

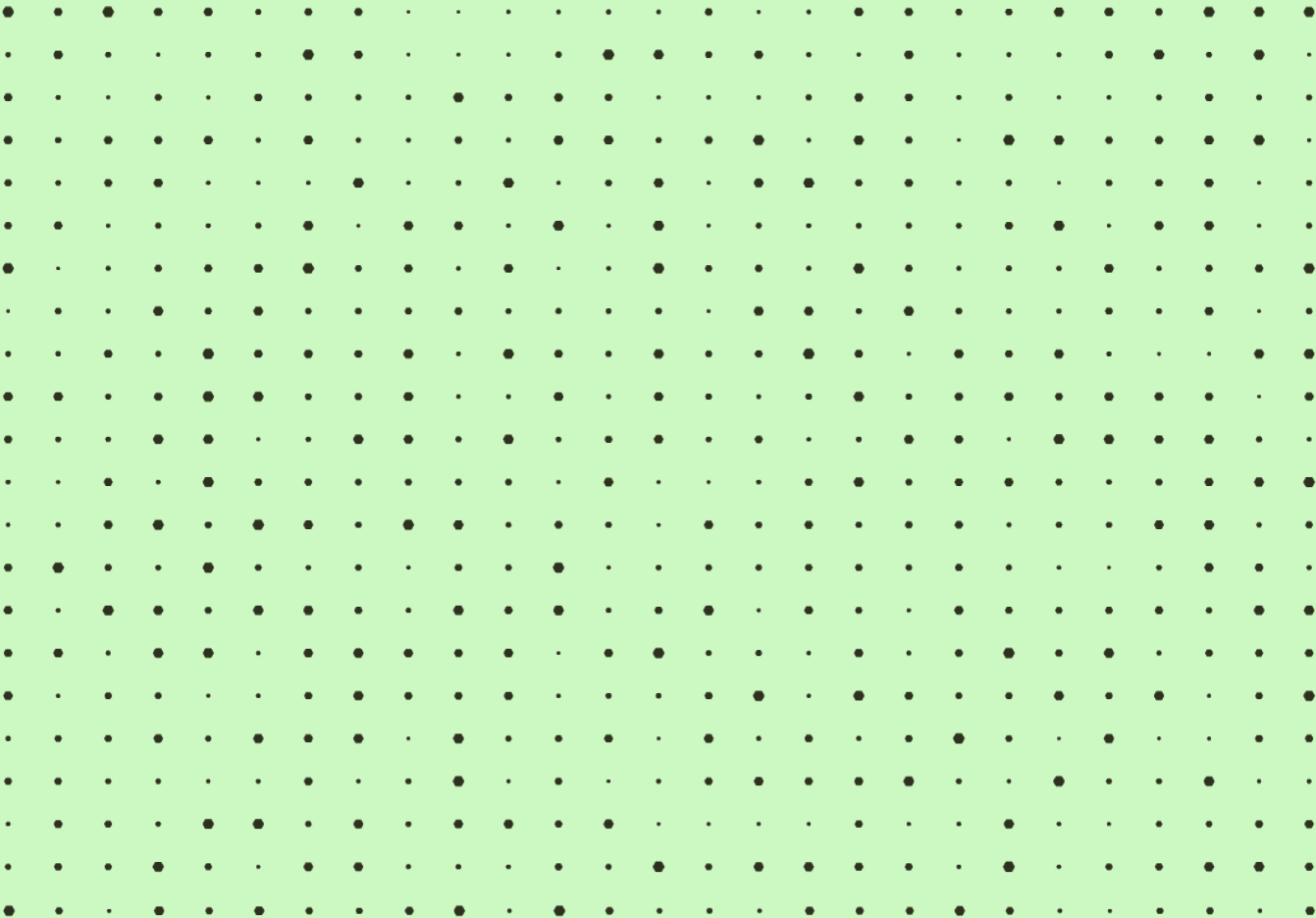
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Baricitinib (Olumiant)

til behandling av alvorlig alopecia areata hos voksne

ID2021_142

18.09.2024



Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet baricitinib (Olumiant). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av baricitinib til behandling av alvorlig alopecia areata (AA) hos voksne. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at baricitinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2021_142 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for baricitinib (Olumiant) til behandling av alvorlig flekkvist hårfall (alopecia areata). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS
Legemiddelfirma	Eli Lilly Norge AS
Preparat	Olumiant
Virkestoff	Baricitinib
ATC-kode	L04A F02
Aktuell indikasjon	Behandling av alvorlig alopecia areata hos voksne pasienter
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Revmatoid artritt, ID2016_069, besluttet innført som andrelinjebehandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA). Atopisk dermatitt, ID2020_00, besluttet innført med vilkår til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling
Virkningsmekanisme	Baricitinib er en selektiv, reversibel hemmer av Janus-kinase (JAK)1 og JAK2
Dosering	Den anbefalte dosen av baricitinib tabletter er 4 mg én gang daglig. En dose på 2 mg én gang daglig er anbefalt for pasienter med høyere risiko for VTE, MACE og malignitet for pasienter i alderen ≥ 65 år og for pasienter med kroniske eller tilbakevendende infeksjoner. Når en stabil respons er oppnådd, anbefales det å fortsette behandlingen i minst flere måneder for å unngå tilbakefall. Nytt-risiko av behandling bør vurderes på nytt med jevne mellomrom på individuell basis. Ifølge preparatomtalen bør seponering vurderes hos pasienter som ikke viser tegn til terapeutisk nytte etter 36 uker. De medisinske fagekspertene mener seponering kan vurderes etter 36 – 52 uker for pasienter som ikke har effekt.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☒

Kommentar	DMP har ikke gjort en nøye vurdering av den innsendte helseøkonomiske modellen for baricitinib fra Eli Lilly. Det er gjennomført en forenklet metodevurdering av baricitinib basert på dokumentasjon innsendt av Eli Lilly, metodevurderingen av ritlecitinib ved tilsvarende indikasjon (ID2023_028) (13) og konsultasjon med medisinske fageksperter om sammenlignbarhet av baricitinib og ritlecitinib. DMP viser til metodevurderingen av ritlecitinib (ID2023_028) for mer utfyllende beskrivelse av sykdommen, dagens behandling, foreslåtte start- og stoppkriterier og helseøkonomisk analyse DMP konkluderer med at, til tross for at det kan være individuelle forskjeller i behandlingsrespons mellom ritlecitinib og baricitinib, er det ikke grunn til å tro at kostnadseffektiviteten på gruppenivå er vesentlig forskjellig mellom baricitinib og ritlecitinib, gitt samme prisnivå.
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Alvorlig alopecia areata	
Om sykdommen	Alopecia areata (AA) betyr flekkvis hårtap og er en kronisk, immunmediert, inflammatorisk sykdom som rammer hårsekker og som resulterer i plutselig hårtap. AA kan også ramme andre deler av kroppen slik som øyenbryn, øyevipper og skjegg. For noen kan hårtapet bli mer omfattende med tap av alt hår på hodet (alopecia totalis) eller alt hår på kroppen (alopecia universalis). <i>Alopeciaforeningen Norge har gitt brukerinnspill til metodevurderingen av baricitinib som gir innsikt i hvordan det er å leve med AA (Se Vedlegg 4: Brukerinnspill).</i>
Pasientgrunnlag i Norge	DMP legger til grunn at 500 pasienter med alopecia areata er aktuelle for behandling med JAK-hemmer.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det finnes i dag ingen god behandling for alopecia areata. Medisinske fageksperter angir at det som regel er potente topikale kortikosteroider eller lokal injeksjonsbehandling med triamcinolon (Kenacort-T) som er førstevalg i de tilfellene hvor man beslutter å behandle AA i norsk klinisk praksis. Kun hos noen få pasienter med utbredt eller langvarig hårtap forsøkes behandling med systemiske, immunmodulerende legemidler som prednisolon eller metotreksat.

Helseøkonomisk analyse

DMP har gjort en forenklet vurdering av baricitinib til behandling av alvorlig alopecia areata (AA) hos voksne, da DMP samtidig har utredet en tilsvarende metode: Ritlecitinib (Litfulo) til behandling av alvorlig alopecia areata hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre ([ID2023 028](#)).

DMP mente at den helseøkonomiske modellen for ritlecitinib var bedre egnet til å beregne kostnadseffektivitet av behandling av alopecia areata, da modellstrukturen var mer hensiktsmessig og ritlecitinib har en bredere indikasjon enn baricitinib. Inndelingen i helsestadier og definisjon av «respons» var i ritlecitinib-modellen basert på oppnådd gjenvekst av hår (kategorisert SALT-skår) som samsvarte med de rapporterte studieresultatene, mens helsestadier i baricitinib-modellen var basert på prosentvis gjenvekst av hår fra baseline, noe som ikke samsvarte med de rapporterte studieresultatene.

Effekten av baricitinib og ritlecitinib ved alopecia areata er undersøkt i henholdsvis BRAVE-studiene og ALLEGRO-studien. De medisinske fagekspertene mener BRAVE-studiene for baricitinib og ALLEGRO-studien for ritlecitinib er ganske like, og at studiene antyder at effekten for begge de nye AA-legemidlene kan være i samme område.

Basert på studieresultatene og innspill fra fagekspertene, vurderer DMP at, til tross for at det kan være individuelle forskjeller i behandlingsrespons mellom ritlecitinib og baricitinib, er det ikke grunn til å tro at kostnadseffektiviteten på gruppenivå er vesentlig forskjellig mellom baricitinib og ritlecitinib, gitt samme prisnivå.

Eventuelle effektforskjeller på hårvekst blir ubetydelige sammenlignet med usikkerheten når det gjelder nyttegevinsten (i QALY) av behandlingene. Det er svært usikkert hvor stor påvirkning hårveksten vil ha på livskvaliteten, siden det i BRAVE-studiene – i likhet med ALLEGRO-studien for ritlecitinib – ikke har vært målt nevneverdig bedring i livskvalitet for de pasientene som hadde gjenvekst av hår, sammenlignet med pasientene som ikke hadde gjenvekst.

I metodevurderingen av ritlecitinib har DMP estimert at merkostnad for ritlecitinib sammenliknet med BSC basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen trolig er et sted mellom 1,4 - 9,8 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), men estimatet er heftet med en stor grad av usikkerhet. Baricitinib har en noe lavere maksimal AUP, noe som vil gjøre at IKER med maksimalpris er noe lavere (1,2 – 8,0 millioner NOK/QALY).

