

Hurtig metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelseteneste

ID2017_002 Sarilumab til
behandling av moderat til
alvorleg aktiv reumatoid artritt

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

27-03-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta skal bidra til at nye metodar som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetenesta blir vurdert på ein systematisk måte med omsyn til effekt og sikkerheit, og til konsekvensar for helsetenesta og samfunnet før desse takast i rutinebruk. Hovudlinjene i det nye systemet som er skildra i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingetsmelding 10 (2012-2013) «God kvalitet – trygge tenester». Dei regionale helseføretaka, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetenesta, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgåvene knytt til etablering og implementering av det nye systemet. Samla skal Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta bidra til rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeiding av hurtige metodevurderingar av enkeltstående legemiddel. Ei hurtig metodevurdering er ei systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar. For legemiddel vil det som oftast dreie seg om budsjettkonsekvensar eller ressursallokering. Bevisbyrda knytt til dokumentasjon for effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet ligg alltid hos MT-innehavar for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gje rettleiing til legemiddelfirmaa.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk og føresetnader gitt for analysen utarbeidd av MT-innehavar, og dei presenterte resultatane.

Legemiddelverket utfører ikkje egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysingar hos søkeren eller på eiga hand søke etter oppdatert informasjon og gjere egne berekningar av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og meirkostnad samanlikna med relevant komparator. Denne kostnad-effektbrøken vurderast opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sjukdommen.

Legemiddelverket vurderer ikkje nytte-risiko-balansen som allereie er utreda i marknadsføringsløyveprosessen.

Metodevurderingane av legemiddel skal støtte opp under kvalifiserte vedtak om eventuell innføring og prioriteringar som gjerast på helseføretaksnivå. Legemiddelverket har ikkje mynde til å fatte vedtak i dette systemet.

Alle vurderingane våre publiserast og rapportane er tilgjengelege for ålmenta.

(www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Kevzara (sarilumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt og sikkerhet ved bruk av Kevzara i samsvar med ID2017_002 *Sarilumab til behandling av moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt*. Vurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Sanofi.

Bakgrunn

Kevzara er eit legemiddel til behandling av reumatoid artritt. Den generelle kliniske effekten ved behandling av reumatoid artritt er dokumentert gjennom utferdning av marknadsføringsløyve. Om lag 500 pasientar er aktuelle for behandling med Kevzara til behandling av moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt kvart år i Noreg.

Effektdokumentasjon i samsvar med norsk klinisk praksis

Frå 01.02.2019 er adalimumab føretrekt på LIS' TNF/Bio-liste for bruk ved reumatoid artritt, men grunna Kevzaras sannsynlege plassering i behandlingstilbodet i norsk klinisk praksis og verknadsmekanisme, er det også vist analyse mot RoActemra (tocilizumab). Det finst ingen direkte samanlikningar med tocilizumab og effekten er dokumentert gjennom nettverksmetaanalyser. Sanofi har levert dokumentasjon på bruk av Kevzara som monoterapi og i kombinasjon med tradisjonelle, syntetiske sjukdomsmodifiserande legemiddel, og dokumentasjon på TNF-naïve pasientar og pasientar som har hatt inadekvat respons på TNF-behandling.

Legemiddelverket meiner at innsendte analyser viser at effekt og sikkerhet av Kevzara til behandling av moderat til aktiv reumatoid artritt er minst like god som adalimumab og tocilizumab.

Sikkerheit

Dei vanlegaste biverknadene ved bruk av Kevzara er, i tillegg til erytem på injeksjonsstaden, infeksjonar i øvre luftvegar og urinvegar, nøyttropeni, og auka leverenzym og lipid. Sikkerheita er godt dokumentert i åtte kliniske studiar, og biverknadsprofilen er ikkje vesentleg ulik den til komparatorane.

