

Hurtig metodevurdering

Sekukinumab (Cosentyx) til
behandling av ankyloserende
spondylitt

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

27-05-2016

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

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

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Cosentyx (sekukinumab) er et nytt legemiddel til behandling av ankyloserende spondylitt (AS, Bekhterevs sykdom). Om lag 5000 pasienter er aktuelle for behandling med et av de biologiske legemidlene for AS hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten.

Alvorlighet

En nasjonal faglig retningslinje stiller krav til sykdomsaktivitet, varighet av sykdommen og tidligere behandling for bruk av biologiske legemidler ved AS. Behandling med sekukinumab vil derfor være avgrenset til pasienter med moderat til alvorlig sykdom.

Effekt

Sekukinumab er et monoklonalt antistoff som hemmer interleukin 17A (IL-17A). Dette er et nytt prinsipp i behandling av AS.

I kliniske studier har sekukinumab vist en klinisk relevant effekt på tegn og symptomer ved AS sammenlignet med placebo, også hos pasienter som tidligere har brukt TNF α -hemmer. ASAS 20 og 40 respons var hhv. 61 % og 36 % ved uke 16, og respons vedvarte til uke 52. Risiko for infeksjoner er økt ved sekukinumab-behandling, herunder risiko for candidainfeksjoner.

Direkte sammenliknende studier mellom sekukinumab og TNF α -hemmere ved AS finnes ikke. Novartis har derfor gjort en indirekte sammenligning. Denne viser at effekten ved 12 uker er sammenlignbar for sekukinumab og TNF α -hemmere. Det er en svakhet at langtidseffekt og bivirkninger ikke er sammenlignet. Annen dokumentasjon tyder imidlertid på at bivirkninger og langtidseffekt av sekukinumab ikke er vesentlig forskjellig fra TNF α -hemmere ved AS.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderer at sekukinumab kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som TNF α -hemmere ved AS.

En sammenligning av LIS-priser for 2016 viser at legemiddelkostnaden for sekukinumab ved AS er noe høyere enn for certolizumab det første året, og deretter lavere i påfølgende behandlingsår. Sammenlignet med øvrige pasientadministrerte TNF α -hemmere for AS, har sekukinumab en lavere årskostnad.

INNHALDFORTEGNELSE

| | |
|---|----|
| FORORD..... | 2 |
| OPPSUMMERING | 3 |
| INNHALDFORTEGNELSE..... | 4 |
| LOGG..... | 5 |
| ORDLISTE..... | 6 |
| 1 BAKGRUNN..... | 7 |
| 1.1 ANKYLOSERENDE SPONDYLITT..... | 7 |
| 1.2 ALVORLIGHETSGRAD..... | 7 |
| 1.3 BEHANDLING..... | 7 |
| 1.3.1 <i>Behandling med sekukinumab (Cosentyx)</i> | 8 |
| 1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger</i> | 8 |
| 1.3.3 <i>Behandlingsalternativer</i> | 9 |
| 1.3.4 <i>Pasientgrunnlag</i> | 10 |
| 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON | 10 |
| 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER | 10 |
| 2.1.1 <i>Beskrivelse av studier</i> | 11 |
| 2.1.2 <i>Pågående studier</i> | 14 |
| 2.2 SYSTEMATISKE OVERSIKTER, METAANALYSER, INDIREKTE SAMMENLIKNINGER | 14 |
| 2.3 HELSERELATERT LIVSKVALITET | 15 |
| 3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON..... | 15 |
| 3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO)..... | 15 |
| 3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN..... | 16 |
| 3.2.1 <i>Primærstudier</i> | 16 |
| 3.2.2 <i>Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger</i> | 17 |
| 3.3 OPPSUMMERING..... | 18 |
| 4 LIS-ANBUD | 18 |
| 5 BUDSJETTKONSEKVENSER | 18 |
| REFERANSER | 20 |
| VEDLEGG 1: VURDERING AV NMA | 21 |
| VEDLEGG 2: KOMMENTARER FRA PRODUSENT | 24 |

LOGG

| | | |
|-------------------------|---|---|
| Bestilling: | <i>ID2015_024 Behandling av psoriasisartritt (PsA) og ankyloserende spondylitt (AS, Bekhterevs sykdom)</i> | |
| | Denne metodevurderingen gjelder ankyloserende spondylitt. | |
| Forslagstiller: | Novartis Norge AS | |
| Legemiddelfirma: | Novartis Norge AS | |
| Preparat: | Cosentyx | |
| Virkestoff: | sekukinumab | |
| Indikasjon: | Cosentyx er indisert til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på konvensjonell behandling. | |
| ATC-nr: | L04AC10 | |
| Prosess | | |
| | Saksbehandlingstid: | 185 dager |
| | Rapport ferdigstilt: | 27-05-2016 |
| | Utredere: | Randi Krontveit Camilla Hjelm Pilar Martin Kirsti Hjelme |
| | Kliniske eksperter: | Clara Beate Gram Gjesdal Tore K Kvien |
| | Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i vurderingen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten. | |

ORDLISTE

| | |
|--------|---|
| AS | Ankyloserende spondylitt |
| ASAS | Assessment of Spondyloarthritis International Society Criteria, responskriterie |
| ASQoL | Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, mål på helse relatert livskvalitet ved AS |
| BASDAI | Bath ankylosing spondylitis disease activity index, mål på sykdomsaktivitet ved AS |
| BASFI | Bath ankylosing spondylitis functional index, mål på fysisk funksjonsevne ved AS |
| BASMI | Bath ankylosing spondylitis metrology index, mål på spinal mobilitet og hoftefunksjon ved AS |
| DMARD | Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (disease-modifying antirheumatic drugs) |
| hsCRP | High-Sensitivity C-Reaktivt Protein, mål på aktiv inflammasjon |
| mSASSS | modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score, radiografisk skåringsverktøy |
| NOK | Norske kroner |
| PICO | Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål |
| RCT | Randomisert kontrollert studie |
| SF-36 | Short Form Health Survey, mål på helse relatert livskvalitet |