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av baricitinib ble vurdert i en fase II/III- studie (BRAVE-AA1) og en fase III- studie (BRAVE-AA2). Fase III-delen av BRAVE AA1-studien og fase III BRAVE AA2-studien var randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, 36 ukers studier med forlengelsesfaser på opptil 200 uker. Studien inkluderte menn fra 18 til ≤ 60 år og kvinner fra 18 til ≤ 70 år med SALT-skår ≥ 50 .

Det primære effektendepunktet var andel pasienter som oppnådde SALT-skår ≤ 20 ved uke 36 (≤ 20 % hårtap eller ≥ 80 % dekningsgrad av hår på hodet).

I begge BRAVE studiene oppnådde en signifikant større andel av pasientene randomisert til baricitinib 4 mg én gang daglig SALT-skår ≤ 20 ved uke 36 sammenlignet med placebo, med en forskjell fra uke 8 i

BRAVE-AA1 og uke 12 i BRAVE-AA2. Estimert andel pasienter med SALT skår ≤ 20 ved uke 36 var 38,8 % med baricitinib 4 mg og 6,2 % med placebo i BRAVE-AA1, og tilsvarende 35,9 % og 3,3 % i BRAVE-AA2 (10). I BRAVE-AA1 var forskjellen mellom 4 mg baricitinib og placebo 32,6 prosentpoeng (95 % konfidensintervall (KI), 25,6 til 39,5). I BRAVE-AA2 var de tilsvarende verdiene 32,6 prosentpoeng (95 % KI, 25,6 til 39,6) og 16,1 prosentpoeng (95 % KI, 9,1 til 23,2) (se kapittel 1.1).

DMP mener at nyttegevinsten av baricitinib vil være sammenlignbar med det som ble estimert for ritlecitinib for tilsvarende indikasjon, dvs. en nyttegevinst på mellom 0,05 - 0,37 flere gode leveår (QALY).

De vanligste rapporterte bivirkningene for baricitinib er økt LDL-kolesterol (26 %), øvre luftveisinfeksjoner (16,9 %), hodepine (5,2 %), herpes simplex (3,2 %), og urinveisinfeksjon (2,9 %) (7).

Baricitinib hemmer JAK1 og JAK2. EMA har utarbeidet anbefalinger for bruk av JAK-hemmere (abrocitinib, filgotinib, baricitinib, upadacitinib, tofacitinib). Ifølge disse anbefalingene anses økt forekomst av kreft, kardiovaskulære hendelser, infeksjoner, venøs tromboembolisme (VTE) og død som klasseeffekter av JAK-hemmere. De medisinske fagekspertene mener det blir viktig å vurdere hver pasients individuelle risikofaktorer og behov før man tar beslutning om behandling med baricitinib av alvorlig AA.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for et års behandling med baricitinib er om lag 139 400 NOK, basert på maksimal AUP med mva.

DMP vurderer at, til tross for at det kan være individuelle forskjeller i behandlingsrespons mellom ritlecitinib og baricitinib, er det ikke grunn til å tro at kostnadseffektiviteten på gruppenivå er vesentlig forskjellig mellom baricitinib og ritlecitinib, gitt samme prisnivå.

DMP har estimert at merkostnad for baricitinib sammenliknet med BSC basert på maksimal AUP uten mva. er:

1,2 – 8,0 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. I metodevurderingen av ritlecitinib har DMP beregnet at alvorlig alopecia areata for voksne og barn fra og med 12 år behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 0,2 – 4,6 QALY. Siden baricitinib kun er indisert for voksne, vil beregnet alvorlighet for pasienter aktuelle for baricitinib være noe lavere enn dette.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk baricitinib ved behandling av alopecia areata vil være om lag 37 millioner NOK per år i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 500 pasienter vil behandles med baricitinib i det femte budsjettåret. DMP har lagt til grunn de samme forutsetningene som i budsjettberegningene for ritlecitinib, men har brukt maksimal AUP med mva. for baricitinib. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. BRAVE-studiene viser at baricitinib har effekt på hårvekst, men det er usikkert hvor stor påvirkning hårveksten vil ha på livskvaliteten. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

Dersom JAK-hemmere innføres til behandling av alvorlig AA, angir de medisinske fagekspertene at det vil være hensiktsmessig og mulig å definere start- og stoppkriterier for bruk i klinisk praksis. Slike kriterier må i så fall forankres i fagmiljøet.

Innholdsfortegnelse

Metode	2
Sykdom	3
Helseøkonomisk analyse	4
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	4
INNHALDSFORTEGNELSE	7
1 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	10
1.1 Effekt	12
1.2 Livskvalitet	12
1.3 Sikkerhet	13
1.4 Relativ effekt baricitinib vs. ritlecitinib	13
2 LEGEMIDDELKOSTNADER	15
2.1 Budsjettkonsekvenser	15
REFERANSER	16
PASIENTKARAKTERISTIKA ALLEGRO.....	18
VEDLEGG 2: BRAVE- STUDIEDESIGN.....	19
VEDLEGG 3: PRIS-IKER GITT ANALYSER FRA ID2023_028	20
VEDLEGG 4: BRUKERINNSPILL	21
VEDLEGG 5: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	27

Logg

[tekst i klammer] er kolonnenavn i JARVIS

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	19-05-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	13-12-2021
Dokumentasjon mottatt hos DMP	15-05-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	05-10-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	22-09-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	10-11-2023
Rapport ferdigstilt	18-09-2024
Total tid hos DMP ¹	492 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	8 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	484 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	130 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Bronislava Bánová	Helse Bergen
Inger Marie Skoie	Helse Stavanger
Maria Ulvestad	Helse Sør-Øst
Jan Cezary Sitek	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. 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
Heidi Werner Holter	Saksutreder	Seniorrådgiver
Malene Nerland	Saksutreder	Seniorrådgiver
Håvard Haugnes	Saksveileder	Rådgiver
Ida Jonson	Saksveileder	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

1 Klinisk evidensgrunnlag

EMA har vurdert at baricitinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for behandling av alvorlig AA hos voksne.

Hovedstudiene som ligger til grunn for EMA sin vurdering er studiene BRAVE-AA1 og BRAVE-AA2. Oversikt over studiene og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 1: Oversikt over hovedstudiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, oppsummert fra innsendt dokumentasjon, preparatomtalen og EMAs vurderingsrapport

BRAVE-AA1 (Pivotal studie)	
Studie ID	NCT03570749 (8)
Design	Randomisert, placebokontrollert, dobbelblindet fase 2-3 studie Det er kun pasienter fra fase 3-delen av studien som er inkludert i effektanalyser og som omtales videre
Studielokasjon	Global studie
Populasjon	Viktige inklusjonskriterier: Menn fra 18 til ≤ 60 år og kvinner fra 18 til ≤ 70 år SALT-skår ≥ 50 Nåværende AA-episode skal ha hatt en varighet på ≤ 8 år uten spontan forbedring i løpet av de siste 6 måneder. Viktige eksklusjonskriterier: Topikale glukokortikoider brukt på hodet eller øyenbryn innen 1 uke før randomisering Bruk av systemiske glukokortikoider eller lokal injeksjonsbehandling med glukokortikoider innen 8 uker før randomisering. Topikale eller orale JAK-hemmere, innen respektive 4 eller 8 uker, før randomisering
Intervensjon	N = 654 pasienter ble randomisert i forholdet 2:2:3 til placebo, baricitinib 2 mg eller baricitinib 4 mg (Se Appendiks 3 for figur av studiedesign) Intervensjonsgrupper: Baricitinib 2 mg 1 gang daglig i 36 uker (N = 184) Baricitinib 4 mg 1 gang daglig i 36 uker (N= 281)
Komparator	Placebo (N= 189) 1 gang daglig i 36 uker (placebokontrollert fase)
Primært endepunkt	Andel pasienter som oppnådde SALT-skår ≤ 20 ved uke 36 (≤ 20 % hårtap eller ≥ 80% dekningsgrad av hår på hodet)
Viktige sekundære endepunkter	Prosentvis endring i SALT skår fra baseline til uke 36 Andel pasienter med SALT skår ≤ 10 ved uke 36 Andel pasienter som oppnår SALT ₉₀ ved uke 36
Observasjonstid	Behandling i 36 uker. Langtids utvidelsesfase i ytterligere 68 uker. En oppdatering av effektdata for opp til 52 uker har blitt evaluert i forbindelse med godkjenning av markedsføringstillatelse.

Datakutt	02.02.2021
BRAVE-AA2 (Pivotal studie)	
Studie ID	NCT03899259 (9)
Design	Randomisert, placebo-kontrollert, dobbelblindet fase 3 studie
Studielokasjon	Global studie
Populasjon	Viktige inklusjonskriterier: Menn fra 18 til ≤ 60 år og Kvinner fra 18 til ≤ 70 år SALT-skår ≥ 50 Nåværende AA-episode skal ha hatt en varighet på ≤ 8 år uten spontan forbedring i løpet av de siste 6 måneder. Viktige eksklusjonskriterier: Topikale glukokortikoider brukt på hodet eller øyenbryn innen 1 uke før randomisering Bruk av systemiske glukokortikoider eller lokal injeksjonsbehandling med glukokortikoider innen 8 uker før randomisering. Topikale eller orale JAK-hemmere, innen respektive 4 eller 8 uker, før randomisering
Intervensjon	N = 546 pasienter ble randomisert i forholdet 2:2:3 til placebo, baricitinib 2 mg eller baricitinib 4 mg (Se Appendiks 3 for figur av studiedesign) Intervensjonsgrupper: Baricitinib 2 mg 1 gang daglig i 36 uker (N = 156) Baricitinib 4 mg 1 gang daglig i 36 uker (N= 234)
Komparator	Placebo (N=156) 1 gang daglig i 36 uker (placebokontrollert fase)
Primært endepunkt	Andel pasienter som oppnådde SALT-skår ≤ 20 ved uke 36 (≤ 20 % hårtap eller $\geq 80\%$ dekningsgrad av hår på hodet)
Viktige sekundære endepunkter	Prosentvis endring i SALT skår fra baseline til uke 36 Andel pasienter med SALT skår ≤ 10 ved uke 36 Andel pasienter med SALT₉₀
Observasjonstid	Behandling i 36 uker. Langtids utvidelsesfase i ytterligere 68 uker. En oppdatering av effektdata for opp til 52 uker har blitt evaluert i forbindelse med godkjenning av markedsføringstillatelse.
Datakutt	19.02.2021

1.1 Effekt

Det primære effektendepunktet var andel pasienter som oppnådde SALT-skår ≤ 20 ved uke 36 (≤ 20 % hårtap eller $\geq 80\%$ dekningsgrad av hår på hodet).

