare psoriasisbehandlingar visade likartad effekt i dessa grupper.

Av de patienter i ESTEEM 1-studien som initialt randomiserats till apremilast uppnådde 54 procent PASI 50, 28 procent PASI 75 och 12 procent PASI 90 vecka 32. Av de patienter som initialt randomiserades till placebo och som gick över till behandling med apremilast vecka 16, uppnådde en liknande andel patienter PASI 50 (64 procent), PASI 75 (31 procent) och PASI 90 (9 procent) vecka 32 som de som initialt randomiserades till apremilast.

I studien ESTEEM 1 hade 61 procent av de patienter som re-randomiserades till att få apremilast vid vecka 32 ett PASI 75-svar vid vecka 52. Av de patienter med minst ett PASI-75-svar som re-randomiserades till att få placebo vid vecka 32 under en randomiserad utsättningsfas hade 11,7 procent PASI 75-svar vid vecka 52. Mediantiden till förlust av PASI-75 svar hos de patienter som randomiserades till att få placebo var 5,1 veckor.

I studien ESTEEM 2 hade 80 procent av de patienter som re-randomiserades till att få apremilast vid vecka 32 ett PASI 50-svar vid vecka 52. Av de patienter med minst ett PASI-50-svar som re-randomiserades till att få placebo vid vecka 32 hade 24 procent PASI-50-svar vid vecka 52. Mediantiden till förlust av 50 procent av deras PASI förbättring vid vecka 32 var 12,4 veckor.

Efter randomiserad utsättning av behandling vid vecka 32 återfick cirka 70 procent av patienterna i studien ESTEEM 1 och 66 procent av patienterna i ESTEEM 2 PASI 75-svar (ESTEEM 1) eller PASI 50-svar (ESTEEM 2) efter återinsättning av apremilastbehandling. På grund av studiedesignen varierade durationen av den upprepade behandlingen från 2,6 till 22,1 veckor.

Effekt på nagelpsoriasis, mätt som NPSI 50 svar, uppnåddes vecka 52 av 63 procent av patienterna som initialt randomiserats till apremilast samt de som re-randomiserades till apremilast vecka 32. Motsvarande effekt på hårbottenpsoriasis, mätt som ScPGA poäng på 0 eller 1, var 54 procent vecka 52.

Psoriasisartrit (PsA)

Metod

Effekt och säkerhet för apremilast utvärderades i tre randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade multicenterstudier (studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3) med likartad design på vuxna patienter med aktiv PsA (≥3 svullna leder och ≥3 ömma leder) trots tidigare behandling med småmolekylära (konventionella) eller biologiska DMARDs. Patienter som tidigare behandlats med fler än tre konventionella eller fler än en TNFα-hämmare exkluderades.

¹⁷ VAS = visuell analog skala; 0 = bäst, 100 = sämst

¹⁸ DLQI = dermatologiskt livskvalitetsindex; 0 = bäst, 30 = sämst

¹⁹ SF 36 MCS = kort 36-punktars hälsoenkät för studie av medicinsk utfall, sammanfattning av mental komponent

Totalt 1 493 patienter randomiserades och behandlades med antingen placebo, apremilast 20 mg eller apremilast 30 mg som gavs oralt två gånger dagligen. Patienterna hade haft en diagnostiserad psoriasisartrit i minst 6 månader.

Patienter med olika subtyper av PsA rekryterades i de tre studierna, inklusive symmetrisk polyartrit (62,0 procent), asymmetrisk oligoartrit (26,9 procent), distal interfalangeal (DIP) ledartrit (6,2 procent), mutilerande artrit (2,7 procent) och övervägande spondylit (2,1 procent). Patienter med preexisterande entesopati (63 procent) eller preexisterande daktylit (42 procent) rekryterades.

Apremilast användes som monoterapi (34,8 procent) eller i kombination med stabila doser av småmolekylära DMARDs (65,2 procent). Patienterna fick apremilast i kombination med ett eller flera av följande läkemedel: metotrexat (≤ 25 mg/vecka, 54,5 procent), sulfasalazin (≤ 2 g/dag, 9,0 procent) och leflunomid (≤ 20 mg/dag, 7,4 procent). Samtidig behandling med biologiska DMARDs, inklusive TNF-hämmare, var inte tillåtet.

Patienter vars ömma och svullna leder inte hade förbättrats med minst 20 procent ansågs vara icke-responders vid vecka 16. Placebobehandlade patienter som ansågs vara icke-responders re-randomiserades 1:1 på ett blint sätt till att få antingen apremilast 20 mg två gånger dagligen eller 30 mg två gånger dagligen. Vid vecka 24 bytte alla återstående placebo-behandlade patienter till antingen apremilast 20 eller 30 mg x 2.

Det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde ACR (American College of Rheumatology) 20-svar vid vecka 16.

Resultat

Totalt 76,4 procent av patienterna hade tidigare behandlats med enbart småmolekylära DMARDs och 22,4 procent av patienterna hade tidigare behandlats med biologiska DMARDs, vilket inkluderar 7,8 procent som hade fått terapivikt med en tidigare biologisk DMARD. Mediandurationen av PsA-sjukdom var fem år.

I tabell 6 redovisas effektdata (ACR) från de tre PALACE-studierna.

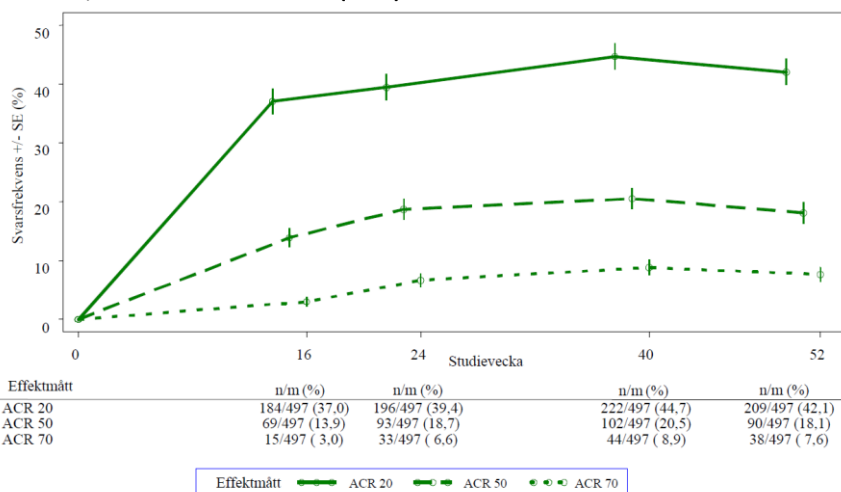
Tabell 6 Effektdata från de tre PALACE-studierna vecka 16 för apremilast ± DMARDs och placebo ± DMARDs. Endast data för den godkända dosen 30 mg x 2 redovisas för apremilast.

	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		Poolade	
	Placebo (n= 168)	Apremilast (n=168)	Placebo (n= 159)	Apremilast (n=162)	Placebo (n=169)	Apremilast (n=167)	Placebo (n=496)	Apremilast (n=497)
ACR20 [§]	19,0 %	38,1 %	18,9 %	32,1 %	18,3 %	40,7 %	18,8 %	37,0 %
ACR50	6,0 %	16,1 %	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 %
ACR70	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

[§]ACR20, 50, 70= en person med artrit måste ha uppnått minst 20/50/70 % färre ömma och svullna leder. Till det ska patienten även visat en minst 20/50/70 % förbättring i 3 av 5 följande parametrar: patientens totala bedömning av sjukdomsaktivitet, patientens bedömning av smärta, läkarens totala bedömning av sjukdomsaktivitet och sänkning i C-reaktivt protein (blodprov för test av inflammation).