1 BAKGRUNN

1.1 Ankyloserende spondylitt

Ankyloserende spondylitt (AS, Bekhterevs sykdom) er en kronisk, inflammatorisk tilstand i ryggskjelettet, men også i andre ledd og ekstraartikulære strukturer (1). Ryggstivhet og lave rygg smerter er de vanligste plagene. Typisk er mye smerter og stivhet om morgenen, med avtagende plager utover dagen og bedring ved fysisk aktivitet. Sykdommen utvikler seg vanligvis gradvis. I begynnelsen kan det være kortere perioder med lette smerter og stivhet i korsryggen. Etter hvert som tilstanden utvikler seg, blir stivheten mer uttalt og tilstede mesteparten av tiden, og den forflytter seg oppover ryggen og til andre ledd. Hos ca. 1/3 utvikles artritter i hofteleddene, ofte også i skuldrene. Mange har hyppige senefestebetennelser (entesitter), særlig omkring halsenen. Betennelse i øyets regnbuehinne (iridosyklitt) opptrer hos ca. 25 % av pasientene. Sjeldnere kan det oppstå komplikasjoner fra andre organer som hjerte, lunger, tarm og nyrer.

Plagene starter vanligvis mellom 18- og 40-års alderen. Tilstanden er hyppigere hos menn enn hos kvinner. I europeisk befolkning er prevalensen mellom 0,15 – 0,5 % (2).

Arvelige faktorer synes å være avgjørende for å få sykdommen. Forekomst av en bestemt vevstype, kalt HLA-B27, er koblet til sykdommen.

1.2 Alvorlighetsgrad

AS er en livslang sykdom, men forløpet av sykdommen varierer. De fleste kan opprettholde et normalt funksjonsnivå med trening og behandling. Blant pasienter med lett til moderat sykdom er det ingen økt dødelighet. I alvorlige tilfeller kan AS medføre betydelig morbiditet, redusert funksjon og nedsatt arbeidskapasitet. I et alvorlig forløp vil pasienten få tilstivning av ryggsoylen og brystkassen og det kan oppstå komplikasjoner i andre organer og ledd.

Det er en Nasjonal faglig retningslinje for bruk av TNF- α hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi (3). I retningslinjen stilles det krav til sykdomsaktivitet, varighet av sykdommen og tidligere behandling for bruk av biologiske legemidler ved AS, se kapittel 1.3.2

Behandling med sekukinumab vil derfor være avgrenset til pasienter med moderat til alvorlig AS.

1.3 Behandling

Egentrening og trening veiledet av fysioterapeut står sentralt i behandling av AS (4). Legemiddelbehandling har som mål å redusere smerter og motvirke stivhet. NSAID er særlig viktige, men brukes fortrinnsvis i kortere perioder ved behov. Sulfasalazin kan ha en sykdomsmodifiserende effekt, men som oftest bare hos pasienter med perifer artritt. Unntaksvis er behandling med metotreksat aktuelt, men en eventuell sykdomsmodifiserende effekt synes bare å være knyttet til affeksjon i perifere ledd. Injeksjonsbehandling med glukokortikoider er mye brukt ved perifere artritter og til dels senefestebetennelser.

Biologiske betennelsesdempende legemidler (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksimab og sekukinumab) er godkjent til behandling av pasienter med aktiv inflammatorisk sykdom som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling, se kapittel 1.3.2.

1.3.1 *Behandling med sekukinumab (Cosentyx)*

Indikasjon

Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på konvensjonell behandling.

Sekukinumab er også indisert ved plakkpsoriasis og psoriasisartritt.

Virkningsmekanisme

Sekukinumab er et monoklonalt antistoff som hemmer interleukin 17A (IL-17A). IL-17A er et naturlig forekommende cytokin som er involvert i vanlige betennelses- og immunresponser. Frekvensen av IL-17-produserende celler er høyere i den subkondrale benmargen fra fasettledd hos pasienter med AS. Ved å binde seg til og blokkere IL-17A, vil sekukinumab redusere immunaktiviteten og dermed bedre tegn og symptomer ved AS.

Hemming av IL-17A er et nytt prinsipp i behandling av AS.

Dosering

Anbefalt dose er 150 mg. Behandlingen innledes med ukentlige doseringer i ukene 0, 1, 2 og 3, og etterfølges av månedlige vedlikeholdsdoseringer fra uke 4.

Pasienter som har fått opplæring i subkutan injeksjonsteknikk, kan injisere sekukinumab selv. Sekukinumab finnes i ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn.

Bivirkninger

Sekukinumab kan øke risikoen for infeksjoner. De hyppigste rapporterte bivirkningene er øvre luftveisinfeksjoner. Andre vanlige bivirkninger er munnherpes, rennende nese og diaré. Sekukinumab har vist en økning av candidainfeksjoner, noe som er forventet pga. virkningsmekanismen.

Det vises til preparatomtalen for utfyllende informasjon (5).

1.3.2 *Behandlingsretningslinjer/anbefalinger*

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av TNF- α hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi gir anbefalinger om forskrivning, kriterier for bruk av biologiske legemidler, aktuelle kontraindikasjoner mot behandling, oppfølging av pasienter under behandling og avslutning av behandling (3).

Biologiske legemidler kan forskrives av spesialister i revmatologi. Forskrivingen skal godkjennes av fagmiljøet ved et offentlig eller ikke-kommersielt privat sykehus med minst to spesialister i revmatologi. Vedtak om forskrivning skal baseres på skriftlig dokumentasjon av pasientens sykehistorie, tidligere gjennomgått behandling og aktuell tilstand.

Krav til sykdomsaktivitet ved AS er ofte BASDAI¹ > 4 på VAS, men bruk av biologiske legemidler bør også vurderes ut fra andre forhold som aktivitet ved MR-undersøkelse, akutfase reaktanter, perifere artritter og entesitter samt sykdomsprogresjon.

Krav til tidligere gjennomført behandling ved AS er minst to ulike NSAID. Ved AS med perifere artritter skal pasienten ha prøvd behandling med DMARD, fortrinnsvis sulfasalazin.