I begge BRAVE studiene oppnådde en signifikant større andel av pasientene randomisert til baricitinib 4 mg én gang daglig SALT-skår ≤ 20 ved uke 36 sammenlignet med placebo, med en forskjell fra uke 8 i BRAVE-AA1 og uke 12 i BRAVE-AA2. Estimert andel pasienter med SALT skår ≤ 20 ved uke 36 var 38,8 % med baricitinib 4 mg og 6,2 % med placebo i BRAVE-AA1, og tilsvarende 35,9 % og 3,3 % i BRAVE-AA2 (10). I BRAVE-AA1 var forskjellen mellom 4 mg baricitinib og placebo 32,6 prosentpoeng (95 % konfidensintervall (KI), 25,6 til 39,5). I BRAVE-AA2 var de tilsvarende verdiene 32,6 prosentpoeng (95 % KI, 25,6 til 39,6) og 16,1 prosentpoeng (95 % KI, 9,1 til 23,2). Effekteresultatene er oppsummert i figurene under.

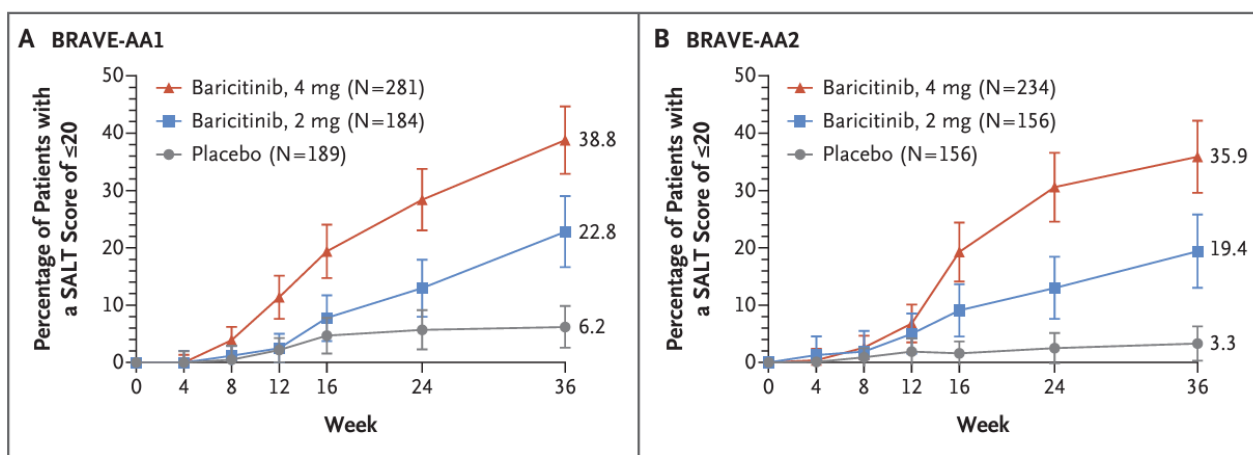


Figure 1. SALT Score of 20 or Less through Week 36.

A Severity of Alopecia Tool (SALT) score of 20 or less indicates scalp hair loss of 20% or less.²¹ In the BRAVE-AA1 trial (Panel A), the P value for 4-mg baricitinib as compared with placebo was less than 0.001 at weeks 16, 24, and 36, and the P value for 2-mg baricitinib as compared with placebo was 0.01 at week 24 and less than 0.001 at week 36. In the BRAVE-AA2 trial (Panel B), the P value for 4-mg baricitinib as compared with placebo was less than 0.001 at weeks 24 and 36, and the P value for 2-mg baricitinib as compared with placebo was less than 0.001 at week 36. The I bars represent 95% confidence intervals.

Figur 1 Effekt av baricitinib til og med uke 36 (10)

1.2 Livskvalitet

Det ble i BRAVE-AA1 og BRAVE-AA2 samlet inn livskvalitetsdata med blant annet EQ-5D-5L og HADS, som videre ble konvertert til EQ-5D-3L i henhold til DMPs gjeldende retningslinjer. Baseline livskvalitet i BRAVE-AA1 og BRAVE-AA2 var 0,892 med EQ-5D og 0,876 med HADS for pasienter med SALT 50 – 100. Det ble målt en bedring i livskvalitet på 0,014 med EQ-5D og 0,042 med HADS ved en SALT forbedring på 75 %, som gir en livskvalitet på hhv. 0,906 med EQ-5D og 0,918 med HADS. Livskvaliteten som er målt i BRAVE-studiene ligger i samme område som livskvaliteten som er målt i ALLEGRO-studiene for ritlecitinib, og viser små, ikke-signifikante forskjeller i livskvalitet mellom de pasientene som har hatt effekt av ritlecitinib/baricitinib og de pasientene som ikke har hatt effekt.

Nyttegevinsten av behandling i form av gode leveår er svært usikker, da pasienter i BRAVE hadde normal livskvalitet før behandling, og pasienter som fikk gjenvekst av hår viste beskjeden livskvalitetsgevinst. Dette kan ha flere årsaker, blant annet en «ceiling»-effekt, uegnede måleinstrument, og/eller eksklusjonskriterier i studiene. DMP mener at det til tross for at pasienter i ALLEGRO- og BRAVE- studiene

hadde normal livskvalitet, betyr ikke det at alopecia areata ikke påvirker pasienters livskvalitet, spesielt i begynnelsen av sykdomsforløpet. For en mer utdypende forklaring av nytteberegning og tilhørende usikkerhet, se metodevurderingrapporten for ritlecitinib ([ID2023-028](#)).

1.3 Sikkerhet

EMA har gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse vurdert at sikkerhetsprofilen til baricitinib er akseptabel sett opp mot forventet nytte. De vanligste rapporterte bivirkningene for baricitinib er økt LDL-kolesterol (26 %), øvre luftveisinfeksjoner (16,9 %), hodepine (5,2 %), herpes simplex (3,2 %), og urinveisinfeksjon (2,9 %) (7).

I en stor randomisert, aktiv-kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) hos RA-pasienter som er 50 år og eldre, med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en høyere frekvens av malignitet, alvorlige kardiovaskulære hendelser, venøs tromboembolisme og dødelighet (11).

De medisinske fagekspertene som DMP har konsultert mener det er viktig å merke seg at pasientpopulasjonen i tofacitinib studien ikke er sammenlignbar med pasientpopulasjonen med AA som vil få behandling med baricitinib, og at resultatene derfor ikke nødvendigvis er direkte overførbare. De medisinske fagekspertene mener det blir viktig å vurdere hver pasients individuelle risikofaktorer og behov før man tar beslutning om behandling av alvorlig AA med baricitinib.

EMA har utarbeidet anbefalinger for bruk av JAK-hemmere som benyttes i behandling av flere inflammatoriske sykdommer som leddgikt og hudsykdommer som atopisk eksem (12). Ifølge disse anbefalingene anses økt forekomst av kreft, kardiovaskulære hendelser, infeksjoner, venøs tromboembolisme (VTE) og død som klasseeffekter. Det angis at anbefalingene derfor er relevante for all bruk av JAK-hemmere ved inflammatoriske og dermatologiske sykdommer. Det anbefales at for følgende grupper bør JAK-hemmere kun brukes hvis det ikke er andre egnede behandlingsalternativer:

- Pasienter som er 65 år eller eldre
- Røykere eller tidligere langtidsrøykere
- Pasienter som har andre kardiovaskulære risikofaktorer
- Pasienter med risikofaktorer for å utvikle kreft.

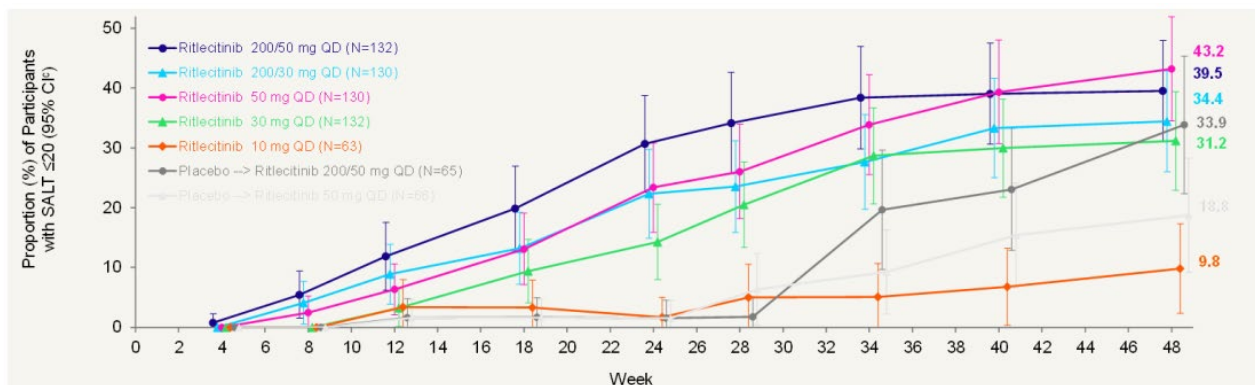
1.4 Relativ effekt baricitinib vs. ritlecitinib

De medisinske fagekspertene mener BRAVE-studiene for baricitinib og ALLEGRO-studiene for ritlecitinib er ganske like og at studiene antyder at effekten for begge de nye AA-legemidlene kan være i samme område.

