

Hurtig metodevurdering

Sekukinumab (Cosentyx) til
behandling av psoriasisartritt

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

22-08-2016
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 psoriasisartitt (PsA). Om lag 5400 pasienter er aktuelle for behandling med et av de biologiske legemidlene for PsA hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten.

Alvorlighet og helsetap

En nasjonal faglig retningslinje stiller krav til sykdomsaktivitet, varighet av sykdommen og tidligere behandling for bruk av biologiske legemidler ved PsA. 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 PsA.

I kliniske studier har sekukinumab vist en klinisk relevant effekt på tegn og symptomer ved PsA, også hos pasienter som tidligere har brukt TNF α -hemmer. ACR 20, 50 og 70 respons var hhv. 51 %, 35 % og 21 % for sekukinumab 150 mg og 54 %, 35 % og 20 % for sekukinumab 300 mg 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 andre biologiske legemidler ved PsA finnes ikke. Novartis har derfor gjort en indirekte sammenligning. Denne viser at det kan være forskjeller i korttidseffekt mellom disse legemidlene. Korttidseffekten av sekukinumab er innenfor den variasjonen i effekt som er mellom de biologiske legemidlene som inngår i LIS-anbud fra før. 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 andre biologiske legemidler ved PsA.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderer at sekukinumab kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som andre biologiske legemidler ved PsA.

Med LIS-priser (2016) er legemiddelkostnaden for sekukinumab i det nedre sjiktet for dosering 150 mg og i det midtre sjiktet for dosering 300 mg, når summen av legemiddelkostnadene for de to første behandlingårene sammenlignes for de pasientadministrerte biologiske legemidlene.

Indirekte sammenligninger av studier viser at det kan være klinisk relevante effektforskjeller mellom de biologiske legemidlene ved PsA. Legemiddelverket mener derfor at det ved senere LIS-anbud kan vurderes om både nytte og kostnad bør være grunnlag for rangering i anbefalingene.

INNHold

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHold.....	4
LOGG.....	5
ORDLISTE.....	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 PSORIASISARTRITT (1)	7
1.2 ALVORLIGHETSGRAD.....	7
1.3 BEHANDLING	8
1.3.1 <i>Behandling med sekukinumab (Cosentyx)</i>	8
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger</i>	9
1.3.3 <i>Behandlingsalternativer</i>	10
1.3.4 <i>Pasientgrunnlag</i>	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	11
2.1.1 <i>Beskrivelse av studier</i>	12
2.1.2 <i>Pågående studier</i>	15
2.2 SYSTEMATISKE OVERSIKTER, METAANALYSER, INDIREKTE SAMMENLIKNINGER	16
2.3 HELSERELATERT LIVSKVALITET	17
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	18
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO).....	18
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	20
3.2.1 <i>Primærstudier</i>	20
3.2.2 <i>Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger</i>	20
3.3 OPPSUMMERING.....	21
4 LIS – ANBUD	22
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	23
REFERANSER	24
VEDLEGG 1: VURDERING AV NMA	26
VEDLEGG 2: KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	29

LOGG

Bestilling:	ID2015_024 Sekukinumab (Cosentyx). Indikasjon II. Behandling av psoriasisartritt (PsA) og ankyloserende spondylitt (AS, Bekhterevs sykdom)	
	<i>Denne metodevurderingen gjelder PsA</i>	
Forslagstiller:	Novartis Norge AS	
Legemiddelfirma:	Novartis Norge AS	
Preparat:	Cosentyx	
Virkestoff:	sekukinumab	
Indikasjon:	Cosentyx alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter, når respons på tidligere sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddelbehandling (DMARD) ikke har vært tilstrekkelig.	
ATC-nr:	L04AC10	
Prosess		
	Saksbehandlingstid:	181 dager
	Rapport ferdigstilt:	22-08-2016
	Utredere:	Randi Krontveit Camilla Hjelm Pilar Martin Kirsti Hjelme
	Kliniske eksperter:	Clara Beate Gram Gjesdal Tore K Kvien
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>		

ORDLISTE

ACR	American College of Rheumatology, responskriterier for behandling av leddgikt
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, diagnostiske kriterier
DAS28	The 28-Joint Disease Activity Score, mål på sykdomsaktivitet.
DMARD	Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (disease-modifying antirheumatic drugs)
HAQ	Health assessment questionnaire, mål på fysisk funksjonsevne
mTSS	modified Total Sharp Score, mål på strukturell skade.
NOK	Norske kroner
PASI	Psoriasis Area and Severity Index, klinisk skåringssystem for utbredelse og alvorlighetsgrad av psoriasis
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator – Utfallsmål
PsA	Psoriasisartritt
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria, mål på sykdomsaktivitet
RCT	Randomisert kontrollert studie
SF-36	Short Form Health Survey, mål på helse relatert livskvalitet

1 BAKGRUNN

1.1 Psoriasisartritt (1)

Psoriasisartritt (PsA) er en autoimmun, inflammatorisk leddsykdom som forekommer hos pasienter med psoriasis. PsA er karakterisert ved smerter, hevelse og nedsatt bevegelighet i angrepne ledd og senefester. Leddbetennelsen er ofte asymmetrisk i motsetning til ved revmatoid artritt.

Det er flere undergrupper av PsA med ulike dominerende sykdomstegn:

- Asymmetrisk oligoartikulær type der fire eller færre små og/eller store ledd er affisert.
- Symmetrisk polyartritt som rammer flere enn 5 ledd og ligner revmatoid artritt.
- Artritt i fingrenes ytterledd (DIP-ledd, distale interfalangealledd).
- Artritts mutilans som er en sjelden, men svært deformerende og destruktiv leddgikt.
- Aksial artritt som rammer ryggøyle og iliosakralledd.