Alle pasienter under behandling med biologiske legemidler skal kontrolleres regelmessig av spesialist. Det skal settes et behandlingsmål ved oppstart og pasientene monitoreres i henhold til dette målet. Sykdomsforløp etter behandlingsstart skal dokumenteres med regelmessig oppfølging hvor relevante parametere for inflammatorisk aktivitet registreres, for eksempel BASFI² og BASDAI. Behandlingen bør avsluttes etter 3-6 måneder dersom pasienten ikke har oppnådd tilsiktet behandlingsrespons.

Retningslinjen er under revisjon med planlagt oppstart i 2016.

1.3.3 Behandlingsalternativer

Biologiske legemidler med godkjent indikasjon for AS er vist i tabellen under.

Tabell 1 Biologiske legemidler til behandling av AS

| Virkningsmekanisme | Virkestoff | Handelsnavn | Administrasjon |
|----------------------|--------------|------------------------------|--------------------------------|
| TNF α -hemmer | infliksimab | Remsima, Remicade, Inflectra | Infusjon |
| TNF α -hemmer | etanercept | Enbrel, Benepali | Injeksjon, pasientadministrert |
| TNF α -hemmer | adalimumab | Humira | Injeksjon, pasientadministrert |
| TNF α -hemmer | certolizumab | Cimzia | Injeksjon, pasientadministrert |
| TNF α -hemmer | golimumab | Simponi | Injeksjon, pasientadministrert |
| IL-17A-hemmer | sekukinumab | Cosentyx | Injeksjon, pasientadministrert |

¹ BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) – mål på sykdomsaktivitet ved AS. Består av 6 ulike spørsmål om tretthet, ryggsmarter, betennelse i perifere ledd, senefestebetennelse og morgenstivhet. Besvares på VAS (0-10).

² BASFI (Bath ankylosing spondylitis functional index) – Mål på fysisk funksjonsevne ved AS. Består av 10 ulike spørsmål om dagliglivets funksjoner, som f.eks. bøye seg, reise seg opp fra gulvet osv., som alle besvares på VAS.

Valg av legemiddel styres av det årlige LIS-anbudet, der det billigste preparatet i utgangspunktet har blitt satt som førstevalg. Summen av legemiddelkostnadene for de to første behandlingsårene er grunnlag for rangeringen i anbefalingene.

Basert på Bio Rheuma rapporten fra 2015 har Novartis estimert at det var 2850 pasienter med AS som fikk behandling med biologiske legemidler i 2014. Av disse fikk 28 % etanercept, 23 % adalimumab, 20 % golimumab, 15 % certolizumab og 14 % infliksimab. Certolizumab er det legemidlet som øker mest i denne gruppen.

Ifølge kliniske eksperter antas sekukinumab i hovedsak å være et alternativ til de andre pasientadministrerte biologiske legemidlene. Det forventes ikke at sekukinumab vil erstatte legemidlene til infusjon (infliksimab) i særlig grad. Legemiddelverket mener derfor at de andre pasientadministrerte biologiske legemidlene som brukes ved AS er relevante sammenligninger i vurderingen av om sekukinumab er kostnadseffektiv behandling.

1.3.4 Pasientgrunnlag

Novartis har estimert at 2850 pasienter fikk behandling med biologiske legemidler for AS i 2014. Estimater er basert på tall fra Bio Rheuma rapporten fra 2015. Videre anslår Novartis at potensialet for behandling med biologiske legemidler er ca. 5000 pasienter. Dette estimatet støttes av kliniske eksperter.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 2 Oversikt over kliniske studier for sekukinumab ved AS

| Studie | Referanse | Populasjon | Intervensjon | Sammenlikning |
|-------------------|-----------|---------------------|--|---------------|
| MEASURE 1 (F2305) | (6, 7) | Aktiv AS N = 371 | Sekukinumab 10 mg/kg i.v. uke 0, 2 og 4, deretter 75 mg eller 150 mg s.c. hver 4. uke (fra uke 8). | placebo |
| MEASURE 2 (F2310) | (6, 7) | Aktiv AS N = 219 | Sekukinumab s.c. 75 mg eller 150 mg uke 0, 1, 2, 3 og 4, deretter hver 4. uke (fra uke 8). | placebo |

Legemiddelverket mener at MEASURE 2 er mest relevant for denne metodevurderingen. I denne studien er dosering av sekukinumab i tråd med godkjent preparatomtale. I MEASURE 1 gis sekukinumab intravenøst i dosering 10 mg/kg ved oppstart, noe som ikke er en relevant dosering i klinisk praksis.

Det er derfor MEASURE 2 som i hovedsak beskrives og vurderes videre. Fra MEASURE 1 presenteres 2-årsdata og radiografiske resultater.

2.1.1 Beskrivelse av studier

Tabell 3 Metode MEASURE 2

| | |
|----------------------|--|
| Design | Randomisert, dobbeltblindet, parallelle grupper, multisenter, fase 3 Re-randomisering av pasienter i placebogruppen ved uke 16 Primært utfallsmål ved uke 16. Total oppfølgingstid 5 år. |
| Pasientpopulasjon | ≥18 år Aktiv AS, diagnostisert etter modifiserte New York kriterier. BASDAI ≥ 4 og VAS ≥ 4 for rygg smerter til tross for behandling med høyeste tolererte dose NSAID Tidligere behandling med DMARD og TNF α -hemmer tillatt Fortsatt behandling med metotreksat, sulfasalazin, glukokortikoid og NSAID tillatt. N = 219 |
| Intervensjon | sekukinumab 75 mg (n = 73) sekukinumab 150 mg (n = 72) Dosering s.c. uke 0, 1, 2, 3 og 4, deretter hver 4. uke (fra uke 8). |
| Komparator | Placebo (n = 74) Ved uke 16 ble alle pasienter i placebo-armen re-randomisert til sekukinumab 75 mg eller sekukinumab 150 mg |
| Primært utfallsmål | ASAS 20 ³ respons ved uke 16 |
| Sekundære utfallsmål | ASAS 40, ASAS 5/6, ASAS partiell bedring BASDAI hsCRP Helse relatert livskvalitet: ASQoL ⁴ , SF-36 Bivirkninger |

³ ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society Criteria) – responskriterier for behandling av AS. ASAS20/40 er definert som en forbedring på $\geq 20/40$ % og en absolutt forbedring på ≥ 1 enhet/2 enheter (skala 0 – 10) på minst 3 av 4 områder:

- Pasientens egen vurdering av sykdomsaktivitet målt på en visuell analog skala (VAS) (0-10 cm)
- Ryggsmerte målt på VAS (0-10 cm)
- Funksjonsevne (BASFI)
- Morgenstivhet (2 siste spørsmål i BASDAI)

Samtidig mindre enn 20 % forverring eller mindre enn 1 enhet økning i det fjerde området.