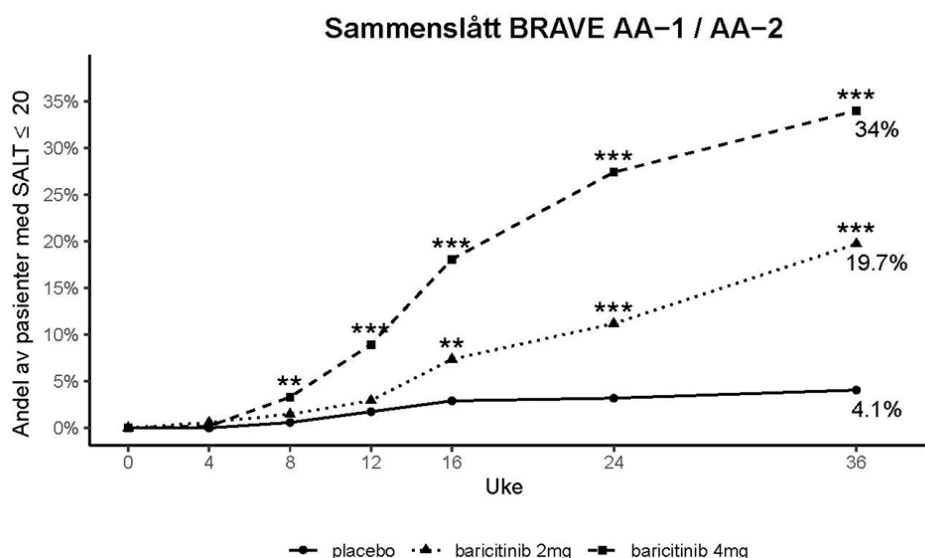
Studiepopulasjonene i BRAVE og ALLEGRO har sammenlignbar gjennomsnittlig SALT-skår ved baseline. I BRAVE hadde pasientene hatt sykdommen i snitt mellom 11,8 og 13,1 år avhengig av behandlingsarm, mens i ALLEGRO hadde pasientene hatt sykdommen i snitt noe kortere, mellom 8,7 og 11 år. Pasientene er også noe yngre i ALLEGRO. Håravfallet er ikke nødvendigvis permanent, og pasienter opplever sporadisk gjenvækst. I BRAVE hadde den pågående episoden med håravfall vart mellom 3,5 og 4,7 år avhengig av behandlingsarm, mens den pågående episoden i ALLEGRO hadde vart noe kortere, mellom 3,2 og 3,6 år. Andel pasienter med alopecia universalis (AU) eller alopecia totalis (AT) er også nokså sammenlignbar mellom studiene, med andeler på rundt 45% i begge studier. Det er også noe forskjell i placeborespons mellom studiene, med lavest placebo-respons i ALLEGRO. Basert på pasientkarakteristika for studiepopulasjonene kunne man forventet en høyere placeboeffekt i ALLEGRO enn i BRAVE, men det motsatte er tilfelle. Forskjellene mellom studiepopulasjonen medfører usikkerhet i en vurdering av relativ effekt.

De to studiene har tilsvarende design og endepunkt, men endepunktene er målt på forskjellig tidspunkt. ALLEGRO er placebo-kontrollert fram til uke 24, mens BRAVE er kontrollert fram til uke 36. Ingen av studiene hadde imidlertid nådd et respons-platå ved uke 24.

DMP har gjort en indirekte sammenligning av baricitinib 4 mg og ritlecitinib 50 mg, basert på de data som er tilgjengelig for oss. Vi har hentet responsratene og tilhørende konfidensintervall fra BRAVE AA1 og AA2 ved uke 24 ved hjelp av digitaliseringsverktøy. Tallene brukt for baricitinib blir dermed ikke helt nøyaktige. Vi har deretter samlet («poolet») resultater fra BRAVE studiene, og sammenlignet odds ratio (OR) for respons (SALT ≤ 20) mellom baricitinib 4 mg og placebo, med OR for respons mellom ritlecitinib 50 mg fra ALLEGRO, ved hjelp av en Bucher ITC. Vi finner en ikke-signifikant OR i favør ritlecitinib ($OR_{Rit \text{ vs } bar} = 2,16$), med et svært bredt konfidensintervall (95% CI: 0,46 – 10,16). Dette kan indikere at det ikke er signifikante effektforskjeller mellom de to behandlingene, med forbehold om at vi ikke har mulighet for å justere for eventuelle forskjeller mellom studiepopulasjoner eller effektforskjeller etter uke 24.



Figur 2 ALLEGRO 2b/3 SALT skår 20 opp til uke 48 (innsendt dokumentasjon fra Pfizer)



Figur 3 Andel pasienter med SALT ≤ 20 sammenslått for BRAVE-AA1 og BRAVE-AA2 (Kilde: SmpC (7))

Baricitinib og ritlecitinib er ulike JAK-hemmere, og har dermed litt ulik virkningsmekanisme. Baricitinib er en JAK1/JAK2-hemmer og ritlecitinib er en JAK3-hemmer. Ifølge de medisinske fagekspertene har man erfart for andre indikasjoner at ulike JAK-hemmere kan være noe forskjellige med hensyn på effekt og

sikkerhetsprofil. En annen viktig forskjell er at baricitinib har fått godkjenning for bruk hos voksne, og ritlecitinib har fått godkjenning for bruk hos både voksne og barn over 12 år. Selv om begge legemidlene kan anses som likeverdige i mange kliniske sammenhenger, kan legens valg avhenge av pasientens spesifikke behov og aldersgruppe, samt eventuelle individuelle faktorer som må vurderes ved medikamentell behandling. De medisinske fagekspertene antar at pris vil kunne bli førende for hvilken JAK-hemmer som velges.

DMP vurderer at det ikke er grunn til å tro at nytten (målt i QALY) av behandling med baricitinib i et livstidsperspektiv vil være vesentlig forskjellig fra nytten beregnet for ritlecitinib på gruppenivå. Eventuelle effektforskjeller på hårvekst blir ubetydelige sammenlignet med usikkerheten tilknyttet nyttegevinsten (i QALY) av behandlingene. Det er svært usikkert hvor stor påvirkning hårveksten vil ha på livskvaliteten, siden det i BRAVE-studiene – i likhet med ALLEGRO-studien for ritlecitinib – ikke har vært målt nevneverdig bedring i livskvalitet for de pasientene som hadde gjenvekst av hår sammenlignet med pasientene som ikke hadde gjenvekst.

2 Legemiddelkostnader

Baricitinib 4 mg tas daglig. Kostnaden (AUP inkludert mva) er 10 685,60 for markedsført pakning på 28 tabletter: Dette tilsvarer en daglig kostnad på 381,63 kroner og en årlig kostnad på 139 389,84 kroner per pasient.

Tabell 2. Legemiddelkostnader per pasient

Produkt	Dose	Pakning tablett	Tab./dag	Kostnad/pakke (AUP m/mva)	Kostnad/dag	Kostnad/år
Baricitinib	4 mg	28	1	10 685,60	381,63	139 389,84
Ritlecitinib	50 mg	30	1	13 886,80	462,89	169 071,79

2.1 Budsjettkonsekvenser

Det er lagt til grunn at 500 pasienter vil behandles med baricitinib i det femte budsjettåret. DMP har lagt til grunn de samme forutsetningene som i budsjettberegningene for ritlecitinib, men har brukt maksimal AUP med mva. for baricitinib. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Baricitinib innføres	6 411 360	12 655 511	20 101 974	28 252 155	37 329 380
Baricitinib innføres ikke	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	6 411 360	12 655 511	20 101 974	28 252 155	37 329 380

Referanser

1. TLV. Olumiant (baricitinib)-Underlag for beslut om subvention 15.06.2023 [Available from: https://www.tlv.se/download/18.78429632188b9d4be034da4c/1695819702849/bes230615_olumiant_underlag.pdf].
2. Norge A. Mestring av alopecia [Available from: <https://www alopecia.no/alopecia-areata/mestring-av-alopecia>].
3. (NEL) NEL. Alopesi, flekkvis Sist oppdatert 02.03.2023 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/haravfall/alopesi-flekkvis>].
4. leksikon Sm. alopecia areata Oppdatert 14.06.2023 [Available from: https://sml.snl.no/alopecia_areata].
5. EMA. Preparatomtale (SmPC) Litfulo (ritlecitinib) Hentet 16.01.2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/litfulo-epar-product-information_no.pdf].
6. (EMA) EMA. EPAR Assessment report Litfulo ritlecitinib 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/litfulo-epar-public-assessment-report_en.pdf].
7. EMA. Preparatomtale (SmPC) Olumiant (baricitinib) [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_no.pdf].
8. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Operationally Seamless, Adaptive Phase 2/3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients With Severe or Very Severe Alopecia Areata [Internet]. 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03570749>.
9. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients With Severe or Very Severe Alopecia Areata [Internet]. 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03899259>.
10. King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. New England Journal of Medicine. 2022;386(18):1687-99.
11. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. New England Journal of Medicine. 2022;386(4):316-26.
12. Oppdaterte anbefalinger for bruk av JAK-hemmerne Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq og Xeljanz på grunn av alvorlige bivirkninger: Direktoratet for medisinske produkter; Oppdatert 28.07.2023 [Available from: <https://www.dmp.no/nyheter/oppdaterte-anbefalinger-for-bruk-av-jak-hemmerne-cibingo-jyseleca-olumiant-rinvoq-og-xeljanz-pa-grunn-av-alvorlige-bivirkninger>].
13. Metodevurdering av Ritlecitinib (Litfulo) ID2023_028 publisert på www.nyemetoder.no