Grovt inndelt har ca. 70 % av pasientene en perifer sykdom med betennelser i de ytterste leddene i hender og føtter, mens ca. 30 % har hovedsymptomene fra rygg- og bekkenledd.

PsA er like vanlig hos kvinner som hos menn. Vel 2% av befolkningen har psoriasis og ca. 5-10% av disse får PsA. Sykdommen starter oftest i alderen mellom 30 og 50 år.

1.2 Alvorlighetsgrad

PsA er en livslang, residiverende tilstand der alvorlighetsgraden varierer over tid. Prognosen er avhengig av type PsA. Ved affeksjon av få ledd er forløpet ofte mildt. Ved affeksjon av mange ledd, og høy inflammasjonsaktivitet, kan det utvikles ledd-destruksjoner, feilstillinger, og betydelig påvirkning på funksjonsnivå og livskvalitet. Det er ikke nødvendigvis samsvar mellom alvorlighetsgraden av psoriasis og artritten.

Legemiddelverket har tidligere beregnet alvorlighetsgraden av PsA på gruppenivå hos pasienter med behandlingssvikt eller kontraindikasjon mot biologiske legemidler og som får støttebehandling/best supportive care (2). For denne pasientgruppen ble det beregnet et absolutt prognosetap¹ på ca. 12 QALY, og et relativt prognosetap² på ca. 46 %. Sammenlignet med tilsvarende alvorlighetsberegninger for andre pasientgrupper, ble PsA for denne pasientgruppen klassifisert som en sykdom med middels alvorlighetsgrad. Disse beregningene er imidlertid ikke direkte overførbare til pasientgruppen som vil være aktuell for biologisk behandling med sekukinumab.

¹ Absolutt prognosetap - faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden.

² Relativt prognosetap – tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen

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 PsA, se kapittel 1.3.2

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

1.3 Behandling

I norsk klinisk praksis følges anbefalingene fra EULAR (European League Against Rheumatism) i behandlingen av PsA (4). Ved milde plager er NSAID førstevalg. Sykdomsmodifiserende behandling med småmolekylære DMARD startes dersom NSAID ikke gir sykdomskontroll. Ved polyartikulær sykdom anbefales tidlig start av småmolekylære DMARD. Lokale injeksjoner med glukokortikoider kan vurderes som tilleggsbehandling, evt. systemiske glukokortikoider i lav dose.

Biologiske betennelsesdempende legemidler (adalimumab, certolizumab, etanercept, goliumumab, infliksimab, ustekinumab 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

Sekukinumab alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter, når respons på tidligere sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddelbehandling (DMARD) ikke har vært tilstrekkelig.

Sekukinumab er også indisert ved plakkpsoriasis og ankyloserende spondylitt.

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. IL-17A er oppregulert i synovialt vev hos pasienter med PsA. Ved å binde seg til og blokkere IL-17A, vil sekukinumab redusere immunaktiviteten og dermed redusere tegn og symptomer ved PsA.

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

Dosering

Anbefalt dose er:

- 300 mg for pasienter med samtidig moderat til alvorlig plakkpsoriasis og for pasienter som ikke har respondert tilstrekkelig på TNF α -hemmer.
- 150 mg for andre pasienter.

Behandlingen innledes med ukentlige doseringer i ukene 0, 1, 2 og 3, og etterfølges av månedlig vedlikeholdsdoseringer fra uke 4.

Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 16 uker med behandling.

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.

Når det gjelder immunogenitet, var det i kliniske studier mindre enn 1 % av pasientene som utviklet antistoffer mot sekukinumab etter inntil 52 uker behandling. Omtrent halvparten av antistoffene var nøytraliserende, men dette var ikke forbundet med tap av effekt eller farmakokinetiske avvik.

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 PsA er vanligvis DAS28³ > 3,2. Det anbefales også å bruke funksjonsskår (for eksempel HAQ⁴) samt måle smerte, tretthet og pasient- og leges totalvurdering av sykdomsaktivitet på VAS. Vurderingen skal også baseres på sykdommens utvikling (progresjon) og tilstedeværelse av prognostiske markører.

Krav til tidligere gjennomført behandling ved PsA er minst ett sykdomsmodifiserende legemiddel, fortrinnsvis metotreksat, som skal være forsøkt i dose opp til 20 - 25 mg ukentlig peroralt eller i injeksjonsform så fremt det ikke foreligger kontraindikasjon.

Alle pasienter under behandling med biologiske legemidler skal kontrolleres regelmessig av spesialist. Det skal settes et behandlingsmål som bør være remisjon (DAS28 < 2,6) eller lav sykdomsaktivitet (DAS28 < 3,2). Sykdomsforløp etter behandlingsstart skal dokumenteres med regelmessig oppfølging hvor relevante parametere for inflammatorisk aktivitet registreres, for eksempel antall hovne og ømme ledd, funksjonsskår, smerte og tretthet på VAS, pasientens og leges totalvurdering, SR/CRP og DAS28. 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 PsA er vist i tabellen under.

Tabell 1 Biologiske legemidler til behandling av PsA.

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-12/IL-23 hemmer	ustekinumab	Stelara	Injeksjon, pasientadministrert
IL-17A-hemmer	sekukinumab	Cosentyx	Injeksjon, pasientadministrert

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 behandlingårene er grunnlag for rangeringen i anbefalingene.