ASAS 5/6 er definert som en forbedring på ≥ 20 % på 5 av 6 områder. I tillegg til de 4 områdene over vurderes også spinal mobilitet og akutfase reaktanter.

ASAS partiell bedring er definert som en skår på ≤ 2 på hver av de fire ASAS-områdene.

⁴ ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire) – sykdomsspesifikt instrument for måling av helse relatert livskvalitet ved AS. Består av 18 spørsmål knyttet til mobilitet, egenomsorg, daglige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depresjon. Hvert spørsmål besvares med ja (= 1 poeng) eller nei (= 0 poeng). Total skår er fra 0 (god livskvalitet) til 18 (dårlig livskvalitet).

Pasientene var stratifisert på om de var tidligere behandlet med TNF α -hemmer eller ikke.

De inkluderte pasientene hadde en gjennomsnittlig BASDAI-skår på 6,7 og VAS for ryggmerter på 6,9 ved baseline. Gjennomsnittsalder var 42 - 44 år og 70 % var menn. Tid siden AS ble diagnostisert var vel 6 år i gjennomsnitt. Det var 39 % av pasientene som var tidligere behandlet med TNF α -hemmer og hadde sluttet på grunn av manglende effekt eller intoleranse. Av tilleggsbehandling brukte 12 % av pasientene metotreksat, 14 % sulfasalazin og 8 % glukokortikoid.

Resultater effektmål

MEASURE 2 viste signifikant effekt av sekukinumab 150 mg sammenlignet med placebo på forbedring av symptomer ved AS, funksjonsevne og helse relatert livskvalitet.

Tabell 4 Effekresultater fra MEASURE 2 ved uke 16

| | sekukinumab 150 mg ¹⁾ (n = 72) | placebo (n = 74) |
|---|--|---------------------|
| ASAS 20 respons | 61,1 % * | 28,4 % |
| ASAS 40 respons | 36,1 % * | 10,8 % |
| ASAS 5/6 | 43,1 % * | 8,1 % |
| ASAS partiell bedring | 13,9 % | 4,1 % |
| BASDAI 50 | 30,6 % ** | 10,8 % |
| hsCRP (uke 16/baseline ratio) | 0,55 * | 1,13 |
| SF-36 fysisk komponent gjennomsnittlig endring fra baseline | 6,06 * | 1,92 |
| ASQoL gjennomsnittlig endring fra baseline | -4,00 * | -1,37 |

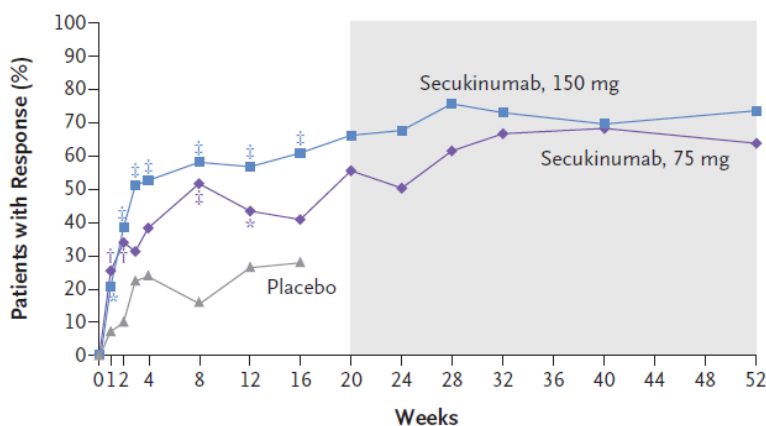
* p < 0,001, ** p < 0,01; versus placebo

1) Resultatene for sekukinumab 75 mg vises ikke her. Denne dosen brukes ikke i klinisk praksis.

ASAS 20 responser ble forbedret ved uke 16 hos både TNF α -hemmer naive pasienter (68,2 % versus 31,1 %, p < 0,05) og TNF α -hemmer erfarne pasienter (50,0 % versus 24,1 %, p < 0,05) for sekukinumab 150 mg sammenlignet med placebo.

Den innsettende effekten av sekukinumab ble observert i uke 1 for ASAS 20 og uke 2 for ASAS 40. Respons ved uke 16 ble opprettholdt til uke 52. Av de 72 pasientene som var randomisert til sekukinumab 150 mg, ble 61 (84,7 %) av pasientene fortsatt behandlet i uke 52. Av disse hadde 45 pasienter ASAS 20 respons og 35 pasienter ASAS 40 respons.

Figur 1 ASAS 20 respons over tid i MEASURE 2



No. of Patients

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Secukinumab, 150 mg | 72 | 72 | 72 | 72 | 72 | 65 | 65 | 62 | 63 | 63 | 61 |
| Secukinumab, 75 mg | 73 | 73 | 73 | 73 | 73 | 68 | 67 | 68 | 66 | 64 | 61 |
| Placebo | 74 | 74 | 74 | 74 | 74 | | | | | | |

Pasienter som ble behandlet med sekukinumab 150 mg viste også forbedringer på det eksplorative endepunktet spinal mobilitet målt med BASMI⁵ (-0,51 versus -0,22 for placebo; p=0,0533).