Alvorlegheit og helsetap

Legemiddelverket vurderer at reumatoid artritt er alvorleg og forbunde med til dels store funksjonstap og redusert livskvalitet.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikkje vurdert om kostnadene ved bruk av Kevzara står i eit rimeleg forhold til den nytta behandlinga gir. Dette med tanke på at Kevzara kan gå inn i LIS' anbudsprosess, og eit eige prisnotat vil komme frå LIS.

Budsjettkonsekvensar

Legemiddelverket har ikkje vurdert budsjettkonsekvensar for Kevzara til behandling av moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner det er dokumentert at Kevzara er minst like effektiv og trygg som adalimumab og tocilizumab i behandling av moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt.

INNHALD

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALD	5
LOGG	6
ORDLISTE.....	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 REUMATOID ARTRITT	8
1.3 GRAD AV ALVOR OG PROGNOSETAP	8
1.4 BEHANDLING AV MODERAT TIL ALVORLEG AKTIV REUMATOID ARTRITT.....	9
1.4.1 <i>Behandling med sarilumab(5)</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/tilrådingar/norsk klinisk praksis</i>	9
1.4.3 <i>Komparator</i>	12
1.4.4 <i>Behandling med tocilizumab (10)</i>	12
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	12
<i>Sarilumab i kliniske studiar</i>	14
<i>Nettverksmetaanalyse</i>	15
3 PICO.....	17
3.1 PASIENTPOPULASJON	17
3.2 INTERVENSJON	18
3.3 KOMPARATOR	18
3.4 UTFALLSMÅL.....	19
3.4.1 <i>Effekt</i>	19
3.4.2 <i>Biverknader</i>	22
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	22
4 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	24
REFERANSAR	25
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	27

LOGG

Bestilling:	<i>ID2017_002: Hurtig metodevurdering av sarilumab til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt</i>
Forslagstiller:	
Legemiddelfirma:	Sanofi
Preparat:	Kevzara
Virkestoff:	Sarilumab
Indikasjon:	Kevzara er indisert i kombinasjon med metotreksat til behandling av vaksne med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artritt som ikkje har respondert tilfredsstillande på eller er intolerant mot andre DMARD, og i monoterapi om behandling med metotreksat er ueigna.
ATC-nr:	L04AC14

Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27-02-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	23-10-2018
Klinikarar kontakta for første gang	08-02-2019
LIS kontakta for første gang av Legemiddelverket.	07-03-2019
Legemiddelverket bedt om ytterlegare dokumentasjon	22-02-2019
Ytterlegare dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	05-03-2019
Rapport ferdigstilt:	27-03-2019
Saksbehandlingstid:	156 dagar, derav 12 dagar i påvente av ytterlegare opplysingar frå legemiddelfirma. Den reelle saksbehandlingstida hos legemiddelverket er dermed 144 dagar.
Saksutgreiar:	Tove Ragna Reksten
Kliniske ekspertar:	Bjørg Tilde S. Fevang

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringar av sentrale føresetnader i analysen (bl.a. samanliknande behandling, pasientgrunnlag og overførbarheit av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarleg for rapportens innhald. Kliniske ekspertar har ikkje vore involvert i nokon konsensusprosess eller hatt nokon «peer-review»-funksjon ved utarbeidinga av rapporten.

ORDLISTE

ACR	American College of Rheumatology
bDMARD	biologisk DMARD
CRP	C-reaktivt protein
csDMARD	conventional/konvensjonell syntetisk DMARD
DAS	Disease activity score
DMARD	Disease modifying anti rheumatic drug/sjukdomsmodifiserende antireumatisk legemiddel
EULAR	European league against rheumatism
HAQ-DI	Health assesment questionnaire - disease index
i.v.	intravenøs
IL-6	Interleukin 6
MTX	metotreksat
MTX-IR	Inadekvat respons på metotreksat-behandling
NMA	Nettverksmetaanalyse
RA	reumatoid artritt
s.c.	subkutan
SJC	Swollen joint count/tal på hovne ledd
TJC	Tender joint count/tal på ømme ledd
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFi	TNF-hemmar
TNF-IR	Inadekvat respons på TNF-behandling
tsDMARD	targeted/målretta syntetisk DMARD

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Bestillerforum har bede om ei vurdering av effekt og sikkerheit av sarilumab som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat til behandling av moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt hos vaksne med inadekvat respons på ein eller fleire sjukdomsmodifiserande legemiddel (DMARDs).