³ DAS28 (The 28-Joint Disease Activity Score) – mål på sykdomsaktivitet. Basert på antall hovne og ømme ledd, senkningsreaksjon (SR) og pasientens totalvurdering av sykdomsaktivitet på VAS. DAS28 verdien går fra 0-10 hvor remisjon er definert som DAS28 < 2,6, lav sykdomsaktivitet 2,6-3,2, moderat sykdomsaktivitet 3,2-5,1 og høy sykdomsaktivitet > 5,1.

⁴ HAQ (Health assessment questionnaire) – mål på fysisk funksjonsevne. HAQ skår fra 0-3 hvor lav skår betyr god funksjonsevne.

Basert på Bio Rheuma rapporten fra 2015 har Novartis estimert at det var rundt 2000 pasienter med PsA som fikk behandling med biologiske legemidler i 2014. Av disse fikk 35 % etanercept, 19 % adalimumab, 19 % golimumab, 16 % certolizumab og 8 % 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. Legemiddelverket mener derfor at de andre pasientadministrerte biologiske legemidlene som brukes ved PsA er relevante sammenligninger i vurderingen av om sekukinumab er kostnadseffektiv behandling.

1.3.4 Pasientgrunnlag

Novartis har estimert at rundt 2000 pasienter fikk behandling med biologiske legemidler for PsA i 2014. Estimaten er basert på tall fra Bio Rheuma rapporten fra 2015. Videre anslår Novartis at potensialet for behandling med biologiske legemidler er ca. 5400 pasienter. Dette estimatet støttes av kliniske eksperter.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
FUTURE 1 (F2306)	(6, 7)	Aktiv PsA N = 606	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
FUTURE 2 (F2312)	(7, 8)	Aktiv PsA N = 397	Sekukinumab s.c. 75 mg, 150 mg eller 300 mg uke 0, 1, 2, 3 og 4, deretter hver 4. uke fra uke 8.	Placebo

Legemiddelverket mener at studien FUTURE 2 er mest relevante for denne metodevurderingen. I denne studien er dosering av sekukinumab i tråd med godkjent preparatomtale. I FUTURE 1 gis sekukinumab intravenøst i dosering 10 mg/kg ved oppstart, noe som ikke er en relevant dosering i klinisk praksis. I FUTURE 1 brukes heller ikke vedlikeholdsdosering 300 mg sekukinumab.

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

2.1.1 Beskrivelse av studier

Tabell 2 Metode FUTURE 2

Design	Randomisert, dobbeltblindet, parallelle grupper, multisenter, fase 3 Rerandomisering av ikke-respondere ved uke 16 og respondere ved uke 24 i placebogruppen. Primært utfallsmål ved uke 24. Total oppfølgingstid 5 år.
Pasientpopulasjon	≥18 år PsA diagnostisert etter CASPAR ⁵ -kriteriene, symptomer i minst 6 måneder. Aktiv sykdom (≥3 ømme og ≥3 hovne ledd) til tross for behandling med NSAID, DMARD eller TNF α -hemmer. Aktiv plakkpsoriasis eller dokumentert sykehistorie med plakkpsoriasis. Samtidig behandling med orale kortikosteroider og metotreksat tillatt. N = 397
Intervensjon	sekukinumab 300 mg (n = 100) sekukinumab 150 mg (n = 100) sekukinumab 75 mg (n = 99) Dosering s.c. uke 0, 1, 2, 3 og 4, deretter hver 4. uke fra uke 8
Komparator	Placebo (n = 98) Ved uke 16 ble pasientene klassifisert som respondere (≥20% forbedring fra baseline i antall ømme og hovne ledd) eller ikke-respondere. Pasientene i placebogruppen ble randomisert 1:1 til sekukinumab 300 mg eller 150 mg hver 4. uke fra uke 16 (ikke-respondere) eller uke 24 (respondere). Data som ble innhentet etter at placebopasienter hadde byttet til sekukinumab ved uke 16, ble ansett som manglende datapunkter.
Primære utfallsmål	ACR 20 ⁶ respons ved uke 24
Sekundære utfallsmål	<u>Ved uke 24:</u> PASI ⁷ 75 PASI 90 DAS28-CRP SF36-PCS HAQ-DI ACR50 Oppløsning av daktylitt Oppløsning av entesitt

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

⁵ CASPAR – Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

⁶ ACR (American College of Rheumatology) – responskriterier for behandling av leddgikt. ACR 20/50 respons er definert som ≥ 20/50 % forbedring i antall hovne og ømme ledd, og i tre av fem andre kliniske utfall: smerte (VAS), pasientens totalvurdering (VAS), legens totalvurdering (VAS), fysisk funksjonsevne (MHAQ), akutfasereaktant (SR eller CRP).

⁷ PASI (Psoriasis Area and Severity Index) - skåringsverktøy for utbredelse og alvorlighetsgrad av psoriasis (skår 0-72). PASI 75/90 er definert som ≥ 75/90 % reduksjon i PASI skår.

Pasienter med de ulike kliniske subtypene av PsA ble tatt med, inkludert polyartikulær artritt, spondylitt, asymmetrisk perifer artritt, artritt mutilans og involvering av DIP-ledd.

Baseline pasientkarakteristika var generelt godt balansert mellom behandlingsgruppene. Det var noe ubalanse mellom gruppene for PASI skår, andel kvinner og andel pasienter med utbredt psoriasis, daktylitt eller entesitt. Se tabell.