Det er ikke gjort radiografiske målinger i MEASURE 2. Fra MEASURE 1 finnes det 2-års radiografiske data (8). Gjennomsnittlig mSASSS⁶ ved baseline var $10,22 \pm 16,62$ og gjennomsnittlig endring fra baseline til uke 104 var $0,30 \pm 2,53$. Om lag 80 % av pasientene hadde ingen radiografisk progresjon (mSASSS endring ≤ 0). Analysen er basert på pasientene som var randomisert til sekukinumab, og som hadde røntgenbilder ved baseline og uke 104 (n = 168).

Lengste oppfølgingsdata er fra MEASURE 1. I denne studien var det 97/125 (77.6%) av pasientene randomisert til 150 mg sekukinumab som fullførte 2 år behandling (9). Baeten et al 2015 brukte observerte data for å beregne responsrater (7). For å kunne sammenlikne responsrater ved uke 16, 52 og 104, har Legemiddelverket beregnet respons ved uke 104 som antall respondere dividert med antall randomiserte pasienter, se tabell under.

Tabell 5 ASAS 20/40 respons i MEASURE 1 ved uke 16, 52 og 104.

| | i.v. → sekukinumab 150 mg (n = 125) | | |
|------------------------|--|-----------|-----------|
| | Uke 16 (6) | 1 år (7) | 2 år (9) |
| ASAS 20 respons, n (%) | 76 (61 %) | 79 (63 %) | 69 (55 %) |
| ASAS 40 respons, n (%) | 52 (42 %) | 64 (51 %) | 56 (45 %) |

⁵ BASMI (Bath ankylosing spondylitis metrology index) – mål på spinal mobilitet og hoftefunksjon ved AS.

⁶ mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) – mål på radiografisk endring av ryggraden ved AS. Grad av sklerose, erosjon, ny bendannelse (syndesmofytter), sammenvoksing og forbening vurderes. Total skår fra 0 (normal) til 72.

Resultater bivirkninger

Infeksjoner var vanligere med sekukinumab enn med placebo, 32 % vs. 27 %. De vanligste bivirkningene i sekukinumab-gruppen var nasofaryngitt, hodepine, diaré og øvre luftveisinfeksjoner. Det var ett dødsfall pga. hjerteinfarkt hos en pasient som fikk sekukinumab 75 mg. Sammenslåtte data fra MEASURE 1 og MEASURE 2 gir insidensrater (hendelser per 100 pasientår) av nøyotropeni grad 3 og 4 på 0,7, candida-infeksjoner 0,9, Crohns sykdom 0,7 og alvorlige kardiovaskulære hendelser 0.4 ved sekukinumab-bruk.

2.1.2 Pågående studier

MEASURE 4 er en placebokontrollert studie som skal sammenligne effekt og sikkerhet av å gi sekukinumab med eller uten et loading-regime, dvs. at følgende doseringer sammenlignes:

- sekukinumab 150 mg s.c. uke 0, 1, 2 og 3, deretter månedlig fra uke 4
- sekukinumab 150 mg s.c. månedlig dosering.

Det er også planlagt en studie for å undersøke effekt og sikkerhet av sekukinumab sammenlignet med placebo hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt.

2.2 Systematiske oversikter, metaanalyser, indirekte sammenlikninger

Direkte sammenliknende studier mellom sekukinumab og andre godkjente biologiske legemidler til behandling av AS er ikke funnet. Det er derfor gjennomført indirekte sammenlikning av sekukinumab 75 mg og 150 mg versus de biologiske legemidlene etanercept, adalimumab, infliksimab, golimumab og certolizumab via placebo.

Gjennom nettverksmetaanalyse (NMA) sammenliknes sekukinumab med de ovenfor nevnte legemidler, via placebo, på følgende utfall for effekt:

- BASDAI 50 og BASDAI endring fra baseline
- BASFI endring fra baseline
- ASAS 20, ASAS 40, ASAS 5/6 og ASAS partiell bedring
- ASDAS CRP forbedring

målt ved 12 uker og sammenslått 12 og 14 uker i tilfeller hvor 12 ukersdata ikke foreligger.

Følgende data for helserelatert livskvalitet og sikkerhet ble ekstrahert, men ikke analysert:

- Helserelatert livskvalitet: EQ-5D, SF-36, ASQoL, HAQ⁷, FACIT-Fatigue⁸
- Bivirkninger
- Behandlingsavbrudd på grunn av bivirkninger
- Dødelighet og behandlingsrelatert dødelighet
- Alvorlige bivirkninger
- Individuelle bivirkninger

⁷ HAQ (Health Assessment Questionnaire) - sykdomsspesifikt spørreskjema om helserelatert livskvalitet

⁸ FACIT-Fatigue (Functional assessment of chronic illness therapy – fatigue scale questionnaire score)

Det ble inkludert 11 studier hvor alle hadde placebo som komparator. De er gjort sub-gruppeanalyser basert på biologisk naive pasienter og sensitivitetsanalyse på sammenslåtte 12 og 14 ukers data.

Oppsummert viser resultatene at sekukinumab 75 mg og 150 mg har signifikant bedre korttidseffekt enn placebo. I forhold til de andre inkluderte intervensjonene var sekukinumab sammenliknbar med hensyn på korttidseffekt.

2.3 Helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet ble målt ved hjelp av det sykdomsspesifikke instrumentet ASQoL og det generiske instrumenter SF-36 "Physical Component Summary" i MEASURE 2 før studiestart og ved uke 16. Pasienter behandlet med sekukinumab viste forbedringer i livskvalitet målt ved ASQoL ($p=0,001$) og SF-36 "Physical Component Summary" ($p < 0,001$), se Tabell 4

3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for norske forhold (PICO)⁹

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Krav til sykdomsaktivitet og tidligere behandling for pasienter som ble inkludert i MEASURE 2 samsvarer langt på vei med de kravene som stilles i den nasjonale faglige retningslinjen for biologisk behandling ved AS. I MEASURE 2 ble pasienter med BASDAI ≥ 4 og rygg smerter ≥ 4 på VAS inkludert. I retningslinjene er krav til sykdomsaktivitet ofte BASDAI > 4 , men det er åpnet for at andre forhold, som aktivitet ved MR-undersøkelse, akutfase reaktanter, perifere artritt/entesitter og sykdomsprogresjon, også vurderes.