Hos de patienter som initialt randomiserades till behandling med apremilast 30 mg två gånger dagligen bibehölls frekvenserna av ACR 20/50/70-svar till och med vecka 52 i de sammanslagna studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3 (Figur 2).

Figur 2 Andel svarande som uppnådde ACR 20/50/70 till och med vecka 52 i den sammanslagna analysen av studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3 (NRI*)

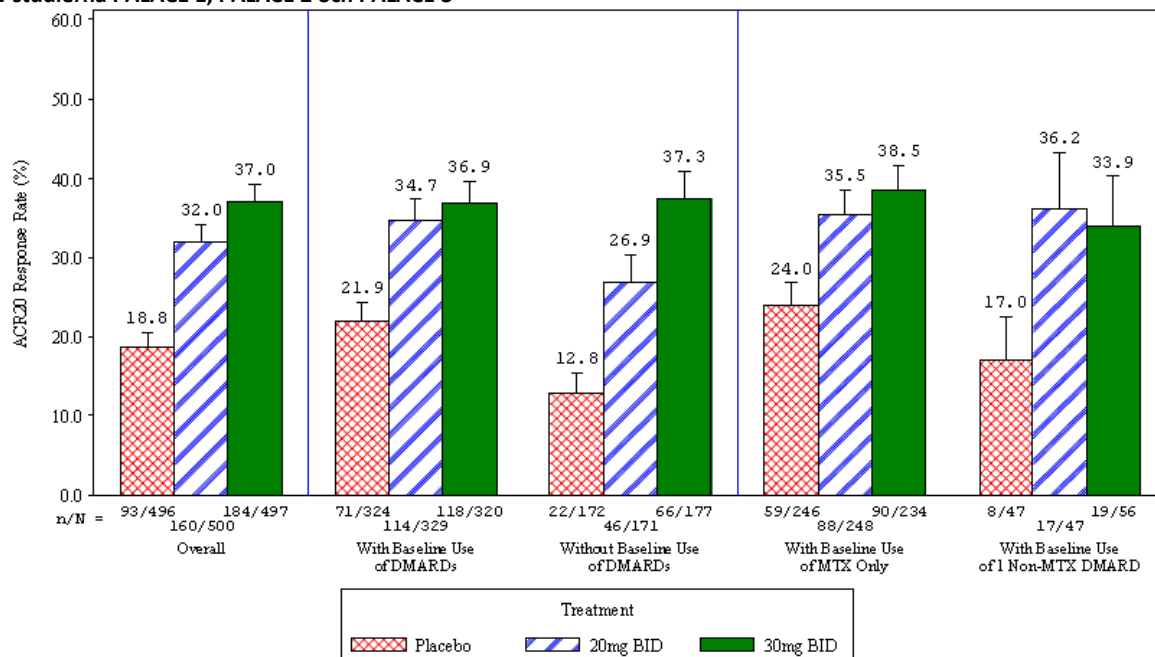


* NRI: Imputering av icke-svarande. Försökspersoner som avbröt tidigt, före tidpunkten, och försökspersoner som inte hade tillräckligt med data för ett slutgiltigt fastställande av svarsstatus vid tidpunkten räknas som icke-responders.

Av de 497 patienter som initialt randomiserades till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen fick 75 procent fortfarande denna behandling vecka 52. Hos dessa patienter var ACR 20/50/70-svaren 57 procent, 25 procent respektive 11 procent vid vecka 52.

De svar som observerades i gruppen som behandlades med apremilast var likartade hos de patienter som fick och inte fick samtidig DMARDs, inklusive metotrexat (MTX), figur 3.

Figur 3 Andel svarande som uppnådde ACR 20 vecka 16 beronde på samintag av DMARDs i den sammanslagna analysen av studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3

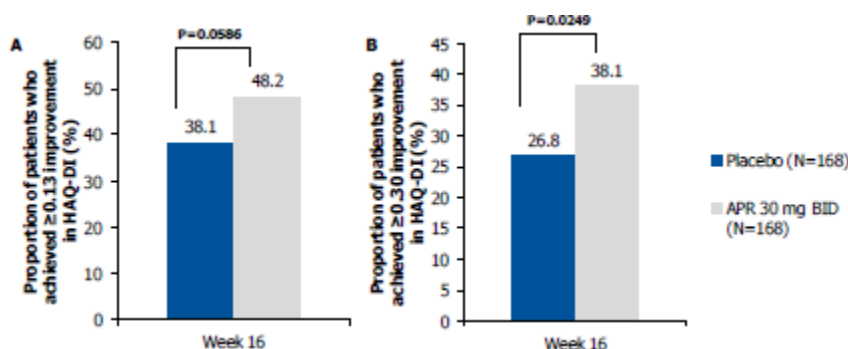


Effekten av apremilast vecka 16 var numeriskt lägre hos subgruppen patienter som tidigare misslyckats på behandling med biologiska läkemedel, 20 procent ACR20 svar med apremilast och 5 procent med placebo jämfört med 37 procent och 19 procent i hela patientpopulationen.

Likartade ACR-svar observerades hos patienter med olika subtyper av PsA.

En större andel patienter behandlade med apremilast nådde en minskning på minst 0,13 respektive minst 0,30 i HAQ-DI²⁰ jämfört med placebo vecka 16 i studien PALACE 1 (figur 4).

Figur 4. Andel patienter med minskad HAQ-DI poäng vecka 16.



I studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3 visades signifikanta förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet mätt som förändringar från studiestart i domänen för fysisk funktion i den korta hälsoenkäten version 2 (SF-36v2) och av poäng vid funktionell utvärdering av trötthet vid behandling av kronisk sjukdom (FACIT-fatigue) hos patienter som behandlades med apremilast jämfört med placebo vid vecka 16 och 24. Hos patienter som kvarstod på den apremilastbehandling till vilken de hade randomiserats vid studiestart bibehölls förbättringen av fysisk funktion och FACIT-fatigue till och med vecka 52.

PALACE 4 (pågående studie)

PALACE 4 är en placebokontrollerad fas 3-studie med samma studiedesign som PALACE 1-3. Patienterna som inkluderades hade dock inte tidigare behandlats med någon DMARD, och samtidig behandling med DMARDs, inklusive metotrexat, sulfasalasin, leflunomid tilläts inte. Ingen jämförelse mot någon aktiv behandling ingår i studien.

En statistiskt signifikant större andel patienter behandlade med apremilast 30 mg x 2 (31 procent) uppnådde ACR 20 respons vid vecka 16 jämfört med placebo (16 procent) samt vid vecka 24 (24 procent respektive 13 procent).

Oönskade händelser enligt produktesumén

De vanligaste rapporterade biverkningarna har varit rubbningar i mag-tarmkanalen, däribland diarré (15,7 procent) och illamående (13,9 procent). Dessa gastrointestinala biverkningar var huvudsakligen av lindrig till måttlig svårighetsgrad, där 0,3 procent av diarréerna och 0,3 procent av illamåendena rapporterades som allvarliga. Dessa biverkningar uppstod i allmänhet inom de första två behandlingsveckorna och försvann vanligtvis inom fyra veckor. De övriga vanligaste rapporterade biverkningarna omfattade övre luftvägsinfekt-

²⁰ Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) är en skala där patientens förmåga att utföra dagliga sysslor graderas. En högre poäng innebär större besvär.

ioner (8,4 procent), huvudvärk (7,9 procent) och spänningshuvudvärk (7,2 procent). De flesta biverkningar ansågs vara av lindrig eller måttlig svårighetsgrad.