Tabell 3 Baseline pasientkarakteristika i FUTURE 2

	Sekukinumab 300 mg (n = 100)	Sekukinumab 150 mg (n = 100)	placebo
Alder	46,9	46,5	49,9
Kvinner	49 %	45 %	60 %
Tidligere behandling med TNF α -hemmer			
0	67 %	63 %	64 %
1	16 %	26 %	16 %
2 eller 3	17 %	11 %	19 %
Tilleggsbehandling			
metotreksat	44 %	44 %	51 %
glukokortikoid	18 %	23 %	21 %
Pasienter med spesifikke sykdomskarakteristika			
Psoriasis \geq 3 % av kroppsoverflaten	41 %	58 %	44 %
Daktylitt	46 %	32 %	28 %
Entesitt	56 %	64 %	66 %
Sykdomsaktivitet			
Antall ømme ledd (av 78)	20,2	24,1	23,4
Antall hovne ledd (av 76)	11,2	11,9	12,1
DAS28-CRP	4,8	4,9	4,7
HAQ-DI	1,3	1,2	1,2
PASI	11,9	16,2	11,6
Legens totalvurdering (VAS)	55,0	56,7	55,0
Pasientens totalvurdering (VAS)	60,7	62,0	57,6
Smerte (VAS)	57,7	58,9	55,4
SF36-PCS	36,9	36,2	37,4

Resultater effektmål

FUTURE 2 viste signifikant effekt av sekukinumab sammenlignet med placebo på forbedring av tegn og symptomer ved PsA og helserelatert livskvalitet.

Tabell 4 Effekteresultater fra FUTURE 2 ved uke 24

	Placebo (n = 98)	Sekukinumab 150 mg (n = 100)	Sekukinumab 300 mg (n = 100)
ACR 20 respons	15 (15,3 %)	51 (51,0 %)***	54 (54,0 %)***
ACR 50 respons	7 (7,1 %)	35 (35,0 %)	35 (35,0 %)**
ACR 70 respons	1 (1,0 %)	21 (21,0 %)**	20 (20,0 %)**
DAS28-CRP	-0,96	-1,58**	-1,61**
HAQ-DI	-0,31	-0,48	-0,56**
PASI 75 respons ^{a)}	7/43 (16,3 %)	28/58 (48,3 %)**	26/41 (63,4 %)***
PASI 90 respons ^{a)}	4/43 (9,3 %)	19/58 (32,8 %)**	20/41 (48,8 %)***
Oppløsning av daktylitt ^{b)}	4/27 (14,8 %)	16/32 (50,0 %)**	26/46(56,5 %)**
Oppløsning av entesitt ^{c)}	14/65 (21,5 %)	27/64 (42,2 %)*	27/56 (48,2 %)**
SF-36 PCS	1,95	6,39 ***	7,25 ***

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001; versus placebo

a) Hos pasienter med psoriasis ≥ 3 % av kroppsoverflaten ved baseline

b) Hos pasienter med daktylitt ved baseline

c) Hos pasienter med entesitt ved baseline

Statistisk signifikant forskjell i ACR 20 respons for sekukinumab versus placebo ble vist fra uke 3 og utover. Effekten ble opprettholdt frem til uke 52. Av 200 pasienter opprinnelig randomisert til sekukinumab 150 mg og 300 mg, ble fortsatt 178 (89 %) av pasientene behandlet i uke 52. Av de 100 pasientene som ble randomisert til sekukinumab 150 mg, hadde 64, 39 og 20 pasienter henholdsvis en ACR 20/50/70 respons. Av de 100 pasientene som ble randomisert til sekukinumab 300 mg, hadde 64, 44 og 24 pasienter henholdsvis en ACR 20/50/70 respons.

Det var tilsvarende respons for primært og sekundære hovedendepunkter uavhengig av om pasientene fikk samtidig behandling med metotreksat eller ikke.

ACR 20 responser ble forbedret ved uke 24 hos både TNF α -hemmer naive pasienter og TNF α -hemmer erfarne pasienter, med en litt høyere respons hos gruppen som var TNF α -hemmer naive. I gruppen som var tidligere behandlet med TNF α -hemmer, var det kun dosen på 300 mg som viste signifikant høyere responsrate for ACR 20 sammenlignet med placebo (p < 0,05), og denne dosen viste også betydelig klinisk fordel over 150 mg på flere sekundære endepunkter.

Tabell 5 ACR 20 respons for pasienter som er hhv TNF α -hemmer naive og erfarne

	Placebo	Sekukinumab 150 mg	Sekukinumab 300 mg
ACR 20 respons			
- TNF α -hemmer naive	16 %	64 %	58 %
- TNF α -hemmer erfarne	14 %	30 %	46 %

Det er ikke gjort radiografiske målinger i FUTURE 2. I FUTURE 1 ble strukturell skade vurdert radiografisk ved bruk av mTSS⁸. Sekukinumab-gruppen hadde signifikant mindre radiografisk progresjon fra baseline til uke 24 enn placebogruppen (mTSS hhv 0,13 og 0,57, $p < 0,05$). Andel pasienter uten sykdomsprogresjon (endring fra baseline i mTSS $\leq 0,5$) ved uke 24 var 82,3 % for sekukinumab 150 mg og 75,7 % for placebo. Hemming av strukturell skade ble opprettholdt ved behandling med sekukinumab opp til uke 52. Andel pasienter uten sykdomsprogresjon fra uke 24 til uke 52 var 85,7 % for sekukinumab 150 mg.

Lengste oppfølgingsdata er fra FUTURE 1. I denne studien var det 167/202 (82,7 %) av pasientene randomisert til 150 mg sekukinumab som fullførte 2 år behandling (9). Ved uke 104 var ACR 20/50/70 responsrater 66,8/39,0/22,4% (Intent-to-treat analyse).