I MEASURE 2 var det et krav at AS var diagnostisert etter modifiserte New York kriterier. Det betyr at AS var påvist radiografisk. Retningslinjene åpner for behandling med biologiske legemidler også ved ikke-radiografisk spondylartritt (nr-SPA). Sekukinumab har ikke godkjent indikasjon for bruk ved nr-SPA, men en studie med denne pasientgruppen er planlagt, se kapittel 2.1.2.

I retningslinjene er kravet til tidligere behandling minst to ulike NSAID, og ved AS med perifere artritt også DMARD (fortrinnsvis sulfasalazin). I MEASURE 2 var kravet at pasientene hadde brukt høyeste tolererte dose NSAID i minst 3 måneder uten tilstrekkelig respons, eller ikke kunne bruke NSAID pga. bivirkninger eller kontraindikasjoner. Samtidig behandling med DMARD var tillatt, og ved baseline var det 12 % av pasientene som brukte metotreksat, 14 % sulfasalazin og 8 % glukokortikoid.

⁹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

I MEASURE 2 var det 61 % av pasientene som ikke hadde brukt TNF α -hemmer og 38 % som hadde brukt én TNF α -hemmer tidligere.

Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen er representativ for pasienter som vil være aktuelle for behandling med sekukinumab i norsk klinisk praksis.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Anbefalt dose sekukinumab i godkjent preparatomtale er 150 mg s.c. som settes ukentlig ved oppstart og deretter månedlig. MEASURE 2 har en behandlingsarm med denne doseringen. Legemiddelverket vurderer at intervensjonen er relevant for klinisk praksis.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

MEASURE 1 og 2 er placebokontrollerte. Mangel på aktiv kontrollarm gjør det vanskelig å vurdere effekten av sekukinumab sammenlignet med andre behandlingsalternativer til denne pasientgruppen.

Utfallsmål (O)

I retningslinje for klinisk utprøving av legemidler for AS anbefaler Europeiske legemiddelmyndigheter ASAS 20 eller ASAS 40 respons som primært endepunkt (10). ASAS 40 er anbefalt for andre legemidler enn NSAID. I MEASURE 2 er ASAS 20 respons primært endepunkt og ASAS 40 respons et sekundært endepunkt.

Videre krever retningslinjene at spinal mobilitet er et koprimært endepunkt eller et viktig sekundært endepunkt. Dette er en viktig effektparameter ved AS, og vurdering av spinal mobilitet inngår ikke i ASAS. Det er derfor en svakhet at vurdering av spinal mobilitet (BASMI) kun er et eksplorativt endepunkt i MEASURE 2.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

3.2.1 *Primærstudier*

MEASURE 2 er en randomisert, internasjonal, multisenterstudie med dobbeltblindet design. Det er brukt sentral, skjult randomiseringsprosedyre. Behandlingsarmene i studien var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer, eks. grad av sykdomsaktivitet og tidligere behandling. Det var en liten forskjell i antall kvinner mellom behandlingsarmene, hhv. 36,1 % sekukinumab-armen og 24,3 % i placebo-armen. Det var ikke noen uventet ubalanse i andelen pasienter som stoppet behandling med studiemedisin i de ulike behandlingsarmene.

MEASURE 2 var placebokontrollert kun de første 16 ukene, men var blindet fram til uke 52. Dette designet gir noe større usikkerhet i utfallsmålene fra uke 16 til 52. En aktiv kontrollarm ville vært ønskelig.

Det er i hovedsak brukt relevante og anerkjente utfallsmål. Resultater er rapportert for alle utfall. Vurdering av spinal mobilitet som primært eller sekundært endepunkt mangler imidlertid.

Analyser av effektdata fra studien er basert på "Full Analysis Set" (FAS), dvs. at alle randomiserte pasienter er inkludert i analysen. For ASAS 20/40 og de andre binære endepunktene er det ved manglende data brukt «non-responder imputation», dvs. at manglende data regnes som non-respondere.

Lengste oppfølgingstid i de publiserte studiene er 52 uker. Toårsdata fra MEASURE 1 har blitt offentliggjort. Det er derfor foreløpig lite kunnskap om i hvilken grad det vil være avtagende respons av sekukinumab hos noen pasienter slik det er for andre biologiske legemidler, pga. nøytraliserende antistoffer eller andre mekanismer.

3.2.2 Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger

NMA er vurdert i henhold til relevans og troverdighet og er gjennomgått hovedsakelig etter ISPOR guidelines og PRISMA extension statement, med støtte fra annen litteratur. En oppsummering av denne vurderingen finnes i vedlegg 1.

Legemiddelverket mener at den innsendte nettverksmetaanalysen er tilfredsstillende til å vise at korttidseffekten av sekukinumab er sammenlignbar med de andre inkluderte intervensjonene. Det er beskrevet at data på bivirkninger og langtidseffekt (uke 24 og 52) ble ekstrahert fra studiene, men det var ingen analyser eller diskusjon rundt dette utfallsmålet i den innsendte dokumentasjonen. Dette ble etterspurt av Legemiddelverket.

For bivirkninger viser Novartis til FIXTURE-studien der sekukinumab og etanercept er sammenlignet direkte hos pasienter med psoriasis (11). I denne studien ble det vist tilsvarende forekomst av bivirkninger for sekukinumab og etanercept. Andelen pasienter som opplevde minst en bivirkning var 77,6 % for sekukinumab 150 mg og 78,3 % for etanercept i løpet av studieperioden på 52 uker. Det var 10 pasienter (2,1 %) i sekukinumab-gruppen og 12 pasienter (3,7 %) i etanercept-gruppen som stoppet behandling pga. bivirkninger. Candidainfeksjoner var mer vanlig med sekukinumab enn med etanercept, 11 pasienter (2,3 %) som fikk sekukinumab 150 mg rapporterte mild eller moderat candidainfeksjon. I etanercept-gruppen var det 4 pasienter (1,2 %) som rapporterte candidainfeksjon, herunder 2 som ble gradert som alvorlige. Legemiddelverket vurderer det som rimelig at bivirkninger av sekukinumab og TNF α -hemmere vil være tilsvarende for pasienter med psoriasis og ankyloserende spondylitt. Når sekukinumab og etanercept har tilsvarende forekomst av bivirkninger hos pasienter med psoriasis, kan det antas at dette også vil gjelde hos pasienter med ankyloserende spondylitt.