Vedlegg 1: Pasientkarakteristika BRAVE AA1 og AA2

Characteristic	BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
	Placebo (N=189)	Baricitinib, 2 mg (N=184)	Baricitinib, 4 mg (N=281)	Placebo (N=156)	Baricitinib, 2 mg (N=156)	Baricitinib, 4 mg (N=234)
Age — yr	37.4±12.9	38.0±12.8	36.3±13.3	37.1±12.4	39.0±13.0	38.0±12.7
Female sex — no. (%)	109 (57.7)	109 (59.2)	165 (58.7)	98 (62.8)	103 (66.0)	144 (61.5)
Race or ethnic group — no./total no. (%) [†]						
White	83/188 (44.1)	93/183 (50.8)	123/280 (43.9)	85/156 (54.5)	92/156 (59.0)	144/234 (61.5)
Asian	78/188 (41.5)	76/183 (41.5)	114/280 (40.7)	51/156 (32.7)	49/156 (31.4)	67/234 (28.6)
Black	17/188 (9.0)	7/183 (3.8)	28/280 (10.0)	16/156 (10.3)	12/156 (7.7)	18/234 (7.7)
Other	10/188 (5.3)	7/183 (3.8)	15/280 (5.4)	4/156 (2.6)	3/156 (1.9)	5/234 (2.1)
Geographic region — no. (%) [‡]						
North America	103 (54.5)	102 (55.4)	153 (54.4)	54 (34.6)	54 (34.6)	82 (35.0)
Asia	70 (37.0)	70 (38.0)	107 (38.1)	42 (26.9)	42 (26.9)	63 (26.9)
Rest of the world	16 (8.5)	12 (6.5)	21 (7.5)	60 (38.5)	60 (38.5)	89 (38.0)
Time since onset of alopecia areata — yr	12.6±11.2	12.1±9.8	11.8±11.1	11.8±10.2	13.1±11.8	11.9±11.1
Duration of current episode of alopecia areata						
Mean — yr	3.5±3.7	3.9±4.7	3.5±3.4	4.7±5.5	4.4±6.1	3.9±3.4
Distribution — no. (%)						
<4 yr	134 (70.9)	127 (69.0)	189 (67.3)	94 (60.3)	103 (66.0)	140 (59.8)
≥4 yr	55 (29.1)	57 (31.0)	92 (32.7)	62 (39.7)	53 (34.0)	94 (40.2)
Alopecia universalis — no. (%) [§]	74 (39.2)	83 (45.1)	127 (45.2)	66 (42.3)	70 (44.9)	111 (47.4)
Atopic background — no. (%) [¶]	73 (38.6)	67 (36.4)	97 (34.5)	67 (42.9)	63 (40.4)	87 (37.2)
SALT score	84.7±17.8	86.8±18.0	85.3±18.2	85±17.8	85.6±18.1	84.8±18.1
Very severe alopecia areata — no./total no. (%) ^{**}	97/189 (51.3)	107/184 (58.2)	148/281 (52.7)	81/155 (52.3)	86/156 (55.1)	119/234 (50.9)
ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss score of 2 or 3 — no./total no. (%) ^{††}	124/187 (66.3)	136/184 (73.9)	188/278 (67.6)	112/153 (73.2)	104/156 (66.7)	161/233 (69.1)
ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss score of 2 or 3 — no./total no. (%) ^{††}	96/187 (51.3)	111/184 (60.3)	167/278 (60.1)	90/153 (58.8)	89/156 (57.1)	140/233 (60.1)
Scalp Hair Assessment PRO score of 3 or 4 — no./total no. (%) ^{‡‡}	181/189 (95.8)	175/184 (95.1)	275/280 (98.2)	151/156 (96.8)	149/156 (95.5)	215/234 (91.9)
PRO Measure for Eyebrows score of 2 or 3 — no./total no. (%) ^{††}	130/188 (69.1)	141/184 (76.6)	184/279 (65.9)	107/154 (69.5)	108/156 (69.2)	165/234 (70.5)
PRO Measure for Eyelashes score of 2 or 3 — no./total no. (%) ^{††}	100/188 (53.2)	112/184 (60.9)	161/279 (57.7)	89/154 (57.8)	90/156 (57.7)	133/234 (56.8)
HADS-A ^{§§}	6.7±3.9	6.2±3.7	6.1±3.8	5.9±4.0	6.2±3.9	6.4±3.6
HADS-D ^{§§}	4.0±3.2	4.2±3.7	4.0±3.4	3.7±3.5	3.8±3.3	3.8±3.5

* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding.

[†] Information about race or ethnic group was provided by the investigator as reported by the patient. Other includes American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, or multiple races or ethnic groups.

[‡] Geographic regions for BRAVE-AA1 include Asia (South Korea) and rest of the world (Mexico) and for BRAVE-AA2 include Asia (South Korea, Japan, Taiwan, and China) and rest of the world (Israel, Australia, Brazil, and Argentina). North America in both trials includes the United States.

[§] Alopecia universalis was assessed by the investigator.

[¶] Atopic background was defined as medical history or current atopic dermatitis, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, or allergic asthma.

^{||} Scores on the Severity of Alopecia Tool (SALT) range from 0 to 100, with 0 representing no scalp hair loss and 100 complete scalp hair loss.

^{**} Very severe alopecia areata was defined as a SALT score of 95 to 100.

^{††} Clinician-Reported Outcome (ClinRO) and Patient-Reported Outcome (PRO) scores of 2 indicate significant gaps in eyebrows or eyelashes, and scores of 3 indicate no notable eyebrows or eyelashes.

^{‡‡} A score of 3 indicates 50 to 94% of scalp is missing hair, and a score of 4 indicates 95 to 100% of scalp is missing hair.

^{§§} Values for the Hospital Anxiety and Depression Scale—Anxiety Total Score (HADS-A) and Hospital Anxiety and Depression Scale—Depression Total Score (HADS-D) range from 0 to 21, with higher scores indicating greater anxiety or depression.

Pasientkarakteristika ALLEGRO

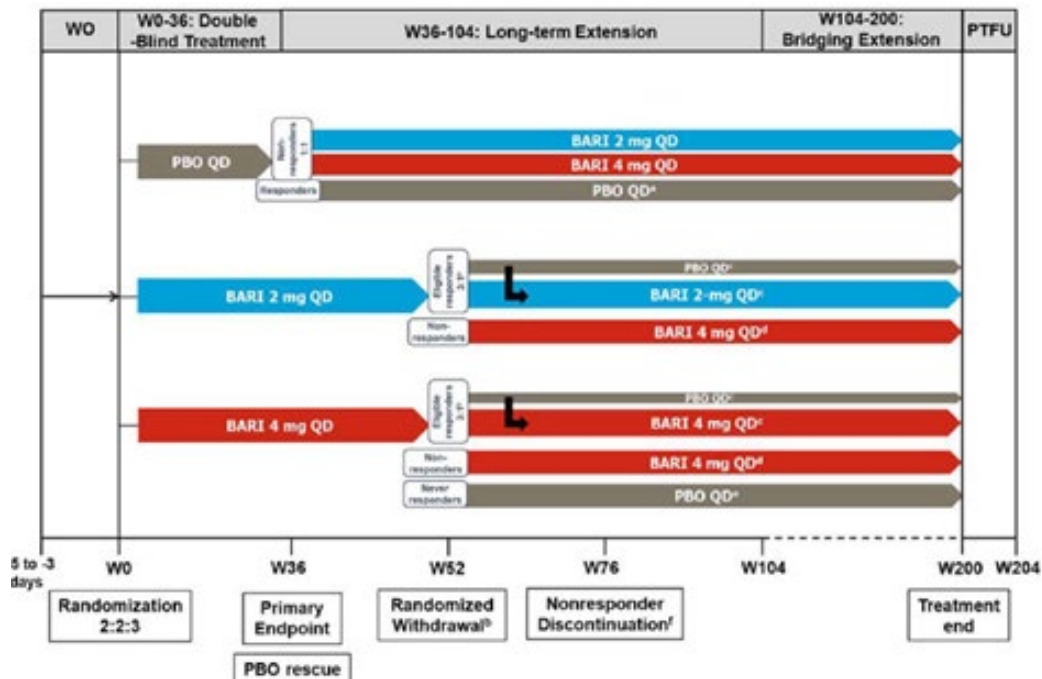
	Placebo* (n=131)	10 mg ritlecitinib (n=63)	30 mg ritlecitinib (n=132)	50 mg ritlecitinib (n=130)	200 mg then 30 mg ritlecitinib (n=130)	200 mg then 50 mg ritlecitinib (n=132)
Age, years						
Mean (SD)	34.0 (15.0)	34.3 (13.9)	33.7 (14.8)	32.4 (13.4)	33.7 (13.8)	34.5 (15.0)
Median (IQR; range)	32.0 (22.0–44.0; 12.0–73.0)	34.0 (21.0–48.0; 13.0–58.0)	32.5 (21.0–41.0; 12.0–73.0)	30.0 (22.0–42.0; 13.0–70.0)	31.5 (21.0–44.0; 12.0–65.0)	34.0 (22.0–46.5; 12.0–71.0)
Adolescents (12–17 years)	19 (15%)	9 (14%)	20 (15%)	18 (14%)	19 (15%)	20 (15%)
Adults (≥18 years)	112 (86%)	54 (86%)	112 (85%)	112 (86%)	111 (85%)	112 (85%)
Sex						
Female	86 (66%)	43 (68%)	80 (61%)	71 (55%)	85 (65%)	81 (61%)
Male	45 (43%)	20 (32%)	52 (39%)	59 (45%)	45 (35%)	51 (39%)
Race						
White	94 (72%)	42 (67%)	91 (69%)	79 (61%)	90 (69%)	92 (70%)
Black or African American	4 (3%)	2 (3%)	3 (2%)	5 (4%)	7 (5%)	6 (5%)
Asian	31 (24%)	17 (27%)	34 (26%)	43 (33%)	28 (22%)	33 (25%)
Other†	2 (2%)	1 (2%)	4 (3%)	1 (1%)	4 (3%)	0
Not reported	0	1 (2%)	0	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)
Patients with alopecia totalis or alopecia universalis‡	60 (46%)	29 (46%)	61 (46%)	60 (46%)	60 (46%)	60 (46%)
Alopecia totalis	24 (18%)	12 (19%)	26 (20%)	30 (23%)	34 (26%)	25 (19%)
Alopecia universalis	34 (26%)	13 (21%)	29 (22%)	24 (18%)	21 (16%)	26 (20%)
Not specified	2 (2%)	4 (6%)	6 (5%)	6 (5%)	5 (4%)	9 (7%)
Baseline SALT score						
50 to <75	14 (11%)	15 (24%)	27 (20%)	27 (21%)	22 (17%)	22 (17%)
75 to <100	57 (44%)	19 (30%)	44 (33%)	43 (33%)	48 (37%)	50 (38%)
100	60 (46%)	29 (46%)	61 (46%)	60 (46%)	60 (46%)	60 (46%)
All patients, mean (SD)	93.0 (11.5)	88.3 (16.9)	90.0 (15.1)	90.3 (14.7)	90.5 (14.3)	90.3 (15.1)
Non-alpecia totalis or alopecia universalis,‡ mean (SD)	87.0 (12.9)	78.3 (17.6)	81.5 (16.3)	82.0 (15.9)	82.4 (15.4)	82.2 (16.5)
Patients without normal eyebrow assessment score§	107 (82%)	52 (83%)	112 (85%)	106 (82%)	109 (84%)	110 (83%)
Patients without normal eyelash assessment score§	97 (74%)	45 (71%)	102 (77%)	95 (73%)	95 (73%)	102 (77%)
Disease duration since diagnosis, years						
Mean (SD)	11.0 (11.8)	10.8 (10.7)	8.8 (8.9)	8.7 (8.7)	11.6 (11.7)	9.9 (10.8)
Median (IQR; range)	7.4 (2.6–14.4; 0.1–58.2)	7.0 (3.1–17.2; 0.2–50.9)	5.8 (2.8–10.5; 0.0–53.4)	6.3 (2.6–10.9; 0.3–44.7)	7.3 (2.9–15.1; 0.0–57.1)	6.7 (2.5–11.3; 0.3–60.1)
Duration of current alopecia areata episode, years						
Mean (SD)	3.2 (2.7)	3.3 (2.7)	3.6 (2.8)	3.2 (2.7)	3.4 (2.9)	3.4 (2.9)
Median (IQR; range)	2.5 (1.1–4.9; 0.0–10.0)	2.2 (1.0–4.8; 0.3–9.7)	2.6 (1.1–5.5; 0.3–10.0)	2.2 (1.0–5.1; 0.2–9.9)	2.7 (1.1–5.1; 0.0–13.0)	2.3 (1.0–5.5; 0.0–10.0)

Data are n (%) unless otherwise specified. Full analysis set, n=718. SALT=Severity of Alopecia Tool. *Combined patients who received placebo for 24 weeks then switched to either ritlecitinib 50 mg or ritlecitinib 200 mg followed by 50 mg. †Includes self-reported American Indian or Alaska native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, or multiracial. ‡Patients in the alopecia totalis or alopecia universalis category had a SALT score of 100% at baseline (regardless of the category in the alopecia areata history case report form). §See appendix (p 17) for eyebrow assessment and eyelash assessment scales.