Resultater bivirkninger

De vanligste bivirkningene var øvre luftveisinfeksjoner (17,9 %, 17,6 % og 20,7 % for hhv. sekukinumab 300 mg, 150 mg og placebo) og nasofaryngitt (13,5 %, 12,3 % og 24,2 % for hhv. sekukinumab 300 mg, 150 mg og placebo). Alvorlige bivirkninger ble rapportert av hhv. 6,4 %, 5,1 % og 8,6 % av pasientene på hhv. sekukinumab 300 mg, 150 mg og placebo. Med sekukinumab omfattet dette bl.a. tre tilfeller av skvamøst cellekarsinom, ett hjerteinfarkt, en hemoragisk diaré og to tilfeller av ulcerøs kolitt. Candidainfeksjoner ble rapportert hos 11 pasienter på sekukinumab og ingen på placebo. Det var ingen dødsfall i studien.

Etter 2 års oppfølging i FUTURE 1 var infeksjoner vanligste bivirkning av sekukinumab (67,9 per 100 pasientår) (9). Maligne/uspesifiserte tumorer og alvorlige kardiovaskulære hendelser forekom med rater på hhv. 0,6 og 0,7 per 100 pasientår.

2.1.2 Pågående studier

Innen PsA er det planlagt en direkte sammenlignende studie av sekukinumab og adalimumab (EXCEED 1) og en annen studie på bruk av ultralyd (Power Doppler Ultrasonografi, PDUS) for å måle respons på sekukinumab. Novartis starter også opp en studie på PsA pasienter med aksial involvering.

⁸ mTSS (modified Total Sharp Score) – mål på strukturell skade. Skår fra 0 – 528 der høyere skår indikerer mer erosjon og reduserte leddspalter

2.2 Systematiske oversikter, metaanalyser, indirekte sammenlikninger

Direkte sammenliknende studier mellom sekukinumab og andre godkjente biologiske legemidler til behandling av PsA er ikke funnet. Det er derfor gjennomført indirekte sammenlikning via placebo av sekukinumab 150 og 300 mg versus de biologiske legemidlene etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab, golimumab and certolizumab, samt det ikke-biologiske legemiddelet apremilast.

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

- ACR ved uke 12 og 16:
 - ACR skår inndelt i kategoriene $ACR < 20$, ACR_{20-50} , ACR_{50-70} og $ACR \geq 70$
 - ACR_{20} og ACR_{50} respons analysert som binominale endepunkter
- PASI skår inndelt i kategoriene $PASI < 50$, $PASI_{50-74}$, $PASI_{75-90}$ og $PASI \geq 90$ etter 12 uker
- Andelen pasienter som oppnådde PsARC⁹ respons etter 12 uker modellert som binominalt endepunkt.

Følgende data for effekt, helse relatert livskvalitet og sikkerhet ble ekstrahert, men ikke analysert:

- DAS28-CRP
- helse relatert livskvalitet: EQ-5D, HAQ-DI, SF-36, DLQI
- Symptomer på PsA (antall hovne ledd, antall ømme ledd, CRP nivå, entesitt- og daktylittskår)
- Bivirkninger
- Behandlingsavbrudd på grunn av bivirkninger
- Alvorlige bivirkninger: kardiovaskulære hendelser, kreft (melanom og annen hudkreft, lymfom), alvorlige infeksjoner (f.eks. tuberkulose og herpes) og død.

Det ble inkludert 19 studier hvor alle hadde placebo som komparator. Det er gjort sub-gruppeanalyser på biologisk naive og biologisk erfarne pasienter.

Resultatene av NMA viser at det kan være forskjeller i korttidseffekt mellom legemidlene på utfallsmål som er relevante for PsA, som ACR og PsARC.

⁹ PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) – mål på sykdomsaktivitet. Baseres på antall hovne og ømme ledd, i tillegg til pasientens og legens vurdering av sykdomsaktivitet. Det være ≥ 30 % forbedring i antall hovne og ømme ledd og ≥ 20 % forbedring i legens eller pasientens globale vurdering av sykdomsaktiviteten (minst 2 av 4 faktorer, inkludert at minst ett leddmål skal være forbedret). I tillegg skal det ikke være forverring i noen av de individuelle målene.

Oppsummert viser resultatene på utfallsmål for effekt ved 12 og 16 uker:

- Sekukinumab er mer effektiv (superior) sammenlignet med placebo.
- Sekukinumab er mindre effektiv (inferior) sammenlignet med infliksimab, etanercept og golimumab for utfallsmålene ACR skår, ACR20 og PsARC respons ved 12 uker. Flere av disse forskjellene ble ikke vist for hhv. biologisk naive pasienter og ved bruk av data fra 16 uker.
- Sekukinumab er mer effektiv (superior) sammenlignet med certolizumab, ustekinumab og apremilast for utfallsmålet ACR skår ved 16 uker.
- Sekukinumab er mer effektiv (superior) sammenlignet med certolizumab, etanercept og golimumab for utfallsmålet PASI skår ved 12 uker.
- Ved andre utfallsmål har sekukinumab ikke dårligere eller bedre effekt sammenlignet med de andre inkluderte intervensjonene.

Langtidseffekt var ikke mulig å analysere.

2.3 Helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet ble målt ved hjelp av det generiske instrumenter SF-36 "Physical Component Summary" i FUTURE 2 før studiestart og ved uke 24. Pasienter behandlet med sekukinumab viste forbedringer i livskvalitet målt ved SF-36 "Physical Component Summary" ($p < 0,001$), se

Tabell 4.