For langtidseffekt viser Novartis til 1-års data fra MEASURE 2 (se Figur 1) og 2-års data fra MEASURE 1 (se Tabell 5). Disse dataene viser at effekten av sekukinumab vedvarer over tid. Videre har Legemiddelverket fått konfidensielle data fra en indirekte sammenligning ved bruk av MAIC (Matching Adjusted Indirect Comparison) av sekukinumab [REDACTED]

3.3 Oppsummering

Det er vist en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt av sekukinumab på tegn og symptomer ved AS sammenlignet med placebo, også hos pasienter som tidligere har brukt TNF α -hemmer. Risiko for infeksjoner er økt ved sekukinumab-behandling, herunder risiko for candidainfeksjoner. Studiene er gjennomført med god metodologi og liten risiko for bias. Mangel på aktiv kontrollarm gjør det vanskelig å vurdere effekten av sekukinumab sammenlignet med andre biologiske legemidler ved AS. Foreløpig er det sparsomt med langtidsdata som kan si noe om evt. avtagende effekt.

Legemiddelverket mener at innsendt NMA er tilfredsstillende til å vise at korttidseffekten er sammenlignbar for sekukinumab og TNF α -hemmere ved AS. Det er en svakhet at langtidseffekt og bivirkninger ikke er sammenlignet i innsendt NMA. Annen dokumentasjon tyder imidlertid på at bivirkninger og langtidseffekt av sekukinumab ikke er vesentlig forskjellig fra TNF α -hemmere ved AS.

4 LIS-ANBUD

Legemiddelverket konkluderer på bakgrunn av vurderingen over med at sekukinumab kan inngå i LIS-anbudet for AS på like vilkår som TNF α -hemmere.

Novartis har levert LIS-tilbud på sekukinumab for 2016. Legemiddelkostnader for sekukinumab og alle pasientadministrerte TNF α -hemmere er sammenlignet for AS ved bruk av LIS-priser. Andre behandlingkostnader er vurdert å være like.

Anbefalt dose sekukinumab ved AS er 150 mg. Behandlingen innledes med ukentlige doseringer i ukene 0, 1, 2 og 3, og etterfølges av månedlig vedlikeholdsdoseringer fra uke 4. Antall doseringer blir dermed 15 det første behandlingsåret og 12 i påfølgende år.

Sammenligningen av LIS-priser for 2016 viser at legemiddelkostnaden for sekukinumab ved AS er noe høyere enn for certolizumab det første året, og deretter lavere i påfølgende behandlingsår. Sammenlignet med de øvrige pasientadministrerte TNF α -hemmerne for AS, har sekukinumab en lavere årskostnad.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Novartis har beregnet at omsetningen for biologiske legemidler til pasienter med AS er på rundt 295 mill. NOK. Beregningen er basert på et estimert antall pasienter på 2 850 (se kapittel 1.3.4) og LIS-priser for legemidlene fra 2015.

Det antas at sekukinumab ikke vil utvide bruken av biologiske legemidler ved AS, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende TNF α -hemmer markedet. Innføring av sekukinumab vil derfor ikke ha budsjettkonsekvenser av betydning.

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av vekst i antall pasienter med AS som får behandling med biologiske legemidler, LIS anbudspriser og anbefalinger samt kommende nye legemidler, eksempelvis biotilsvarende legemidler.

Statens legemiddelverk, 27-05-2016

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef

REFERANSER

1. Ankyloserende spondylitt: Norsk elektronisk legehåndbok; 2015. Available from: <http://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/artritter/ankyloserende-spondylitt/>.
2. Bakland G. Epidemiologiske forhold ved ankyloserende spondylitt. Norsk Epidemiologi. 2008;18 (1):10-3.
3. Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF- α hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. : HelseDirektoratet; Revidert utgave februar 2010. Available from: <https://helseDirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/664/Nasjonal-faglig-retningslinje-revmatologi-gastroenterologi-og-dermatologi-IS-1478.pdf>.
4. Ankyloserende spondylartritt (AS, Bekhterevs sykdom): Norsk legemiddelhandbok; 2016. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/21351/?ids=21352#i21352>.
5. Preparatomtale Cosentyx: Statens legemiddelverk; 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf.
6. Cosentyx: EPAR - Assessment Report - Variation 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003729/WC500199574.pdf.
7. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med. 2015;373(26):2534-48.
8. Baraliakos X. Effect of Interleukin-17A Inhibition on Spinal Radiographic Changes through 2 Years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: Results of a Phase 3 Study with Secukinumab [abstract]. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting.
9. Baeten D. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: 2-Year Efficacy and Safety Results from a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [abstract]. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting.
10. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of ankylosing spondylitis: European Medicines Agency; 2009. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003424.pdf.
11. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. N Engl J Med. 2014;371(4):326-38.
12. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. Value Health. 2014;17(2):157-73.
13. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and ExplanationsPRISMA Extension for Network Meta-analysis. Annals of Internal Medicine. 2015;162(11):777-84.

VEDLEGG 1: VURDERING AV NMA

NMA skal vurderes i henhold til relevans og troverdighet. Denne NMA er gjennomgått hovedsakelig etter ISPOR guidelines og PRISMA extension statement (12, 13) med støtte fra annen litteratur. I alt 26 spørsmål skal besvares under vurderingen og er oppsummert nedenfor.