Legemiddelverket har vurdert effekt og sikkerheit opp mot føretrakt legemiddel for indikasjonen.

1.2 REUMATOID ARTRITT

Reumatoid artritt (RA) er ein autoimmun sjukdom som angrip ledda og gjer dei hovne, stive og smertefulle, spesielt om morgonen. Utan sjukdomsbremisande medisinar blir brusk og beinsubstans skada, med deformerte ledd, feilstillingar og forkorta musklar og sener som resultat. Andre symptom inkluderer uttalt trøttheit (fatigue), vaskulitt og inflammasjon i sener og slimposar. RA er den mest vanlege forma for artritt og råkar mellom 0,5 og 1 % av nordmenn (1, 2), og ein reknar med om lag 1500 nye tilfelle kvart år. Det er stor overvekt av kvinner (4:1) blant pasientar under 50 år, men kjønnsfordelinga jamnar seg ut blant eldre pasientar (3). Om lag tre av fire pasientar oppnår remisjon (DAS28-CRP<2,6) eller har låg sjukdomsaktivitet med tradisjonell csDMARD-behandling (metotreksat med eller utan tilleggsbehandling i form av glukokortikoid) (4). Til trass for tidleg diagnose, god oppfølging av reumatolog og behandling med nye, effektive legemiddel er RA ein sjukdom som framleis fører til store smerter, funksjonstap og uførheit. Pasientar har auka risiko for aterosklerose, og operativ korrigerings av feilstillingar og protesekirurgi er ofte naudsynt om leddskadane har blitt for store.

Det er om lag 550 RA-pasientar som bruker dagens anti-IL6-terapi (tocilizumab), og kliniske ekspertar anslår at cirka 90 % av desse bruker preparat til subkutan injeksjon. Legemiddelverket estimerer dermed at i underkant av 500 pasientar er aktuelle for behandling med sarilumab årleg, og at mellom 50 og 90 nye pasientar er aktuelle for anti-IL-6-terapi årleg.

1.3 GRAD AV ALVOR OG PROGNOSETAP

RA er ein kronisk, livslang sjukdom og dei aller fleste pasientane har ein progressiv sjukdom som krev livslang behandling for å halde symptoma i sjakk og bremse destruksjon av ledd og funksjonstap. RA påverkar i svært stor grad livskvalitet og evne til å gjennomføre daglege aktivitetar. Til denne metodevurderingar har Sanofi har levert inn dokumentasjon på effekt og sikkerheit for å vise at sarilumab er minst like effektiv og trygg som adalimumab og tocilizumab. Legemiddelverket har i denne metodevurderinga ikkje rekna på alvorsgrad av RA.