3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for norske forhold (PICO)¹⁰

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Krav til sykdomsaktivitet og tidligere behandling for pasienter som ble inkludert i FUTURE 2 samsvarer langt på vei med de kravene som stilles i den nasjonale faglige retningslinjen for biologisk behandling ved PsA (3).

I retningslinjene er krav til sykdomsaktivitet vanligvis $DAS28 > 3,2$. Det anbefales også å bruke funksjonsskår (for eksempel HAQ), måle smerte, tretthet og pasient- og leges totalvurdering av sykdomsaktivitet på VAS og å vurdere sykdomsprogresjon. Kliniske eksperter vurderer at studiepopulasjonen i FUTURE 2 er en relativt syk pasientgruppe med høy $DAS28$ (4,7 – 4,9) og et høyt antall hovne ledd (11-12) ved baseline. Andre mål på sykdomsaktivitet vurderes å være representative for norske pasienter, se Tabell 3.

¹⁰ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

I retningslinjene er kravet til tidligere behandling minst ett DMARD, fortrinnsvis metotreksat (20 - 25 mg ukentlig). I FUTURE 2 var kravet at pasientene hadde aktiv PsA til tross for behandling med NSAID, DMARD eller TNF α -hemmer. Det var 65 % av pasientene som ikke hadde brukt TNF α -hemmer tidligere. Samtidig behandling med metotreksat eller orale glukokortikoider var tillatt, og ved baseline var det 47 % av pasientene som brukte metotreksat og ca. 20 % som brukte glukokortikoid. Kliniske eksperter påpeker at andelen som bruker glukokortikoid er noe høyere enn i norsk klinisk praksis og at gjennomsnittlig dose metotreksat på ca. 18 mg/uke i FUTURE 2 er lavere enn det som er anbefalt i behandlingsretningslinjer.

I preparatomtalen er det påpekt at det var for få pasienter med aksial involvering i studiene til at det kunne gjøres en meningsfull vurdering (5). Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) har vurdert at data fra studier på ankyloserende spondylitt (AS) kan ekstrapoleres til pasienter med PsA. Ved AS har sekukinumab vist effekt på aksial involvering og fysisk funksjonsevne.

Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen i hovedsak 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 300 mg for pasienter med samtidig moderat til alvorlig plakkpsoriasis og for pasienter som ikke har respondert tilstrekkelig på TNF α -hemmer og 150 mg for andre pasienter. Dosen settes ukentlig ved oppstart og deretter månedlig. FUTURE 2 har behandlingsarmer med disse doseringene. Doseringsanbefalingen i preparatomtalen er basert på resultater fra FUTURE 2 der sekukinumab 300 mg viste bedre effekt på ACR respons hos TNF α -hemmer erfarne pasienter og på PASI 75/90 enn 150 mg. Legemiddelverket vurderer at intervensjonen er relevant for klinisk praksis.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

FUTURE 1 og 2 er placebokontrollerte. Mangel på aktiv kontrollarm gjør det vanskelig å vurdere effekten av sekukinumab sammenlignet med andre behandlingsalternativer til pasienter med PsA.

Utfallsmål (O)

Bruk av ACR20 som primært utfallsmål og ACR50/70 som sekundære utfallsmål i FUTURE 2 er i tråd med retningslinje for klinisk utprøving av legemidler for PsA fra Europeiske legemiddelmyndigheter (10). ACR50/70 har de samme responskriteriene som ACR20, men er definert som en større forbedring (50% og 70% i stedet for 20%) og samsvarer trolig i større grad med en klinisk relevant effekt. ACR20/50/70 responskriteriene er opprinnelig utviklet for revmatoid artritt, og viktige utfallsmål for PsA som vurdering av spondylitt, entesitt og daktylitt er ikke med i ACR. Oppløsning av daktylitt og entesitt er sekundære utfallsmål i FUTURE 2, men det er en svakhet at det mangler en egen vurdering av aksial sykdom i studien. ACR brukes i liten grad i norsk klinisk praksis.

DAS28 og HAQ-DI brukes som mål på hhv. sykdomsaktivitet og fysisk funksjonsevne i FUTURE 2. Disse verktøyene brukes i klinisk praksis.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

3.2.1 *Primærstudier*

FUTURE 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 noe ubalanse mellom gruppene for PASI skår, andel kvinner og andel pasienter med utbredt psoriasis, daktylitt eller entesitt. Det var ikke noen uventet ubalanse i andelen pasienter som stoppet behandling med studiemedisin i de ulike behandlingsarmene.

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål. Resultater er rapportert for alle utfall.

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

FUTURE 2 var placebokontrollert kun de første 16 – 24 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.

Placebogruppen ble rerandomisert til sekukinumab ved hhv. uke 16 for ikke-respondere (55 pasienter) og uke 24 for respondere (33 pasienter). De første effektresultatene er fra uke 24, dvs. etter at 55 pasienter har byttet fra placebo til aktiv behandling. Data som ble innhentet etter at placebopasienter hadde byttet til sekukinumab ved uke 16, ble ansett som manglende datapunkter. Denne rerandomiseringen og håndteringen av dataene medfører at direkte sammenlikning utover 16 uker er beheftet med usikkerhet. Sensitivitetsanalyser, der faktiske data for pasienter som byttet fra placebo til aktiv behandling ved uke 16 ble analysert som placebo ved uke 24, viste imidlertid samsvarende effektresultater ved 24 uker.