De vanligaste biverkningarna som ledde till studieavbrott under de första 16 veckorna av behandlingen var diarré (1,7 procent) och illamående (1,5 procent). Den totala incidensen av allvarliga biverkningar var låg och indikerade inte påverkan av något specifikt organsystem. Dock behöver inte behandling med Otezla åtföljas av screening vid behandlingsstart eller monitorering av labvärden under pågående behandling.

TLV:s bedömning:

Plackpsoriasis

Vid plackpsoriasis har Otezla i två studier jämförts mot placebo hos patienter som bedömdes vara i behov av systemisk behandling. Ingen annan samtidig systemisk behandling tilläts i studierna.

Otezla har visat statistiskt signifikant bättre effekt än placebo på bl.a. andelen patienter avseende PASI 75, läkt eller nästan läkt hud och dermatologiskt livskvalitetsindex vid vecka 16 (induktionsfas). Fortsatt behandling visade på en bibehållen effekt på andelen patienter med PASI 75 och läkt eller nästan läkt hud mellan vecka 16-32. Patienter som fortsatte behandling visade signifikant längre tid till förlust av effekt under vecka 32 till 52. Även effekten på nagel och hårbåttenspsoriasis var bättre jämfört med placebo.

TLV bedömer att osäkerheten i jämförelsen mot placebo är relativt låg då studierna var randomiserade och dubbelblindade.

Ingen studie med aktiv jämförelse (ex. metotrexat och biologisk behandling) har presenterats men enligt företaget pågår en placebokontrollerad jämförelse mot etanercept. TLV delar EMA:s bedömning att platsen av Otezla i behandlingen är svårbedömd då ingen direkt jämförelse har presenterats mot något annat läkemedel.

Psoriasisartrit (PsA)

Vid PsA har Otezla i tre studier jämförts mot placebo hos patienter som tidigare behandlats med konventionell DMARD/biologisk behandling. Ungefär 65 procent av patienterna fick samtidig behandling med konventionell DMARD (ungefär hälften av patienterna fick samtidig behandling med metotrexat).

Otezla har visat statistiskt signifikant bättre effekt än placebo vad gäller andelen patienter med ACR20-respons vecka 16. Likvärdig effekt sågs hos patienter som både samtidigt behandlades och inte behandlades med DMARDs. Effekten kvarstod upp till 52 veckor.

Företaget har uppgett att tillägg av exempelvis metotrexat vid behandling med biologiska läkemedel såsom TNF α -hämmare vid reumatoid artrit är standard på grund av en additiv effekt vid kombinationsbehandling än vid behandling i monoterapi. Vid PsA har dock ingen additiv effekt rapporterats förutom att behandlingen med TNF α -hämmare kan pågå längre på grund av en lägre antikroppsutveckling mot TNF α -hämmare. Vad gäller Otezla, som är en konventionell kemisk substans, finns det inget effektskäl att samtidigt behandla med en DMARD. Den samtidiga användning av DMARD hos 65 procent av patienterna i studien beror snarare på att man i klinisk praxis kvarstår på en DMARD.

Statistiskt signifikant bättre effekt med Otezla än placebo har även visats i funktionella effektmått såsom HAQ-DI poäng och SF-36v2.

TLV bedömer att osäkerheten i jämförelsen mot placebo är relativt låg då studierna var randomiserade och dubbelblindade.

Det finns ingen studie där Otezla jämförs mot någon aktiv behandling (cirka 65 procent av patienterna som erhöll apremilast och som erhöll placebo stod dock på konventionell DMARD behandling). Detta har även EMA påtalat som en brist för att relatera effekten av Otezla mot andra behandlingar. TLV delar denna bedömning.

Det pågår en studie (PALACE 4) hos en population som inte tidigare behandlats med DMARDs där inte heller samtidig behandling med DMARD tillåts. Dock jämförs endast Otezla mot placebo.

De vanligaste rapporterade biverkningarna, huvudsakligen av lindrig till måttlig svårighetsgrad, har varit rubbningar i mag-tarmkanalen, däribland diarré och illamående.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har gjort indirekta jämförelser i form av Bayesianska nätverksmetaanalyser vid behandling av plackpsoriasis respektive psoriasisartrit. Både ”fixed”- och ”random” effekt modeller analyserades.

Plackpsoriasis

22 randomiserade och kontrollerade studier inkluderades där apremilast (Otezla), adalimumab, etanercept, infliximab och ustekinumab studerades. Random-effekt modellen valdes då den hade den bästa korrelationen till data. I tabell 7 redovisas absolut sannolikhet samt oddsratio (medel och 95 % CrI) för att uppnå PASI 75 och PASI 90 jämfört med placebo.

Tabell 7 Absolut sannolikhet samt oddsratio (OR) för att uppnå PASI 75 och 90 jämfört med placebo vecka 10-16

Sannolikhet för PASI 75	Absolut (medel ± SD)	OR (medel, 95 % CrI)

[Redacted text block]

Tabell 8 Absolut sannolikhet samt oddsratio (OR) för att uppnå PASI 75 och 90 jämfört med placebo vecka 10-16 hos subgrupper som är naiva för biologisk behandling

Sannolikhet för PASI 75	Absolut (medel ± SD)	OR (medel, 95 % CrI)

Sannolikhet för PASI 90	Absolut (medel \pm SD)	OR (medel, 95 % CrI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Psoriasisartrit

17 randomiserade och kontrollerade studier inkluderades där apremilast (Otezla), adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab och ustekinumab studerades.

[Redacted]

I analysen valdes Fixed-effekt modellen.

I tabell 9 redovisas absolut sannolikhet samt oddsratio för att uppnå ACR 20 jämfört med placebo.

Tabell 9 Absolut sannolikhet samt oddsratio (OR) för att uppnå ACR 20 jämfört med placebo vecka 12-16

Sannolikhet för ACR 20	Absolut (medel \pm SD)	OR (medel, 95 % CrI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

TLV:s bedömning: Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse kan aldrig uppnå samma bevisvärde som en direkt jämförande studie.

Eftersom det är viktigt att den substans som ska utvärderas jämförs med rätt jämförelsealternativ måste man ibland utgå från de mer osäkra data som erhålls vid en nätverksanalys. Graden av osäkerhet i en indirekt jämförelse beror bland annat på vilken metod man väljer för att genomföra analysen men också på om de inkluderade studierna t ex kan ha olika studiedesigner, olika studiepopulationer, olika effektmått och olika "mognad" på data som presenteras.

Utifrån den indirekta jämförelsen vid plackpsoriasis förefaller apremilast (Otezla) [REDACTED] vad gäller sannolikhet att uppnå PASI 75 och 90.