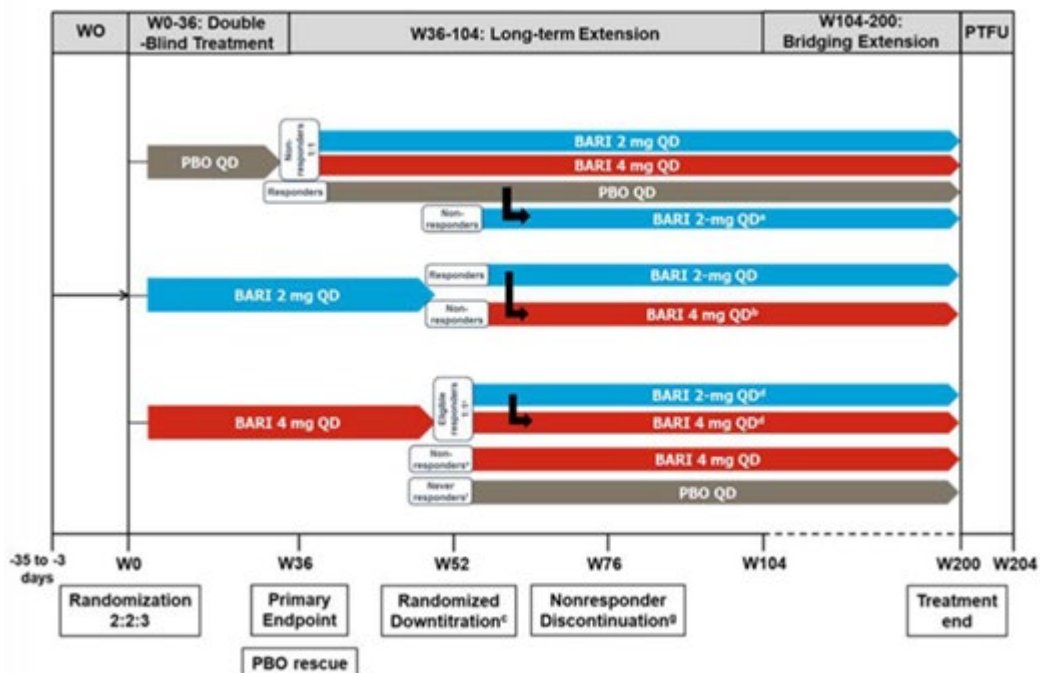
Table 1: Baseline demographic and disease characteristics

Vedlegg 2: BRAVE- studiedesign

Figur 4 BRAVE-AA1 studiedesign

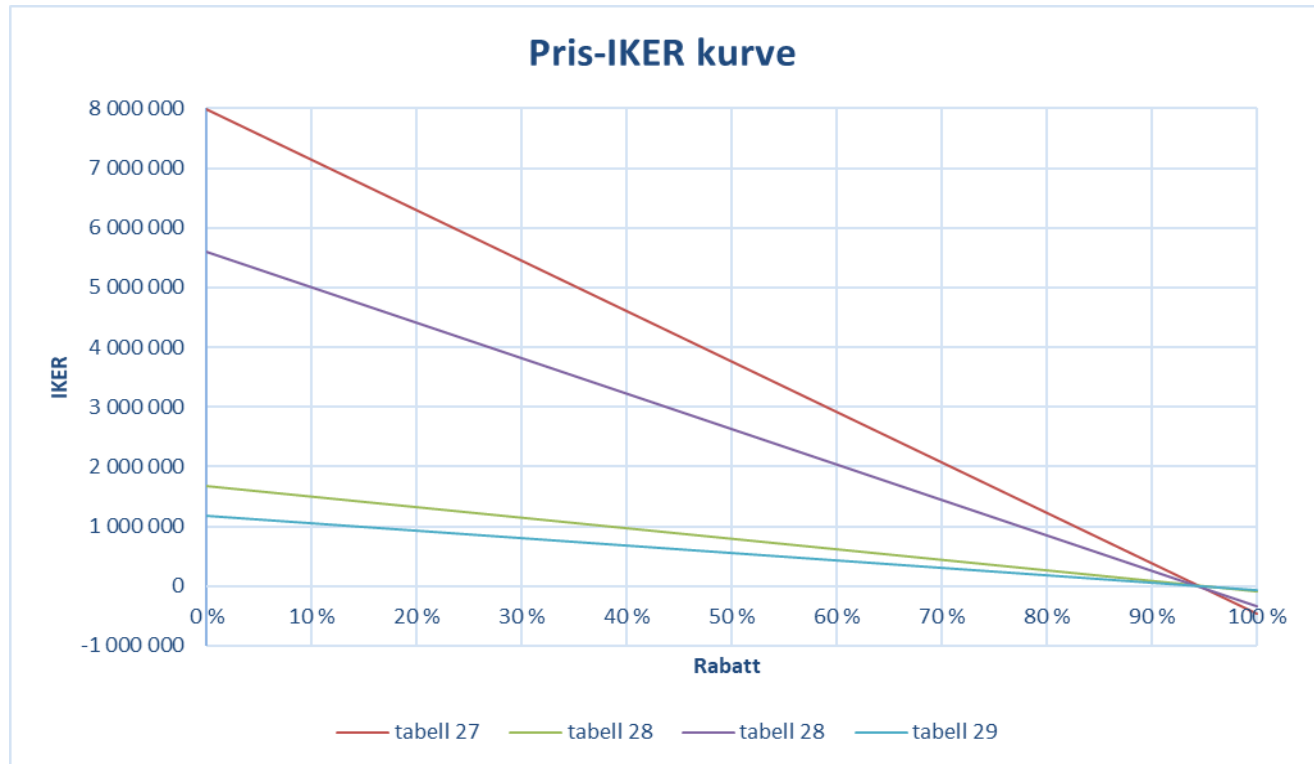


Figur 5 BRAVE-AA2 studiedesign



Vedlegg 3: Pris-IKER gitt analyser fra ID2023_028

Grafen under viser IKER beregnet på samme grunnlag som ble vist i metodevurderingsrapporten ID2023_028, gitt maksimalpris (0% rabatt) og rabatterte priser på baricitinib.



Tabell 27 er representativ for en pasientpopulasjon som ligner studiepopulasjonen i ALLEGRO, dvs. pasienter som har hatt alopecia areata i mange år og som ikke har alvorlig psykiatrisk sykdom og selvmordsrisiko.

Tabell 28 kan være mer representativ for kostnadseffektiviteten hos pasienter med alvorlig AA modellert fra sykdomsdebut, med og uten alvorlig angst og depresjon. Analysen tar til forskjell fra tabell 27 høyde for endring i livskvalitet som følge av en eventuell tilpasning til livet med AA. For analyser i Tabell 28 bruker vi nyttevekter som varierer over tid. Disse beskrives teoretisk i Figur 4 av rapporten ID2023_028. Pasienter starter med 0,65 eller 0,70 ved sykdomsdebut, og nærmer seg gradvis HSUV-verdiene brukt i analysen for Tabell 27:

- For den lilla linjen brukes 0,70 som utgangspunkt for SALT >20, og en «rask» tilpasning som tar omtrent 3 år.
- For den grønne linjen brukes 0,65 som utgangspunkt for SALT >20, og en «treg» tilpasning som tar omtrent 10 år.

Tabell 29 belyser hvordan analyseresultatene vil endres ved å legge til grunn samme kilde for livskvalitet som NICE legger til grunn (SALT $\geq$ 50: 0.77, SALT 21-49: 0.85, SALT $\leq$ 20: 0.89). Denne analysen antar at pasienter med vedvarende hårtap ikke tilpasser seg tilstanden, men har et konstant og livslangt nyttetap.

For nærmere beskrivelse av analysene, henviser vi til metodevurderingsrapporten for Ritlecitinib ID2023_028.

Vedlegg 4: Brukerinnspill

Brukerinnspill til metodevurdering Olumiant (baricitinib) for diagnosen alopecia areata

E-postadresse: distbylink@questback.com sine svar

Hvilket legemiddel og sykdom/diagnose gjelder innspillet?

Det gjelder Olumiant (baricitinib) for diagnosen alopecia areata (alvorlig).

Hvilke informasjonskilder er innspillet i dette skjemaet basert på?

Personlige erfaringer fra foreningens medlemmer

Hvordan har foreningen innhentet personlige erfaringer?

Spørreundersøkelse

Utdyp gjerne hvordan dere har innhentet erfaringene

Vi valgte å opprette en spørreundersøkelse som ble delt med foreningens voksne hovedmedlemmer både via e-post, sms og via foreningens private Facebookgruppe. Vi opplevde å få en enorm respons på undersøkelsen, hele 434 respondenter på under 2 uker.

Undersøkelsen ble sendt til 770 personer via e-post/sms. Spørsmålene besto av både avkrysningssvar som måtte besvares, og åpne spørsmål hvor medlemmene kunne dele erfaringer om de ønsket.

Skjemaet besto av 21 spørsmål, hvor 9 av disse var spørsmål som medlemmene kunne velge å utdype. Fordelingen av tidsperspektivet i antall år med alopecia hos respondentene var som følger - > 21 år = 34,6%, 11-20 år = 27,5%, 6-10 år = 19,6% og 0-5 år = 18,2%.

Som vi ser basert på dette, har hoveddelen av respondentene hatt tilstanden i minimum 6 år, som er indikasjonen dere nå vurderer som grunnlag for behandling med Olumiant og godkjenning av medikamentet på blå resept. Spørsmål som ble besvart skriftlig ble kategorisert for å danne et overblikk over gjentagende tema og problematikk, slik at svarene også kunne generaliseres. Dette vil gjengis i besvarelsene.

Hvordan påvirker sykdommen pasientens daglige liv?