Lengste oppfølgingstid i de publiserte studiene er 52 uker. Toårsdata fra FUTURE 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 vurderer at analysen er tilfredsstillende til å vurdere korttidseffekten av sekukinumab sammenlignet med de øvrige 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 disse utfallsmålene i den innsendte dokumentasjonen. Dette ble etterspurt av Legemiddelverket.

For bivirkninger viser Novartis til studiene FIXTURE og CLEAR der sekukinumab er sammenlignet direkte med hhv etanercept og ustekinumab hos pasienter med psoriasis (11, 12). I FIXTURE ble det vist tilsvarende forekomst av bivirkninger for sekukinumab og etanercept (11). 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. I CLEAR var bivirkningsprofilen sammenlignbar for sekukinumab og ustekinumab etter 16 uker (12). Legemiddelverket vurderer det som rimelig at forekomst av bivirkninger for disse legemidlene vil være uavhengig av om pasienten har psoriasis eller PsA. Når sekukinumab har vist tilsvarende forekomst av bivirkninger som etanercept og ustekinumab hos pasienter med psoriasis, kan det antas at dette også vil gjelde hos pasienter med PsA.

For langtidseffekt viser Novartis til 1-årsdata fra FUTURE 2 og 2-årsdata fra FUTURE 1, se kapittel 0. Disse dataene viser at effekten av sekukinumab vedvarer over tid. Videre viser Novartis til en indirekte sammenligning ved bruk av MAIC (Matching Adjusted Indirect Comparison) av sekukinumab og adalimumab (13). Denne analysen viste statistisk signifikant høyere ACR responsrater for sekukinumab vs. adalimumab ved uke 48.

3.3 Oppsummering

Det er vist at sekukinumab har en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt på tegn og symptomer ved PsA 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 PsA. Foreløpig er det sparsomt med langtidsdata som kan si noe om evt. avtagende effekt over tid.

Legemiddelverket mener at innsendt NMA er tilfredsstillende til å vurdere korttidseffekten av sekukinumab sammenlignet med de biologiske legemidlene som inngår i LIS-anbud for PsA. Resultatene av NMA viser at det kan være forskjeller i korttidseffekt mellom disse legemidlene. Korttidseffekten av sekukinumab på relevante utfallsmål for PsA (ACR og PsARC) er innenfor den variasjonen i effekt som er mellom de biologiske legemidlene som inngår i LIS-anbud fra før. 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 andre biologiske legemidler ved PsA.

4 LIS – ANBUD

Legemiddelverket konkluderer på bakgrunn av vurderingen over med at sekukinumab kan inngå i LIS-anbudet på like vilkår som de øvrige pasientadministrerte biologiske legemidlene.

Novartis har levert LIS-tilbud på sekukinumab for 2016. Legemiddelkostnader for sekukinumab og alle pasientadministrerte biologiske legemidler er sammenlignet for PsA ved bruk av LIS-priser. Andre behandlingkostnader er vurdert å være like.

Anbefalt dose sekukinumab ved PsA er:

- 300 mg for pasienter med samtidig moderat til alvorlig plakkpsoriasis og for pasienter som ikke har respondert tilstrekkelig på TNF α -hemmer
- 150 mg for andre pasienter.

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.

I LIS-anbefalingene er det summen av legemiddelkostnadene for de to første behandlingsårene som er grunnlag for rangeringen. En sammenligning av LIS-prisene (2016) for de pasientadministrerte biologiske legemidlene viser at legemiddelkostnaden for sekukinumab ligger i det nedre sjiktet for dosering 150 mg og i det midtre sjiktet for dosering 300 mg, når summen av legemiddelkostnadene for de to første behandlingsårene sammenlignes.

Tabell 6 Plassering av sekukinumab i rangeringen av de pasientadministrerte legemidlene i LIS-anbudet 2016 for PsA. Rangert etter summen av legemiddelkostnadene første to år. Rimeligste alternativ øverst.

Preparat	Virkestoff	Merknad
Cimzia	Certolizumab	
Cosentyx 150 mg	Sekukinumab	
Benapali	Etanercept	50 mg x 1/dose. Ferdigfylt sprøyte/penn.
Enbrel	Etanercept	50 mg x 1/dose. Ferdigfylt penn.
Stelara	Ustekinumab	Pasient < 100 kg. 45 mg/dose
Cosentyx 300 mg	Sekukinumab	
Simponi	Golimumab	
Humira	Adalimumab	
Enbrel	Etanercept	50 mg x 1/dose. Ferdigfylt sprøyte.
Enbrel	Etanercept	25 mg x 2/dose. Ferdigfylt sprøyte/ Sett med pulver og injeksjonsvæske.
Stelara	Ustekinumab	Pasient > 100 kg. 90 mg/dose.

Infliksimab (Inflixtra) er det rimeligste alternativet av de biologiske legemidlene ved PsA. I indirekte sammenligninger av de biologiske legemidlene ser det også ut til at det er infliksimab som jevnt over har best effekt på utfallsmål som er relevante for PsA, som ACR og PsARC. Infliksimab er imidlertid ikke pasientadministrert, men må gis som infusjon av helsepersonell hver 8. uke (vedlikehold).

Indirekte sammenligninger av studier viser at det kan være klinisk relevante effektforskjeller mellom de biologiske legemidlene ved PsA. Legemiddelverket mener derfor at det ved senere LIS-anbud kan vurderes om både nytte og kostnad bør være grunnlag for rangering i anbefalingene.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Novartis har beregnet at omsetningen for biologiske legemidler til pasienter med PsA er på rundt 203 mill. NOK. Beregningen er basert på et estimert antall pasienter på 2 000 (se kapittel 1.3.4) og LIS-priser for legemidlene fra 2016.