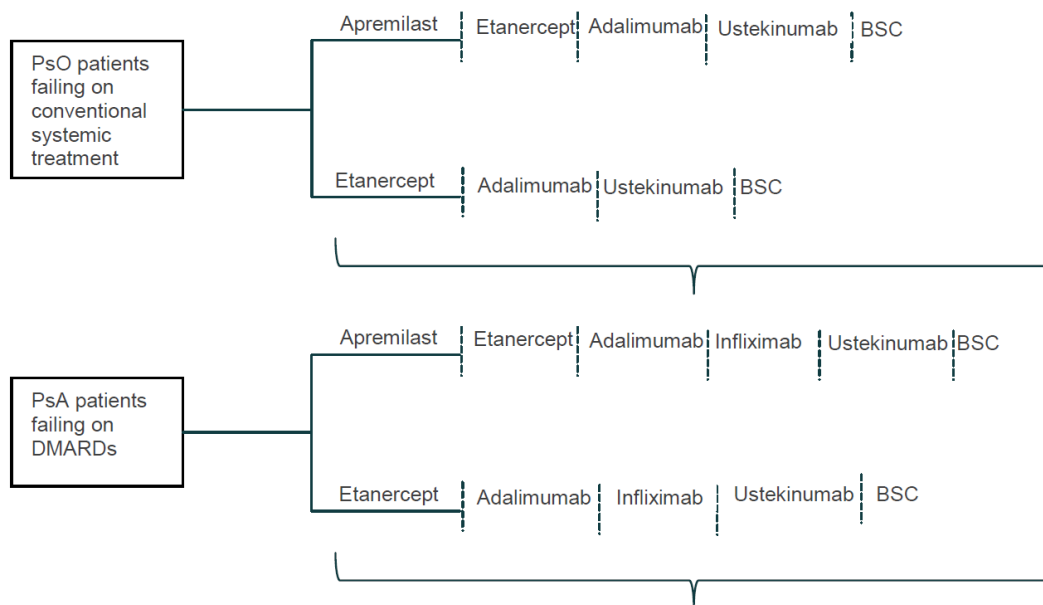
Utifrån den indirekta jämförelsen vid psoriasisartrit förefaller Otezla [REDACTED]

2 Hälsoekonomi

Företaget har skickat in två likvärdiga hälsoekonomiska modeller för Otezla. Den ena är för patienter med plackpsoriasis (PsO) och den andra är för patienter med psoriasisartrit (PsA). Modellen är en kostnad nyttoanalys som beräknar kostnader samt kvalitetsjusterade levnadsår (QALY).

Företaget har antagit genom expertutlåtanden hur stegen för behandlingsalternativen ser ut i vården idag. Dock kan variaton finnas vid olika landsting i Sverige. Företagets grundanalys bygger på användningsförfarandet nedan (figur 5).

Figur 5. Behandlingsstegen i företagets grundanalys

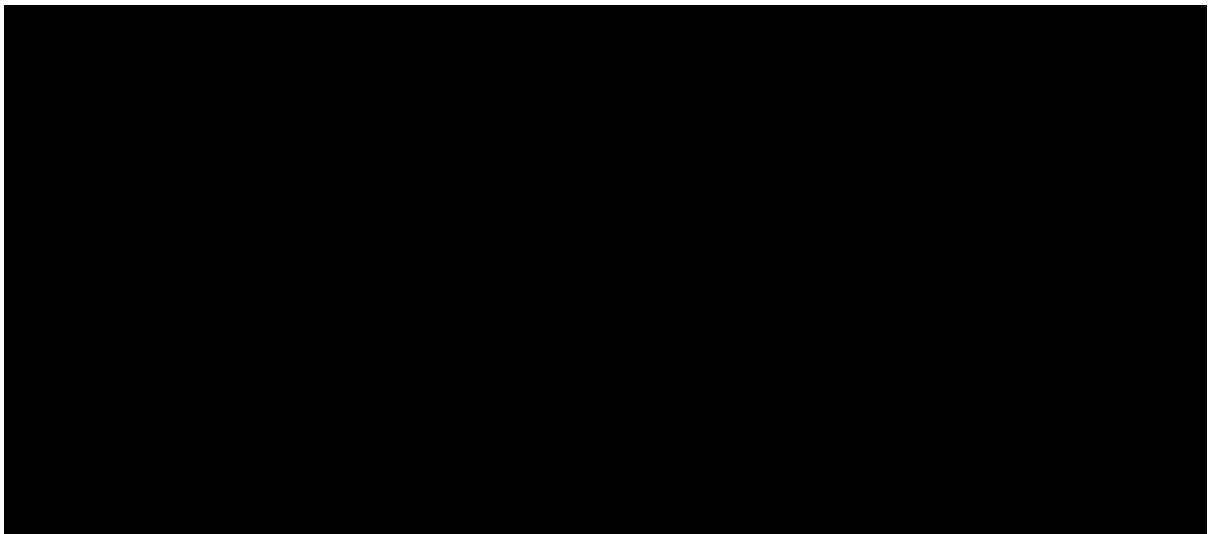


Företaget har använt en modell med [REDACTED]. Modellen har ett samhällsperspektiv där både kostnader och effekter är diskonterade med 3 procent.

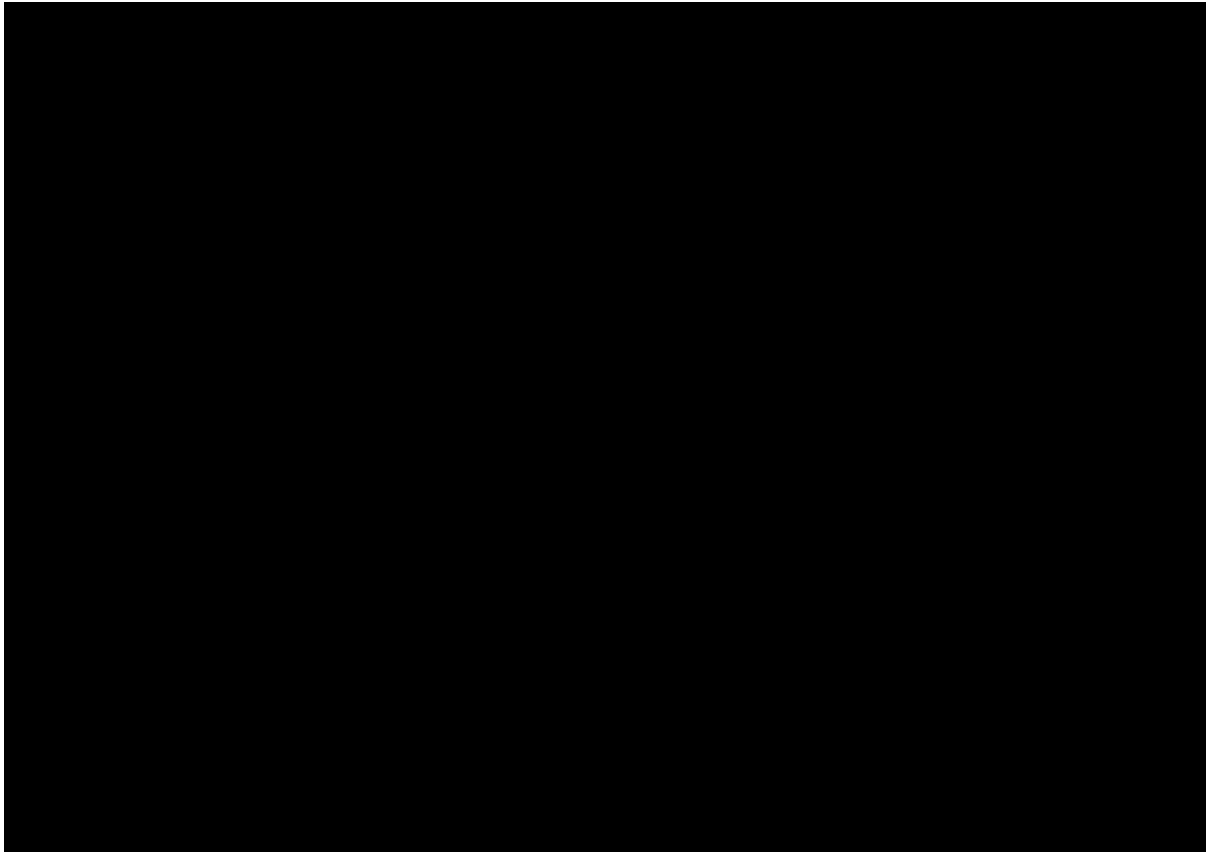
De olika behandlingsalternativen i modellen anses som olika hälsotillstånd och patienter träder in i modellen i olika hälsotillstånd beroende på behandlingssekvens (Figur 6 och 7).