Ved spørsmål om alopecia påvirket hverdagslivet til medlemmene besvarte 64,4% av respondentene at det «påvirket mye» og 28,2% at det «påvirket noe». 7,4% mente det «påvirket lite». Hovedsaklig mente de fleste at tilstanden påvirker hverdagen deres i større grad, og er hemmende. Den største påvirkningen er den psykiske påkjenningen medlemmene utsettes for. Mange gir tilbakemeldinger at de sliter så mye med det mentale at det påvirker hverdagslivet deres. Flere lever med depresjoner i ulik grad, og ulike former for angst. Tilstanden utløser en stressreaksjoner hos veldig mange, og gjør at flere har utviklet en unngåelsesatferd i det daglige, samt fysiske og sosiale aktiviteter. Dette er faktorer som dessverre også bidrar til at mange opplever sosial isolasjon for omverdenen, da ekstremt mange rapporterer om dårlig selvbilde/selvtillit, og ikke orker å møte andre mennesker da de føler skam eller ikke ønsker å bli dømt.

Den økte tidsbruken det går hver dag på å stelle seg, ved å klargjøre parykk/vipper/bryn, før de tørr å bevege seg ut av døren, oppleves svært frustrerende. Flere velger derfor å holde seg hjemme fordi de ikke orker dette, og ikke har mentalitet til å være ute i offentligheten uten «hår», og møte stirrende blikk/spørsmål om hvorfor de er «annerledes». Den sosiale isolasjonen hindrer mange i å delta på

aktiviteter med familie/venner (som de i utgangspunktet hadde ønsket), eller sosiale sammenkomster fordi mange opplyser at de ikke føler seg komfortable eller «pene» uten hår, eller med parykk.

Å mangle hodehår/vipper/bryn/kroppshår er sterkt koblet mot identiteten til medlemmene, de føler at en større del av identiteten deres forsvant med håret. «Et ansikt uten hår er som et tomt lerret som må males hver dag». Hårtapet oppleves som en stor «sorg» i den sammenheng, at de har mistet en del av seg selv. Hoveddelen av respondentene sier at de opplever hindring i fysisk aktivitet, flere har også drevet med fysisk aktivitet tidligere, men har måtte kutte det pga sin alopecia. De fleste ønsker ikke å vise seg uten parykk, og det gir store utfordringer for mange, parykken gir ubehag i form av varme/kløe/svette som samler seg og siler fra parykken.

Parykken kan ha dårlig grep på hodet og kan falle av, og det er problematisk for flere å føle at det er synlig at de har parykk. Det samme gjelder svømming/bading, medlemmer er bekymret for at håret faller av, og at bryn/vipper forsvinner, derfor unngås også dette. Det er stor inngripen på livskvaliteten å ikke kunne utføre fysiske aktiviteter som de ønsker, alopecia påvirker ikke kun det psykiske aspektet deres, men utgjør en stor utfordring for fysisk helse.

Dessverre er det også mange som oppgir at de er sykemeldte pga alopecia, og det går dermed også ut over arbeidslivet. Mange opplyser at de velger bort ulike yrker grunnet alopecia, basert på synlighet eller at det ikke er kompatibelt med parykkbruk. Det oppleves en frykt i arbeidssammenheng fordi de har yrker som gjør at de er utsatt for nærkontakt med andre, hvor parykken kan bli dratt av, eller at det er ubehagelig å bruke parykk pga hjelmbruk, operasjonshette osv. og det oppleves varmt, svett, kløende o.l.

Alopecia påvirker i stor grad økonomien hos mange, da de må velge å spare til parykk (protese) istedenfor andre nødvendigheter, eller må nøye seg med et rimelig alternativ som fører til ubehag og misnøye.

Alopecia påvirker også samliv/sekssualitet da flere sier de ikke er komfortable i egen kropp/ikke føler seg attraktive, det går utover samlivet hos de med partner, og påvirker å treffe noen dersom de er single.

Vær/vind byr på utfordringer, fordi parykken kan blåse av hodet, eller synliggjøre parykkbruk. På sommeren isolerer mange seg pga ubehag med parykk i varmen, og økt slitasje på parykk pga sol. Bading/svømmehall/trening gir også slitasje på parykk, og unngås da proteser er dyrt. Luer/sk...

Hvordan påvirker sykdommen dagliglivet til pårørende?

Vi spurte medlemmene om deres alopecia påvirket hverdagslivet til venner og familie, hvor 52,4% svarte «ja» på det. Det som var en gjennomgående problematikk for medlemmene som valgte å utdype dette var særlig at den sosiale isolasjonen ble et hovedproblem. Hvor de unngikk å delta på aktiviteter og opplevelser med familie og venner, fordi de følte en skam og en usikkerhet pga hårtapet. Det er en mental hindring hos flere, som igjen går hardt utover livskvaliteten, da familie og venner føler de «mister» den personen som går glipp av flere av livets større begivenheter. Særlig også i forhold til barn som opplever at foreldre ikke kan delta på deres aktiviteter og begivenheter. Flere uttrykte også at familien og venner rundt dem alltid bekymret seg for vedkommende sine fysiske plager, men også mentale helse, da flere med alopecia sliter med angst, depresjon og stress. Og dette opplevdes veldig tungt for de nære relasjonene som alltid tenkte på dette, samtidig som medlemmene selv gikk med en dårlig samvittighet ovenfor disse personene.

Det var også flere av medlemmene som opplyste at det gikk hardt utover barna deres, hvor de opplevde å bli mobbet og gjerne ekskludert grunnet foreldrenes sykdom, og at de alltid fikk mye spørsmål fra andre rundt tilstanden. Det var også flere barn, ifølge foreldre med alopecia, hvor barna var flau av forelderen som ikke hadde hår, eller følte det ubehagelig at forelderen ikke gikk med parykk, hvor medlemmene da følte en ekstra skam og «tvang» til å bruke parykk for å skjule tilstanden. Familieøkonomien ble også hardt rammet for flere, da utgifter til parykk/hårdeler og kosmetisk utstyr tar et stort innhugg i økonomien fordi stønaden til parykk er lav og ikke representativ i

sammenligning til den reelle kostnaden det faktisk innebærer. Dette bidro til at medlemmer blant annet måtte kutte familieferier til fordel for å spare til parykk.

Det ble også informert om at familiemedlemmer selv bekymret seg for arvelighet av sykdommen. Alopecia påvirket også samlivet/sekssualitet i flere tilfeller, da særlig hos kvinner, de hadde dårlig selvbilde, følte seg «maskuline» og lite attraktive uten hår. Men også nærkontakt med familie og venner ble ofte unngått grunnet større ubehag hos den alopeciarammede, noe som oppleves som trist for pårørende.

Det var også belastende for pårørende å se vedkommende prøve ulike behandlinger for hårtapet, uten suksess, og oppleve gang på gang skuffelsen når noe ikke hadde fungert. Gir sykdommen noen spesifikke plager som det er spesielt viktig å redusere eller ha kontroll med?

Vi spurte om de hadde spesifikke plager som var merkbare for livskvalitet/sosiale/fysiske aktiviteter. 81,5% av respondentene «ja» på dette. Det er uten tvil at alopecia gjør et stort inngrep på livskvaliteten basert på responsen. De fysiske plagene som er gjengående hos mange er at mangel på øyevipper/øyenbryn fører til tørre/irriterte/hovne/rennende øyne som er ekstra utsatt for infeksjoner, og det er ingen beskyttelse for å få «rusk»/svette inn på øyene. Flere merker at de blir veldig lys- og vindsensitive på øyene. Mangel på nesehår fører til oftere sår nese, som renner uten «forvarsel», det oppleves som skjemmende.

Mangelen på kroppshår og hodehår gjør at flere sliter med evnen til å regulere kroppstemperaturen optimalt. Flere opplever rødhet, kløe, sår og eksem i hodebunnen, særlig ifbm parykkbruk. Det rapporteres at parykkbruk også fører til mye hodepine/ubehag. Det er også tilbakemeldinger om skjøre/vonde negler som lett faller av.

Alopecia påvirker huden generelt hos mange, den blir mer sensitiv og tåler mindre av stoffer/materialer på huden, noe som tidvis er utfordrende ved parykkbruk, da det ikke er unormalt med reaksjon på materialer i parykker.

Den psykiske belastningen alopecia medfører, er utvilsomt ekstremt inngripende på hverdagslivet til hoveddelen av respondentene. Svært mange preges av sosial isolasjon, og føler en helomvending av livet etter diagnosen. De unngår aktiviteter de ellers har hatt stor glede/nytte av, og flere takker nei til sosiale arrangementer med jobb/familie/venner fordi det gir et stort ubehag – enten ved at de får mange blikk, medynk, kommentarer/spørsmål om hvorfor de ser ut som de gjør (mange antar de med alopecia har kreft), eller ved en enorm frykt for at parykken/hårerstatningen skal falle av eller visuelt «skrike» parykk.

Flere opplever også stigmatisering. Det rapporteres om en stor tidsbruk daglig på å fikse/stelle parykken, sminke øyenbryn/øyer og lime løsvipper for å i det hele tatt se «normal» ut før de orker å gå ut døren. Mange velger å la være å gå ut (ref. sosial isolasjon) pga dette. En stor andel av medlemmene sliter med depresjon og angst i ulik grad, som gjør at hverdagen generelt blir en utfordring for flere av dem. Mange har dårlig selvbilde/selvtillit, noe som er et hinder for å danne nye bekjentskaper/møte nye mennesker når de ser så «annerledes» ut.

Kvinner uten hår sier at de ofte føler seg «maskuline» og lite attraktive, mens menn derimot har følelsen av å være mer «feminine» dersom de mangler kroppsbehåring – dette er noe som preger både samliv, seksualitet samt «dating»livet til de som var single. "Hår er ikke bare hår", en vanlig kommentar de med alopecia får, hår er mye mer, håret er identiteten til en person, og det oppleves som sårende når mennesker og helsevesenet ikke anerkjenner dette.

Svært mange unngår/eller sier det er problematisk med fysisk aktivitet. Hovedgrunnen er at det er svært ubehagelig å være fysisk aktiv når en bruker parykk, det blir både varmt, kløende, parykken sklir og svetten siler fra under parykken. De fleste har heller ikke selvtillit nok til å gjøre slik uten parykk og unngår derfor dette. Det samme dilemmaet gjelder ved bading/svømming, det unngås

særlig i stor grad å gjøre denne aktiviteten fordi parykk, bryn/løsvipper/sminke faller av i vannet. Det er ikke ønskelig å gå uten noe for de fleste, det oppleves som fælt og skjemmende. Aktiviteter som innebærer vær/vind, er jo risikoen at parykken blåser av hodet, eller synliggjør at vedkommende bruker parykk, og derfor er dette et stort problem fremkommer det i undersøkelsen. Så med andre ord er det fysiske og mentale ubehaget ved disse aktivitetene en faktor som gjør at de fleste unngår dette, og det kobles direkte mot en fysiske dårligere helse, så fremt som den psykiske.