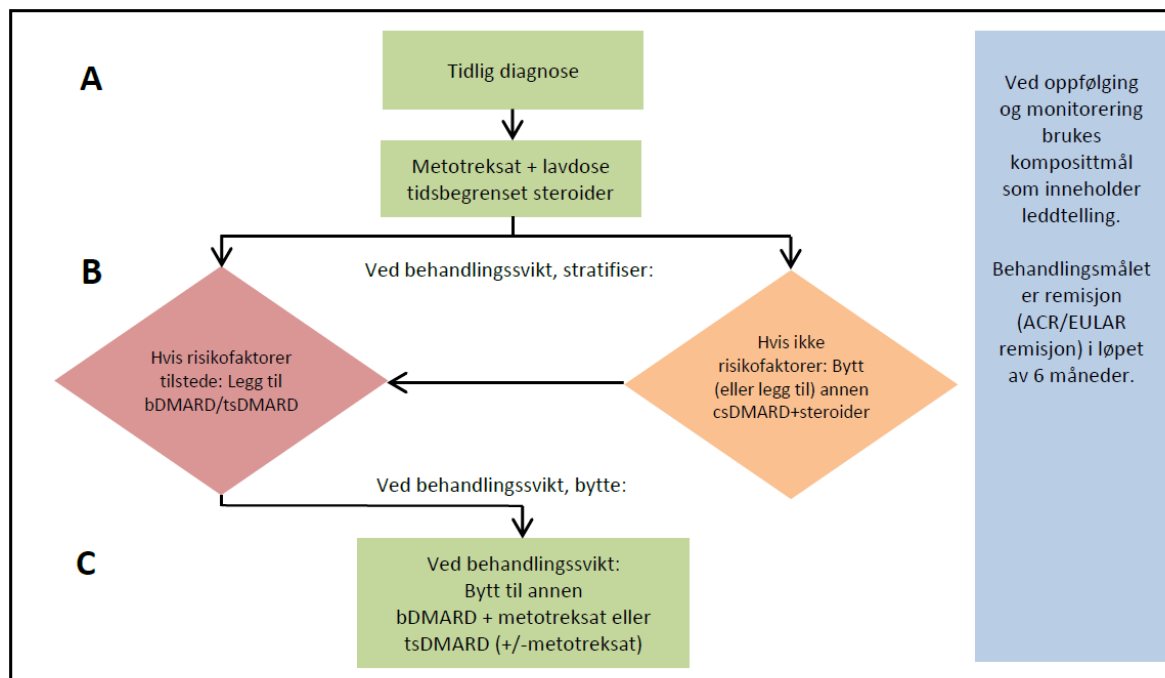
1.4 BEHANDLING AV MODERAT TIL ALVORLEG AKTIV REUMATOID ARTRITT

1.4.1 Behandling med sarilumab(5)

- Indikasjon
Sarilumab i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt hos vaksne pasientar som anten ikkje har respondert tilfredsstillande på eller som er intolerant ovanfor eit eller fleire sjukdomsmodifiserande antireumatiske legemiddel (DMARD). Sarilumab kan bli gitt som monoterapi ved intoleranse mot metotreksat eller når behandling med metotreksat ikkje er eigna.
- Verknadsmekanisme
Sarilumab er eit monoklonalt humant anti-interleukin (IL) 6 reseptor antistoff. IL-6 er eit pleiotropisk cytokin med auka førekomst i synovialvæske hos RA-pasientar, og spelar ei viktig rolle i både inflammasjonen og leddestruksjonen i RA. Sarilumab binder til både membranbunde og fri IL-6-reseptor, og hemmar IL-6-mediert signaloverføring. Dermed reduserast talet på pro-inflammatoriske immunceller i ledd og sirkulasjon, medan talet på regulatoriske T- og B-celler aukar.
- Dosering
Sarilumab doserast subkutant kvar andre veke. 200 mg er standard dose, men reduksjon til 150 mg er aktuelt i pasientar som opplever nøytropeni, trombocytopeni eller auke i leverenzym.
- Biverknader
Dei viktigaste og mest rapporterte biverknadene med sarilumab-behandling er nøytropeni, auka ALAT, erytem på injeksjonsstaden, og infeksjonar i øvre luftvegar og i urinvegar.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/tilrådingar/norsk klinisk praksis

Retningslinjene for behandling av RA i norsk klinisk praksis er skildra i Nasjonal prosedyre for diagnostikk, behandling og oppfølging av reumatoid artritt i Noreg (6) og baserer seg i hovudsak på EULAR-prinsippa og -tilrådingar(7). Konvensjonelle syntetiske sjukdomsmodifiserande legemiddel (csDMARD), vanlegvis metotreksat, er førsteval, med oppstart av biologiske DMARD (bDMARDS, tumornekrosefaktor [TNF]-hemmarar) om sjukdomsaktiviteten framleis er høg eller moderat. Om behandlingsmåla ikkje er nådd innan rimeleg tid, bytast eller leggest andre csDMARDS til (sulfasalazin, hydroksyklorokin, leflunomid), eller bDMARD bytast mot andre bDMARD eller målretta syntetisk DMARD (tsDMARD) som skildra Figur 1.