Figur 6 Modellstruktur för PsO patienter



Figur 7 Modellstruktur för PsA patienter



I grundscenariot analyseras sannolikheten för respons av behandlingen under aktuella studieperioden baserat på PASI 75 för PsO och PASI 75 och ACR-20 kriterierna för PsA. De patienter som uppnår en effekt enligt relevanta kriterier står kvar på samma behandling och är kvar i samma hälsotillstånd medan de patienter som inte får tillräcklig respons byter behandlingsalternativ och hälsotillstånd. Avbrott i behandlingen antas vara lika för alla behandlingsalternativ och beror på biverkningar och ingen uppnådd effekt.

Varje hälsotillstånd i modellen är förknippad med en QALY-vikt. I PsO-modellen, bygger QALY-vikterna på en sammavägning av andelen patienter som svarat på behandling i de olika kategorierna PASI (dvs. $PASI < 50$, $50 \leq PASI < 75$, $75 \leq PASI < 90$ och $PASI > 90$).

För PsA modellen är nyttovikterna baserade på effekten av behandling på både hud och skalp samt ACR20 svar. ACR20 resultaten bygger på HAQ frågeformulär. I linje med tidigare ekonomiska utvärderingar i PsA, antas det att HAQ-poäng förbättras i slutet av försöksperioden och därefter förblir konstant för patienter vars artrit styrs av behandling.

Kostnaden för läkemedel och administrering är kopplade till varje hälsotillstånd. Indirekta kostnader som inte är kopplad till hälso-sjukvårdssektorn, såsom produktionsförlust är medräknat för de PsA patienter som är under pensionsåldern i Sverige.

Data som används i modellen är till större delen hämtad från företagets egna indirekta jämförelse (nätverksmetaanalys) där företagets egna kliniska studier är med för patienter med PsO och PsA och behandlas med apremilast.

Kostnader är hämtade från TLV:s hemsida och Södra regionvårdsnämnden 2013 och 2014. För att förstärka bristen på information från litteraturen har fem svenska experter intervjuats.

Enligt resultat från den kliniska studien Revicki 2008 är livskvaliten för dessa patienter som startar behandling 0,70.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

I modellens grundscenario för PsO-patienter utvärderas både responsen och effekten av behandlingen i slutet av varje period och definierar sannolikheten att uppnå PASI >75. Enligt rekommendation och behandlingsriktlinjer bör patienterna uppnå PASI >75 eller PASI 50>75. Om ingen av dessa kriterier uppnås i slutet av behandlingsperioden byter patienten behandling eller dos justering. Effekten av behandlingen baseras på företagets egna metaanalys. Resultatet visas i tabell 7 nedan.

Tabell 7. PSAI 75 respons rates för PsO behandling

Behandling	PASI 75 respons rate	Källa

I modellens grundscenario för PsA-patienter utvärderas responsen av behandlingen i slutet av varje cykel för att se om patienten har fått effekt av behandlingen. Utvärderingen sker med hjälp av PASI kriterierna och PsACR 20.

Responsgraden av PsA behandling från de olika behandlingsalternativen är hämtad från företagets egen metaanalys. Responsgraden ACR20 redovisar i tabel 8 nedan.

Tabell 8. ACR20 respons rates för Psa behandling

Behandling	ACR20 respons	Källa

Biverkningar

Allvarliga biverkningar är sällsynta och ofta likvärdiga för alla biologiska läkemedel. Det finns inga bevis för att apremilast skulle ha en ökad risk för biverkningar snarare att den har en mildare biverkningsprofil. Företaget har gjort ett konservativt antagande att inte räkna med biverkningar i modellen, vilket skulle vara till nackdel för apremilast.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är ett konservativt antagande av företaget att det inte räknat med biverkningseffekter i modellen.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

För PsO-patienter är nyttovikterna hämtade från Revicki 2008²¹.
[REDACTED] förändring i PASI kategorier rapporterat av Woolcott 2006. [REDACTED]

Tabell 9. Nyttovikter för PsO baserat på PASI kriterier

Respons	Nytta	Källa
PASI ≥ 90	0,21	Woolcott <i>et al.</i> (Woolcott 2006)
75 ≤ PASI < 90	0,19	Woolcott <i>et al.</i> (Woolcott 2006)
50 ≤ PASI < 75	0,17	Woolcott <i>et al.</i> (Woolcott 2006)
PASI < 50	0,05	Woolcott <i>et al.</i> (Woolcott 2006)

Nytta för PsA-patienterna baseras på en algoritm från Rodgers 2011, mappning av [REDACTED] resultat och [REDACTED] data till EQ-5D mått. Modellen från Rodgers är en multivariabel linjär regression enligt nedan. Som utgår från grundvärdena som patienterna antas starta med i modellen, se tabell 10

Tabell 10. Värden vid början av behandlingen

Nytta vid start	Värde	Referens
Livskvalitet	0,51	Rodgers et al 2011
HAQ	[REDACTED]	Apremilast studie, expert utlåtande
PSAI	[REDACTED]	Apremilast studie
Död	0	

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Kostnaden för apremilast är 7 419 kronor AUP för 56 tabletter av styrkan 30 mg. Doseringen av läkemedlet som används i modellen baseras från SPC, Fass 2014 och har validerats av kliniska experter. Kostnaden för läkemedlet är hämtade från TLV.se

Tabell 11. Läkemedelskostnader

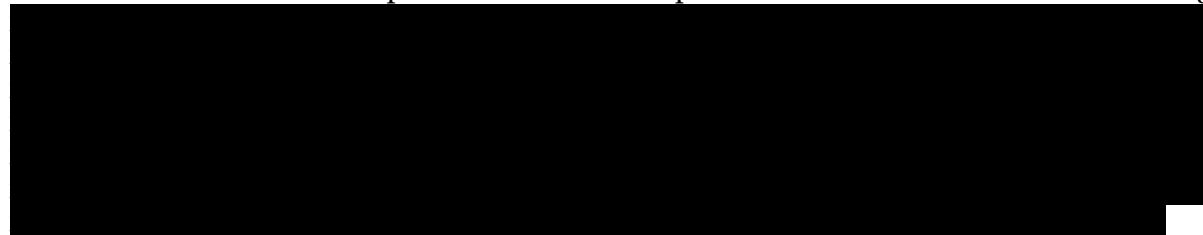
Behandling	Dos (mg)	Antal enheter (tabletter / injektioner)	Kostnad (AUP – SEK)
Apremilast	30 mg	56	SEK 7419
Adalimumab	40 mg	2	SEK 10 445
Etanercept	50 mg	4	SEK 10 424
Infliximab	100 mg	3	SEK 15 152

²¹ Revicki D, Willian MK, Saurat J-H, Papp KA, Ortonne J-P, Sexton C, et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008 Mar;158(3):549-57.