Relevans

Pasientpopulasjonen er voksne som har aktiv eller svært aktiv AS til tross for behandling med DMARD, NSAID og/eller TNF α -hemmer. Dette anses relevant. De inkluderte intervensjonene etanercept, adalimumab, infliksimab, golimumab og certolizumab er relevante for denne pasientgruppen. Utfallsmålene for effekt er kjente og vanlig brukt i studier av AS. Det er laget separate NMA for de ulike utfallsmålene. Det er kun effektdata ved 12-14 ukers behandling som er sammenlignet og analysert.

AS er en kronisk sykdom og langtidsbehandling er aktuelt. Utfall for sikkerhet og helsereelatert livskvalitet er heller ikke analysert og det mangler også en numerisk oppsummering og diskusjon rundt disse.

Oppsummert er relevansen ikke tilstrekkelig fordi analyse og/eller numerisk oppsummering av relevante utfall på sikkerhet og langtidseffekt mangler.

Troverdighet

Evidensgrunnlaget

Evidensgrunnlaget er basert på litteratursøk som er gjort i flere ulike relevante databaser, konferanseabstrakt og i to ulike internettsider for å finne pågående, avbrutte eller fullførte kliniske studier. Søkestrenger er vist i detalj. Inklusjons- og eksklusjonskriterier ble definert a priori og er entydige. Seleksjon av studier er grundig beskrevet.

Studiene er sammenknyttet i separate fullstendige nettverk for hvert utfall. Hver studie er kvalitetsgjennomgått etter 7 kriterier. Baseline pasientkarakteristika er beskrevet og aktuelle effektmodifiserende faktorer vurdert. Kjønn, alder, vekt, sykdommens alvorlighet ved baseline (målt som CRP, BASFI/BASMI/BASDAI skår), varighet av AS og andel med tidligere bruk av biologiske legemidler/behandlingssvikt ble vurdert som spesielt aktuelle effektmodifiserende faktorer. Systematiske forskjeller i baseline ble ikke funnet med unntak av relativt sett lengre varighet av AS i en studie.

Analyse

Det er anvendt Bayesiansk og frekventist nettverksmetaanalyse og både fixed og random-effekts modeller (for å tillate variasjon utover tilfeldig variasjon mellom studier, dvs. heterogenitet) er gjennomført. Modell fit og mål for heterogenitet beregnes. Til den bayesianske statistiske metoden ba Legemiddelverket om at valgene av hhv. lineær modell og vague priors ble redegjort for. Vi ba videre om tilleggsanalyser og forrestplots der non informative priors ble brukt. Dette ble ikke levert av Novartis. Det var et begrenset antall lukkede looper og mulighet for å teste inkonsistens mellom direkte og indirekte evidens, men det er gjort. Heterogenitet er grundig diskutert og

undersøkt på flere måter (sammenlikne inklusjons- og eksklusjonskriterier, sammenlikne baseline pasientkarakteristika, inkludere kovariater, sammenlikne endepunkt definisjoner, sammenlikne responsrater for felles referanse og placebo, Higgins I² og Cochrans Q). Det var problemer med konvergens for enkelte random-effektsmodeller trolig som følge av små nettverk med få studier. I slike tilfeller er Bayesiansk tilnærming anbefalt.

Prespesifiserte kovariater ble inkludert og svakheter ved denne typen analyser diskuteres (på grunn av lav styrke). Utførte sub-gruppeanalyser basert på tidligere behandling med biologiske legemidler og sensitivitetsanalyse med sammenslåtte 12 og 14 ukersdata ansees som relevante.

Oppsummert er beskrivelsen av analysemetodikk god.

Rapportering og transparens

For alle utfall vises figur av nettverket. Resultater fra individuelle studier er vist og resultatene fra de individuelle NMA er vist i forestplot for både Bayesiansk og frekventist analyse med tilhørende forklaring av resultatene. Krysstabeller med resultater mot hver intervensjon og placebo er vist, og det er brukt fargekoder for å framheve signifikans. Predikert responsrate er forklart og vist i figurer som viser absolutt effekt med 95 % CrI. Intervensjoner er rangert basert kumulative rankogrammer.

Rapportering av resultater er tilfredsstillende, men det mangler resultater for langtidseffekt, bivirkninger og livskvalitet. Funnplot for mulig visualisering av publikasjonsbias er ikke vist.

Tolkning og konklusjon

Det konkluderes med at korttidseffekten av sekukinumab er superior i forhold til placebo, og ikke superior eller inferior i forhold til TNF α -hemmerne ved de ulike utfallsmålene. Liten størrelse på nettverket diskuteres og gir usikkerhet rundt resultatene med vide spredningsmål. Det framheves at langtidseffekt ikke kan vurderes.

Generelt er det ikke funnet bevis for at sekukinumab har vesentlig dårligere eller bedre korttidseffekt enn de inkluderte intervensjonene. Tolkningen er balansert i forhold til resultatene.

Oppsummert vurdering av NMA

Analysen er tilfredsstillende til å vurdere korttidseffekten av sekukinumab sammenlignet med de andre inkluderte intervensjonene.

Analysen tilfredsstillende ikke kravene til relevans og troverdighet med hensyn på langtidseffekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet. Det er beskrevet at data på bivirkninger og helserelatert livskvalitet er ekstrahert fra studiene, men det finnes ingen analyser eller diskusjon rundt disse utfallsmålene i innsendt dokumentasjon. Effekt utover 12-14 uker er heller ikke analysert. Det er beskrevet at data ved uke 24 og 52 er ekstrahert fra studiene og at sammenligninger ved disse tidspunktene var planlagt, men ikke mulig pga. manglende felles komparator. AS er en kronisk sykdom og langtidsbehandling er aktuelt.

Oppsummert tilfredsstillende ikke denne NMA kravene til relevans fordi sikkerhet ikke er vurdert og fordi effekt utover 12 uker ikke er vurdert. Denne alene er derfor ikke tilstrekkelig grunnlag for å gjøre en kostnadsminimeringsanalyse av sekukinumab vs. TNF α -hemmere.

VEDLEGG 2: KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Novartis har ingen kommentarer