Sekukinumab er et nytt prinsipp (hemmer IL-17A) i behandlingen av PsA og kan være et alternativ til de andre pasientadministrerte biologiske legemidlene. Det antas likevel at sekukinumab ikke vil utvide bruken av biologiske legemidler ved PsA i vesentlig grad, men hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for biologiske legemidler. Innføring av sekukinumab vil derfor ikke gi vesentlige budsjettkonsekvenser.

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

Statens legemiddelverk, 22-08-2016

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef

REFERANSER

1. Psoriasisartritt: Norsk Elektronisk Legehåndbok; 13.11.2015. Available from: <http://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/artritter/psoriasisartritt/>.
2. Hurtig metodevurdering - Apremilast ved psoriasisartritt: Statens legemiddelverk; 2016. Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Document/s/2016-2015/Otezla_psoriasisartritt_2016.pdf.
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. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):499-510.
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. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1329-39.
7. Cosentyx: EPAR - Assessment Report - Variation 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003729/WC500199573.pdf.
8. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1137-46.
9. A. Kavanaugh PM, A. Reimold, H. Tahir, J. Rech, S. Hall, P. Geusens, Z. Wang, S. Mpofu. SECUKINUMAB PROVIDES SUSTAINED IMPROVEMENTS IN THE SIGNS AND SYMPTOMS OF ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS: 2-YEAR EFFICACY AND SAFETY RESULTS FROM THE PHASE 3 RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL, FUTURE 1. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2016); London, UK2016.
10. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis: European Medicines Agency; 2006. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003413.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. Thaci D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015.
13. P. Nash IBM, P. Mease, H. Thom, S. Cure, E. Palaka, K. Gandhi, S. Mpofu, S. Jugl. SECUKINUMAB FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS: COMPARATIVE EFFECTIVENESS RESULTS VERSUS ADALIMUMAB UP TO 48 WEEKS USING A MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISON. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2016); London, UK.
14. 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.
15. 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 explanations. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):777-84.

VEDLEGG 1: VURDERING AV NMA

NMA skal vurderes i henhold til relevans og troverdighet og denne NMA er gjennomgått hovedsakelig etter ISPOR guidelines og PRISMA extension statement (14, 15) med støtte fra annen litteratur. I alt 26 spørsmål skal besvares under vurderingen og er oppsummert nedenfor.

Relevans

Pasientpopulasjonen er voksne som har aktiv PsA til tross for behandling med DMARD, NSAID og/eller TNF α -hemmer og/eller biologisk behandling. Dette anses relevant. De inkluderte intervensjonene etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab, golimumab og certolizumab, samt det ikke-biologiske legemiddelet apremilast er relevante for denne pasientgruppen. Utfallsmålene for effekt er kjente og vanlig brukt i studier av PsA. Det er laget separate NMA for de ulike utfallsmålene og for ordinale samt dikotome utfallsmål.

Det er kun effektdata ved 12 og 16 ukers behandling som er sammenlignet og analysert. PsA er en kronisk sykdom og langtidsbehandling er aktuelt. Utfall for sikkerhet og helse relatert 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 fra september 2014 som er gjort i flere ulike relevante databaser, konferanseabstrakt og i to ulike internettsider for å finne pågående, avbrutte eller fullførte kliniske studier. Legemiddelverket ba om et oppdatert litteratursøk for å se om det har kommet studier som oppfyller inklusjonskriteriene etter september 2014. Dette ble ikke levert av Novartis. Søkestrenger er vist i detalj. Inklusjons- og eksklusjonskriterier ble definert a priori og er entydige. Seleksjon av studier er grundig beskrevet. Sekukinumab-studien FUTURE 1 er ikke inkludert, og dette er begrunnet med at doseringen som ble brukt (10 mg/kg intravenøst ved oppstart) ikke er i henhold til preparatomtalen.

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. Baseline CRP, PASI skår, vekt, varighet av PsA og andel som tidligere har brukt biologiske legemidler ble vurdert som spesielt aktuelle effektmodifiserende faktorer. Systematiske forskjeller i baseline ble ikke funnet med unntak av relativt høy baseline PASI skår i en studie.

Oppsummert er evidensgrunnlaget tilfredsstillende og godt nok dokumentert, men litteratursøket burde være oppdatert.

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 analyser og forestplot der non informative priors ble brukt. Dette ble tilfredsstillende besvart 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 subgruppeanalyser basert på tidligere behandling med biologiske legemidler anses som relevante.

Oppsummert er beskrivelsen av analysemetodikk tilfredsstillende.

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 på kumulative rankogrammer.

Rapportering av resultater er god og transparent, 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 i begge doser er superior i forhold til placebo. Videre varierer det om effekten av sekukinumab er superior, inferior eller verken superior eller inferior i forhold til de andre behandlingene. Dette varierer også med hvilket utfallsmål som analyseres. Liten størrelse på nettverket diskuteres og gir usikkerhet rundt resultatene med vide spredningsmål. Det presiseres at langtidseffekt ikke kan vurderes.

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 ved PsA.

Analysen tilfredsstiller 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 16 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. cross-over av ikke-respondere fra placeboarmer før disse tidspunktene. PsA er en kronisk sykdom og langtidsbehandling er aktuelt.

Oppsummert tilfredsstiller ikke denne NMA kravene til relevans fordi sikkerhet ikke er vurdert og fordi effekt utover 16 uker ikke er vurdert. Denne alene er derfor ikke tilstrekkelig grunnlag for å sammenligne sekukinumab med de andre biologiske legemidlene for PsA.

VEDLEGG 2: KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Novartis har ingen kommentarer