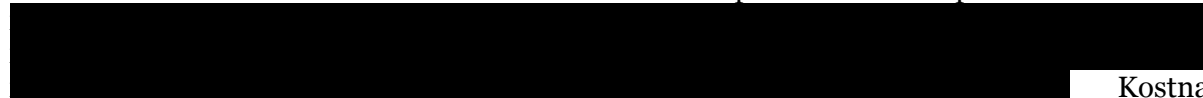
Golimumab	50 mg	1	SEK 11 294
Ustekinumab	45 mg	1	SEK 33 000
Certolizumab pegol	200 mg	2	SEK 9856

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Läkemedlen administreras på olika sätt vilket påverkar kostnaden för administrering.



Kostnaden för läkarbesök och dessa kostnader baseras på de kliniska experternas utlåtande.

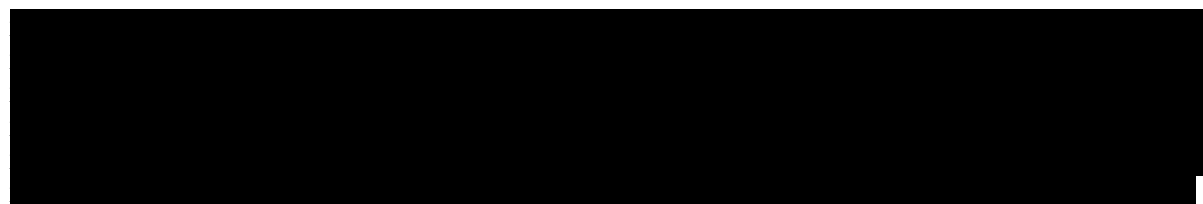


Kostnaderna för läkarbesöken är hämtade från Södra regionvårdsnämnden 2013 och 2014.



Kostnaderna är även här hämtade från Södra regionvårdsnämnden 2013 och 2014.

2.2.3 Indirekta kostnader



Kostnaden för produktionsförlusten beräknas på genomsnittlig månadslön i Sverige (Statistiska centralbyrån 2013).

3 Resultat

Resultaten enligt företagets beräkningar visar att kostnaden per QALY för patienter med PsO som behandlas med apremilast är cirka 281 000 kronor och för PsA patienter är kostnaderna lägre vilket visar att apremilast är dominant.

Grundantagandena i modellen är följande:

Tabell 12 Grund antagande för Pso och PsA

Analys data	PsO modellen	PsA modellen
Perspektiv	Samhällsperspektiv	Samhällsperspektiv
Responsmått	PASI 75	ARC20
Diskontering kostnad	3%	3%
Diskontering QALYs	3%	3%

Företagets resultat från grundanalysen med PsO patienter visar att de direkta kostnaderna är högre med apremilast jämfört med att patienten börja behandlas med biologiskt läkemedel men har en nyttovinst på 0,12. Det resulterar i en kostnad per QALY på 281 600 kronor.

Resultat för PsO behandling

Parametrar	apremilast	Utan apremilast	Skillnad
Direkta kostnader	852 030 kr	818 014 kr	34 016 kr
Qaly/patient	7,17	7,05	0,12
Kostnad/Qaly			281 601 kr

Grundanalysen för patienter med PsA visar att behandlingarkostnaden är lägre när de behandlas med apremilast, samt att kostnaden för för produktionsförlust finns med i denna analys vilket gör att apremilast totalkostnad blir ännu lägre jämfört med jämförelsealternativet. Dock har inte apremilast visat på någon större livskvalitets förbättring, skillnaden i QALY är 0,03. Kostnaden per QALY enligt företagets beräkning är apremilast dominant, det vill säga kostnadsbesparande.

Resultat för PsA behandling

Parametrar	apremilast	Utan apremilast	Skillnad
Direkta kostnader	1 013 809	1 022 775	-8 966
Indirekta kostnader	55 268	62 831	-7564
Totalkostnad	1 069 077	1 085 607	-16 530
Qaly/patient	5,33	5,3	0,03
Kostnad/Qaly			Dominant

3.1.1 Företagets känslighetsanalyser

I företagets känslighetsanalyser för PsO-patienter är resultaten relativt stabila mot grundanalysen. De parametrar som har störst påverkan på kostnaden per QALY är om apremilast skulle användas efter biologiska läkemedel, då skulle kostnaden per QALY vara cirka 554 000 kronor. När responskriterium ändras från PASI > 75 till PASI > 90 ökar kostnaden per QALY

till cirka 479 000 kronor. Tidshorisonten är i grundanalysen 10 år, ökar den till 40 år blir kostnaden cirka 454 000 kronor per QALY. De övriga känslighetsanalyserna har ett spann mellan 155 000 kronor till 318 000 kronor, se bilaga 2.

Känslighetsanalyserna för PsA-patienterna visar i nästan alla analyser att apremilast är dominant. Kostnaden per QALY blir cirka 338 000 kronor om apremilast används efter biologiska läkemedel och cirka 114 000 kronor per QALY om tidshorisonten ökar till 40 år. Dock är det fler av analyserna som visar att apremilast har en lägre kostnad men att också effekten även är sämre. Det är när responsmättet PsARC och PASI > 75 ändras. Det ger också en sämre effekt om behandlingsalternativen ändrar ordning som när första behandlingsalternativet är infliximab, se bilaga 2

Företaget har även gjort en känslighetsanalys på TLV:s begäran för att se hur det påverkar om PsA patienten med partiellt svar på nuvarande behandling med DMARDs i monoterapi skulle behandlas med DMARD i kombination med apremilast (65 procent av patienterna i de kliniska studierna gjorde det). De har jämfört tre olika behandlingsarmar (DMARD i monoterapi följt av en sekvens av biologiska läkemedel, apremilast +DMARD följt av en sekvens av biologiska läkemedel, samt Enbrel + DMARD följt av en sekvens av biologiska läkemedel) för att få fram skillnaden mellan behandlingarna som de jämför i sin grundanalys. De olika behandlingsarmarna visas i figur 8 och 9. Resultaten visar att kostnaden per QALY blir cirka 7 miljoner kronor för apremilast i kombination med DMARD för denna patientpopulation, se tabell 13. Företaget anser dock att denna analys inte har någon klinisk relevans då patienter som har ett svar på nuvarande behandling med DMARD i monoterapi bör fortsätta på sin behandling tills det är kliniskt motiverat att byta och då inte stå kvar på DMARD. TLV:s expert håller med företaget om att analysen inte har någon klinisk relevans.