Hvilken (klinisk) nytte opplever dere at dagens behandling har?

Per i dag finnes det ingen effektiv behandling for alvorlig alopecia, noe som gjør det desto viktigere for denne pasientgruppen å få gjennomslag for JAK-hemmere på blå resept (i dette tilfellet, Olumiant).

Men 47,8% hadde likevel testet de behandlingsalternativene som eksisterer for mildere former av alopecia areata. De mest utprøvde formene for behandling var kortisonbehandling (i form av krem/salve (dermovat) eller injeksjon (kenacort) som lokalbehandling, eller tablettkur (prednisolon, dexamethasone)). Flere hadde også forsøkt lysbehandling, uten å oppnå effekt. Immundempende behandling (methotrexate) hadde også flere benyttet seg av. Liniment (minoxidil eller dermovat) var det også flere som hadde testet ut. Difencypron var det også noen medlemmer som rapporterte å ha testet ut. Det var også noen tilbakemeldinger hvor de hadde forsøkt laserbehandling for hårtapet. Et fåtall hadde også testet ut behandling med PRP (plateberiket plasma).

Det var også flere av medlemmene som hadde forsøkt ulike behandlingsmetoder. 95,2% rapporterte at de ikke oppnådde ønsket effekt av behandlingen de har benyttet seg av. Foruten om medisinsk behandling hadde flere også forsøkt homeopati, akupunktur, dietter, naturmedisiner og ulike hårremedier uten hell.

Hvilke bivirkninger opplever dere at dagens behandling har?

Av behandlingene nevnt ovenfor er rapporterte bivirkninger: Kortisoninjeksjoner = smertefullt, uthuler i hodebunn, kvalme, sår i hodebunn, kløe, svie Kortisonkrem/salve/tabletter = Hudproblemer, acne, tørr hud, ømfintlig hud, tynn/skjør hud, svie i hud, byller, leddproblemer/benskjørhet, månefjes, diabetes, hjerteproblematikk, vektøkning, kroppslig uro, menstruasjonsforstyrrelser, søvnforstyrrelser, smerter, måneansikt, tretthet, svimmelhet, eksem og infeksjoner Liniment = uren, øm hud, hudirritasjon og hodepine Cellegift = kvalme, smerter, vektøkning Immundempende medisiner: nyreproblemer, måneansikt, fryser, sultfølelse og vektøkning

Hvilke praktiske fordeler har dagens behandling?

Igjen, så eksisterer det ingen effektiv behandling av alvorlig alopecia per i dag. 96,5% svarte at de ikke var fornøyd med dagens behandlingstilbud for alopecia.

Hvilke praktiske ulemper har dagens behandling?

Gjengående svar når det kommer til utprøvde behandlinger medlemmer har testet, var; - Dyre utgifter for behandling - Dersom noen opplevde noe gjenvekst av hår, forsvant dette så fort de avsluttet behandlingen, eller at det ikke fungerte på lang sikt - Smertefullt - Lang reisevei - Tidkrevende ved smøring av kremer/salve, de er også klissete - Det finnes ingen behandling å teste på øyenbryn/vipper Men på generell basis er det ingen behandling som er tilgjengelig/vellykket for de med alvorlig AA.

Hvilke forventninger har dere til det nye legemiddelet?

Vi spurte medlemmene om de ville vært interessert i å prøve behandling med Olumiant, og her svarte 82% «ja». Vi ga også medlemmene muligheten til å utdype sine forventninger til Olumiant, hvor responsen ble som følger: - Av de 272 medlemmene som valgte å utdype dette svarte så å si alle at gjenvekst av hår så klart er den forventningen de har til medikamentet, noe som er en forventet tilbakemelding. Det er viktig å nevne at selv om mange rapporterte ønske om full gjenvekst av hår, var det også svært mange som ønsket at øyenbryn og vipper i det minste kunne komme tilbake. - Det var også et ønske om at medikamentet kan bremse og/eller stoppe selve hårtapet slik at det ikke progresserer. - Et viktig punkt som også blir rapportert er at det endelig bør finnes en mulighet for behandling for de med alvorlig AA som de kan prøve ut dersom de ønsker. «Vi fortjener å få en

medisin som kan gjøre hverdagen lettere». - At behandlingen ikke er smertefull (slik som dagens alternative behandling med injeksjoner eksempelvis). - At det er enkelt å utføre (man kan bare ta en tablett), istedenfor å bruke reisetid til sykehus/lege for behandling eller bruke tid på å smøre kremer/salver. - Flere håper Olumiant kan bidra til at de kan slutte å bruke parykk. - Flere nevner også at de har et stort håp om at medikamentet kan gi en bedre psykisk helse og økt livskvalitet igjen. - Mange er såpass preget av tilstanden og har en såpass redusert livskvalitet i dag, at de er villige til å godta andre bivirkninger for muligheten til gjenvekst av hår.

Har foreningen kontakt med brukere som har personlig erfaring med det nye legemidlet, for eksempel gjennom kliniske studier?

Ja

Hvilken (klinisk) nytte opplever dere at det nye legemidlet har?

Foreløpig er det ikke svært mange som har hatt mulighet til å teste det ut, mest grunnet den høye kostnaden på legemiddelet, men også fordi det har vært vanskelig å få utskrevet medikamentet hos lege/spesialist. Det var foreløpig kun 3,2% som svarte «ja» på at de hadde testet Olumiant som behandling per nå. Det de kunne rapportere så langt i prosessen var at de fleste hadde oppnådd noe resultat i forbindelse med Olumiant. 46,7% rapporterte om «full tilbakevekst av hår», 26,7% hadde «mye tilbakevekst av hår» og 6,7% hadde «noe tilbakevekst av hår». Det var altså en liten andel som ikke hadde oppnådd effekt enda, men tidsbruk i behandling på legemiddelet er også relevant med tanke på dette.

Hvilke bivirkninger mener dere det nye legemidlet har?

Hoveddelen av respondentene rapporterte så langt ingen bivirkninger. Det som ble rapportert var; - Nedsatt immunforsvar som ga betennelsestilstander - Forhøyet kolesterol - Hårrotbetennelse - Vektoppgang - Litt sensitiv mage

Hvilke praktiske fordeler har det nye legemidlet?

Praktiske fordeler er at legemiddelet er veldig enkelt å bruke (kun ta en pille), folk slipper reisevei for behandling, og det går tilnærmet ingen tidsbruk på det. 43,5% av de som har testet Olumiant kunne allerede meddele at de kunne slutte å bruke parykk/hårdel. Ved å få tilbake håret muliggjør det også at flere kan komme seg ut av sykemeldinger, og få deltatt aktivt i arbeidslivet igjen. Livskvaliteten til de med alopecia vil bli mye bedre, og de kan få deltatt på aktiviteter igjen på lik linje med alle andre. Forskning støtter at man ofte kan finne angst og depresjon hos alopeciarammede, ved å få muligheten til en behandling som kan gi gjenvekst av hår, vil også sannsynligheten for at disse lidelsene reduseres, og de med alopecia kan bli delaktige i eget hverdagsliv igjen, istedenfor et liv i sosial isolasjon.

Det bør være nødvendig å "måtte" leve med å være avhengig av en protese, løsvipper, sminke eller kosmetiske løsninger for å kunne føle seg mer eller mindre "normal", dersom det faktisk eksisterer et legemiddel på markedet som kan motvirke og fungere som en behandling mot dette.

Det er også essensielt å kunne få dekket legemiddelet på blå resept, da andelen pasienter med alvorlig alopecia som nå er aktuell for vurdering av dette medikamentet ikke vil føre til en større påvirkning av statsbudsjettet, eller regnes som en større ressursbruk i helsetjenesten. Men det vil likevel ha en stor klinisk nytte for pasientgruppen, og samtidig kunne gi en stor økning i livskvaliteten til disse pasientene.

Hvilke praktiske ulemper har det nye legemidlet?

Den praktiske ulempen foreløpig er at den ikke er på blå resept, og er derfor svært kostbar. Det gjør at svært få faktisk har mulighet til å benytte seg av Olumiant som behandling. Det er også en ulempe at flere opplever det som vanskelig å få skrevet ut Olumiant i tillegg, fordi det ikke er en praktisk refusjonsordning på medikamentet enda.

Oppgi eventuell annen informasjon om erfaringer med legemidlet og sykdommen som Legemiddelverket bør kjenne til

Det meste skal være nevnt i tidligere punkter.

Har andre enn pasienter, pårørende eller medlemmer av foreningen vært involvert i arbeidet med dette i dette innspillet?

Nei

Oppgi eventuelle selskaper eller organisasjoner som har gitt pasientforeningen økonomisk støtte de siste to årene.

Alopeciaforeningen har ikke gitt økonomisk støtte til noen organisasjoner eller selskaper de to siste årene. Dersom dere mener om Alopeciaforeningen har mottatt støtte fra organisasjoner eller selskap, har vi mottatt dette fra Bufdir og Apollo Hørsenter i form av sjekk, evt også sponsormedlemmer.

Hvilken forening har utarbeidet dette innspillet?

Alopeciaforeningen Norge

Navn på kontaktperson

Evy-Ann Engdal Hamre

E-post til forening

post@alopecia.no

Telefonnummer til forening

95754929

Vedlegg 5: Kommentarer fra produsent

Kommentarer fra Eli Lilly ID2021_142 - 12. september 2024

Lilly takker for muligheten til å kommentere på denne rapporten for Olumiant til behandling av alvorlig alopecia areata hos voksne.

Lilly sendte inn en helseøkonomisk modell som beregnet en IKER på 355 925 norske kroner og et absolutt prognosetap på 4,5 QALYs. Vi ønsker å påpeke at med de forutsetningene Lilly la til grunn i modellen er det sannsynlig at en kostnadseffektiv pris på baricitinib ville kunne være mulig å oppnå, og vi mener våre antagelser i modellen er riktige.

DMPs anslag av baricitinibs IKER er basert på ritlecitinibs metodevurdering og spenner fra 1,2 millioner til 8 millioner norske kroner. Det er vanskelig for Lilly å kommentere de helseøkonomiske aspektene her da vi ikke har kjennskap til modellen som har blitt brukt til å beregne dette. Lilly mener det er beklagelig at modellen Lilly sendte inn ikke blir lagt til grunn i denne metodevurderingen, særlig fordi DMP sin vurdering av kostnadseffektiviteten av baricitinib til behandling av alvorlig alopecia areata hos voksne avviker såpass mye fra Lilly sine vurderinger.