Figur 8

Sekvens 1: DMARD monotherapy – Etanercept – Adalimumab – Infliximab – Ustekinumab – BSC
mot
Sekvens 2: DMARD + apremilast – Etanercept – Adalimumab – Infliximab – Ustekinumab – BSC

Figur 9

Sekvens 1: DMARD monotherapy– Etanercept –Adalimumab – Infliximab – Ustekinumab – BSC
mot.
Sekvens 3: Etanercept + DMARD – Adalimumab – Infliximab – Ustekinumab – BSC

Tabell 13

	Sekvens 1	Sekvens 2	Sekvens 3	Skillnad mellan Sekvens 2 & 1	Skillnad mellan Sekvens 3 & 1
Direkta kostnader/patient	892 950	1 010 640	1 022 775	117 690	129,825
Indirekta kostnader/patient	58 358	53 247	62 831	-5 111	4 473
Totalkostnad/patient	951 307	1 063 887	1 085 607	112 580	134 300
QALYs/patient	5,318	5,334	5,298	0,016	-0,02
Kostnad per QALY				7 036 250	Dominerad

3.2 TLV:s grundscenario

TLV:s grundscenario bör vara en analys där priset för etanercept (Enbrel) är sänkt med 7,5 procent då sänkning på etanercept kommer ske den 1 juni 2015. Priset för infliximab är baserat på Remsimas pris.

När företagets grundanalyser beräknas med de lägre kostnaderna blir kostnaden per QALY cirka 301 000 kronor per QALY för PsO-behandling och 115 000 kronor per QALY för PsA-behandling. Detta visar att analysen är känslig för förändring av kostnader på läkemedlen vid PsA-behandling.

TLV har gjort känslighetsanalyser på de parametrar som har stor påverkan på kostnaden per QALY med grundanalysen som TLV anser vara relevant. Resultaten visar på en ökad kostnad på cirka 7 000 -9 000 kronors per QALY jämfört med företagets grundanalys som för PsO - patienterna. När TLV gör känslighetsanalyser på PsA-behandlingen med TLV:s grundscenario blir kostnaden per QALY 144 000 kronor med en tidshorisont på 40 år. De övriga analyserna visar likvärdiga resultat som i företagets känslighetsanalyser med deras grundscenario som bas. Dock är det flera analyser som visar att resultatet är dominant men har en lägre effekt.

När den indirekta kostnaden för produktionsförlust tas bort för PsA-patienter i TLV:s grundanalys ökar kostnaden per QALY till cirka 373 000 kronor per QALY.

3.2.1 Osäkerhet i resultaten

Resultatet i modellen anses ha en medelhög osäkerhet. Anledningen är att resultatet grundar sig på indirekta jämförelser som graderas med högre osäkerhet än direkta jämförelser. Det är även en viss osäkerhet i effekten då apremilast visar i flera analyser att den är kostnadsbesparande men samtidigt har sämre effekt.

3.3 Budgetpåverkan

Företagets förväntade försäljning av apremilast är runt [REDACTED] kronor per år.

TLV:s bedömning: Företaget har uppgett en hög årlig omsättning av apremilast. Region Örebro och landstinget Uppsala har i sin kliniska nyttovärdering bedömt att endast ett fåtal patienter skulle vara aktuella för behandling med apremilast. TLV bedömer därför att företagets uppskattade försäljning kan vara överskattad och har därför svårt att bedöma om företagets förväntade försäljning är rimlig.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer från inkommet material att apremilast är kostnadseffektivt för både PsO- och PsA behandling. Kostnaden per QALY ligger runt 300 000 kronor för PsO-behandling och cirka 114 000 kronor per QALY för PsA-behandling i grundanalysen. TLV anser att kostnaden är rimlig till patienter med PsO och PsA om de används på det sättet som modellen grundar sig på. Dock är det inte en rimlig kostnad om PsA-patienter skulle behandlas med apremilast i kombination med DMARD. TLV vill också belysa att effekten inte är så stor för apremilast men att den kan vara ett alternativ för vissa patienter innan de använder biologiska läkemedel.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE respektive SMC planerar att publicera utvärderingar av Otezla i augusti 2015.

4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Land	Styrka (mg)	Antal (tabletter)	Pris (AIP)	Valuta
				SEK
				SEK
				SEK
				SEK
				SEK
				SEK
				SEK
				SEK
				SEK
				SEK
				SEK
				SEK
				SEK

5 Regler

5.1 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

6 Synpunkter från landstingen

Landstinget Uppsala och Region Örebro har fått ta del av ansökan om subvention för Otezla. De har fått svara på ett antal frågor som TLV ställt angående ärendet, se landstingens yttranden i sin helhet i bilaga 3, 4 respektive 5.

Sammanfattning av yttranden:

Psoriasisartrit: Landstinget Uppsala har uppgett att Otezla har påtagligt sämre effekt än befintliga läkemedel (ex. metotrexat och TNF α -hämmare) vilket kan ge en ökad belastning på sjukvården. Fördelen är att den ges peroralt, men enbart enstaka patienter bedöms var aktuella för behandling med Otezla. Det kliniska behovet av Otezla vid psoriasisartrit är lågt.

Plackpsoriasis:

Landstingen Uppsala har uppgett att få patienter kommer vara aktuella för behandling då det finns andra läkemedel som man kan förvänta sig bättre effekt av. Skulle kunna vara ett alternativ till någon patient som inte svarat på övriga behandlingar eller till någon som inte vill ta sprutor (biologiska). Fördelen är att det ges peroralt. Det kliniska behovet av Otezla vid plackpsoriasis är lågt.

Region Örebro har uppgett att få patienter kommer vara aktuella för behandling med Otezla. Framförallt äldre patienter där man inte vill/kan behandla med metotrexat p.g.a. kontraindikation. Kostnaden för Otezla måste vägas in och jämföras med metotrexat eftersom effekten är i samma nivå. Fördelen är lägre gastrointestinala biverkningar jämfört med metotrexat. Det kliniska behovet av Otezla vid plackpsoriasis är medelhögt.

7 Synpunkter från anlitade experter

TLV har ställt ett antal frågor till Åke Svensson (hud) och Helena Forsblad d'Elia (reumatolog)

Fråga till Åke Svensson: Otezla har vid måttlig till svår plackpsoriasis indikation hos patienter som inte svarat på eller som har någon kontraindikation mot eller är intoleranta mot annan systemisk behandling inklusive ciklosporin, metotrexat eller psoralen och ultraviolet A-ljus (PUVA).

Enligt indikationen hamnar den på samma plats som de biologiska. I vår översikt av effektdata

[REDACTED] Hur ser du Otezlas plats i behandlingen?

Ett steg för att ersätta/förlänga tiden till behandling med biologiska läkemedel?

Aprimelast har för psoriasis med enbart hudmanifestationer sämre effekt än metotrexat vid indirekta jämförelser. Personligen ser jag att medlet kan vara aktuellt till personer som ej kan behandlas med metotrexat. Fördelen med preparatet är den hittills kända låga biverkningsrisken när behandling gives. Enligt min mening är dock denna nisch rätt smal.

Fråga till Helena Forsblad d'Elia: Indikationen lyder "Otezla, ensamt eller i kombination med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs) för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter som har visat otillräckligt svar eller som har varit intoleranta mot tidigare DMARD-behandling"

a) Om man strikt tittar på indikationen så kan Otezla användas ensamt (om intolerant mot tidigare DMARD/otillräckligt svar) eller i kombination med DMARD (otillräckligt svar). Har du en känsla för om Otezla främst kommer att läggas till befintlig DMARD eller är det framförallt användning i monoterapi man kan förvänta sig? Vilka patienter tror du är relevanta för behandling med Otezla?

Man kan förvänta sig både ensamt och i kombination. I studierna var 65 % i kombinationsbehandling.

Vid utebliven effekt av minst ett traditionellt DMARD rekommenderas enligt Nationella riktlinjer att gå in med TNF- α hämmare.

Beroende på patientens profil väljs behandlingen. Var god se även c).

b) Vilken DMARD är förstahandsval vid psoriasisartrit?

Finns egentligen inget uttalat förstahandsval. Vid psoriasis med perifert engagemang kan metotrexat, salazopurin, leflunomid, ciklosporin eller guldinjektioner insättas.v. Salazopurin ej effekt på psora i huden medan MTX och ciklosporin har effekt på huden vilket även kan vägas in i beslutet om val av behandling liksom preparatens biverkningsprofil.

c) Om man inte kan ta en DMARD hamnar den enligt indikation på samma nivå som de biologiska. I vår översikt av effektdata, ACR20

[REDACTED] Hur ser du på Otezlas plats i behandlingen? Ett steg för att ersätta/förlänga tiden till behandling med biologiska läkemedel?

Om man inte fått någon effekt av konventionell DMARD så är det troliga att man väljer TNF- α -hämmare före apremilast,

[REDACTED]

d) Värdet av Otezla i behandlingsarsenalen?

Bra med ytterligare behandlingsalternativ då arsenalen är begränsad och med ett per oralt preparat. Biverkningsprofilen tycks vara relativt gynnsam.

e) Av TNF-a hämmarna, vilka är det som används mest vid psoriasisartrit: de subkutana eller infliximab?

Utifrån indirekt jämförelse förefaller det inte skilja i effekt mellan de olika TNF-hämmarna. VGR har valt den med lägst pris dvs. infliximab som förstahandsval.

e) Övrigt vi bör tänka på vid utvärdering av Otezla?

Den hälsoekonomiska analysen bör utvärdera Otezla både innan och efter biologisk behandling.

Svaghet med Otezlas dokumentation är brist på röntgendata vad gäller ledpåverkan.

8 Sammanvägning

Psoriasis är en vanlig kronisk hudsjukdom där immunsystemet spelar en central roll. Cirka en tredjedel av patienterna drabbas av smärta från lederna, så kallad psoriasisartrit.

Otezla (apremilast) har indikation för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis (PsO) samt aktiv psoriasisartrit (PsA) hos patienter som misslyckats med tidigare systemisk behandling. Läkemedlet ges oralt två gånger dagligen.

På gruppnivå bedömer TLV att aktiv PsA och måttlig till svår PsO är tillstånd av medelhög svårighetsgrad då tillstånden inte kan anses som varken bagatellartade eller livshotande.

Vid PsO och PsA bedömer TLV att behandlingssekvenser av TNF α -hämmare och/eller interleukinhämmaren ustekinumab (Stelara) utgör relevanta jämförelsealternativ.

I randomiserade och dubbelblindade studier har Otezla visat bättre effekt än placebo vad gäller på minskning av hudbesvär samt färre ömma och svullna leder.

I företagets indirekta jämförelser har

[REDACTED]

TLV bedömer att apremilast är kostnadseffektivt för behandling både vid behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit. Kostnaden per QALY ligger runt 300 000 kronor för PsO-behandling och cirka 114 000 kronor per QALY för PsA-behandling i grundanalysen. TLV anser att kostnaden är rimlig till patienter med PsO och PsA om de används på det sättet som modellen grundar sig på. Dock är kostnaden inte rimlig om PsA-patienter skulle behandlas med apremilast i kombination med DMARD. TLV vill också belysa att effekten inte är så stor för apremilast men att den kan vara ett alternativ för vissa patienter innan de använder biologiska läkemedel.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen - att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patient-

grupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Behovs- och solidaritetsprincipen är en grundregel för hela sjukvården som syftar till att mer av vårdens resurser skall ges till de mest behövande (se prop. 2001/02:63 s. 44 jfr med prop. 1996/97:60 s. 20 f.). TLV bedömer svårighetsgraden för Otezlas indikationer som medelhög. Alla bedömningar görs på gruppnivå, TLV är dock medvetna om att svårighetsgraden för enskilda patienter kan skilja sig från denna bedömning.

Med hänsyn tagen till bland annat sjukdomens svårighetsgrad bedömer TLV att det begärda priset för Otezla som acceptabelt i förhållande till den hälsovinst som erhålls.

Sammantaget, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Otezla ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset med begränsad subvention. Ansökan ska därför beviljas och Otezla subventioneras enligt nedan:

Psoriasisartrit: endast i monoterapi för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter som har visat otillräckligt svar eller som har varit intoleranta mot tidigare DMARD-behandling.

Plackpsoriasis: för behandling av måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna patienter som inte svarat på eller som har någon kontraindikation mot eller är intoleranta mot annan systemisk behandling inklusive ciklosporin, metotrexat eller psoralen och ultraviolet A-ljus (PUVA).

TLV omprövar för nävarande subventionsstatus av TNF α -hämmare. Det kan finnas anledning att ompröva subventionsstatus av Otezla efter att resultaten av omprövningen publicerats.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

16 § Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som godkänts enligt 5 § första stycket andra meningen läkemedelslagen (1992:859) eller omfattas av tillstånd enligt tredje stycket i samma paragraf ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet.

Bilaga 2 – Känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser för PsO

Testade scenarion	Inkrementel kostnad	Inkrementell QALY	Kostnad/QALY
Grundanalys	SEK 34 016	0.12	SEK 281 601
Target population: Mixed (biologic naïve and experienced patients) population	SEK 33 192	0.11	SEK 314 065
Alternative sequence 1: adalimumab, ustekinumab, etanercept	SEK 25 381	0.11	SEK 235 017
Alternative sequence 2: ustekinumab, adalimumab, etanercept	SEK 21 646	0.10	SEK 212 148
Healthcare (payer) perspective	SEK 34 016	0.12	SEK 281 601
Discount rates: costs 0% QALYs 0%	SEK 45 490	0.14	SEK 318 604
Discount rates: costs 5% QALYs 5%	SEK 27 686	0.11	SEK 255 097
Discount rates: costs 3% QALYs 0%	SEK 34 016	0.14	SEK 238 245
40-year time horizon	SEK 101 450	0.22	SEK 453 526
Exclusion of background mortality	SEK 34 765	0.12	SEK 284 465
Apremilast after biologic sequence (using efficacy data based on mixed population)	SEK 65 518	0.12	SEK 554 256
Treatment response based on PASI 90	SEK 42 262	0.09	SEK 478 806

Känslighetsanalyser för PsA

Testade scenarion	Inkrementel kostnad	Inkrementell QALY	Kostnad/QALY
Base case analysis	- SEK 16 530	0.03	Dominant
Alternative sequence 1: infliximab, golimumab, etanercept, adalimumab	- SEK 32 001	-0.01	Cost saving but less effective
Healthcare (payer) perspective	- SEK 8 966	0.03	Dominant
Discount rates: costs 0% QALYs 0%	- SEK 12 521	0.05	Dominant
Discount rates: costs 5% QALYs 5%	- SEK 18 667	0.02	Dominant
Discount rates: costs 3% QALYs 0%	- SEK 16 530	0.05	Dominant
40-year time horizon	SEK 50 029	0.44	SEK 114 297
Exclusion of background mortality	- SEK 15 972	0.03	Dominant
Exclusion of PsA related mortality	- SEK 16 385	0.03	Dominant

Apremilast after biologic sequence (using efficacy data based on mixed population)*	SEK 41 204	0.12	SEK 337 810
-------------------------------------------------------------------------------------	------------	------	-------------