A: Tidlig behandlingsnivå: diagnose og oppstart metotreksat (+ tidsbegrenset steroider)

B: Andre behandlingsnivå: hvis målet ikke oppnås med csDMARD (metotreksat)

C: Videre behandlingsnivå: dersom første bDMARD/tsDMARD ikke har ført til behandlingsmålet.

Figur 1: Behandlingsnivå ved RA (figur frå (6), modifisert frå (7))

Dagens behandlingsretningslinjer (Tabell 1) har remisjon eller låg sjukdomsaktivitet innan seks måneder etter oppstart med DMARD som mål. I dei siste EULAR-retningslinjene er det foreslått at pasientar med mindre enn 50 % betring av symptom etter tre månader bør få justert behandlinga, og norske fagmiljø har konkludert med det same (8).

Tabell 1: Tiltrådd behandlingsløp dei første to åra etter oppstart med DMARD (6)

Behandlingsnivå	Visitt måned	Behandling hvis ikke tilfredstillende respons (hvis respons eller nådd behandlingsmål, fortsett uendret behandling)
A	0	csDMARD monoterapi* + Prednisolon 1. Metotreksat (MTX) 15 mg/uke, øke med 5mg annenhver uke til 20-25 mg/uke 2. Samtidig Folsyre 1 mg x 1 3. Prednisolon 15 mg uke 1, 10 mg uke 2, 7,5 mg uke 3, 5 mg uke 4+5, 2,5 mg uke 6+7 4. Event. kalktilskudd m/D-vit 500-1000mg + 800IE x 1 (under prednisolon behandling)
A	1	Optimalisere csDMARD monoterapi* Fortsett opptrapping MTX, justering av dose hvis bivirkninger, evt. skifte til subcutan adm. hvis måldose over 20 mg/uke. Leddinjeksjoner når det er indisert
A	2	Optimalisere csDMARD monoterapi* Skifte til subcutan MTX og øke dose til 25–30 mg/uke Eller øke sulfasalazin / hydroksyklorokin/leflunomid dosen

B	3	Responsvurdering 3 måneder etter igangsatt behandling, hvis ikke oppnådd respons: csDMARD trippelterapi (eller annen kombinasjonsbehandling)† 1. Legg til sulfasalazin, øke over 2-4 uker til 500 mg 2 x 2 og 2. Legg til hydroksyklorokin 200 mg 1 x 2
B	(4-5)	Optimalisere csDMARD kombinasjonsbehandling** Justering av dose hvis bivirkninger. Leddinjeksjoner når det er indisert
C	6	Behandlingsmålvurdering 6 måneder etter igangsatt behandling, hvis ikke oppnådd behandlingsmål: csDMARD‡ og 1. bDMARD/tsDMARD§ 1. Høyest tolererte dose MTX * og 2. Legg til første biologiske (i henhold til aktuelle LIS anbefalinger) <i>*Eller sulfasalazin /hydroksyklorokin /leflunomid hvis MTX ikke er tolerert</i>
C	9	Optimalisere csDMARD og 1. bDMARD/tsDMARD Leddinjeksjoner når det er indisert
D	12	csDMARD‡ og 2. bDMARD/tsDMARD§ Bytt til 2. biologiske (i henhold til aktuelle LIS-anbefalinger)
D	15	csDMARD‡ og 2. bDMARD/tsDMARD§ Juster dose/intervall av 2. biologiske
E	18	csDMARD‡ og 3. bDMARD/tsDMARD§ Bytt til 3. biologiske (i henhold til aktuelle LIS-anbefalinger)
E	21	Optimalisere csDMARD og 3. bDMARD/tsDMARD og prednisolon Justere dose/intervall av 3. biologiske og/eller legg til prednisolon 7,5mg
F	24	Fortsett behandlingen ifølge standard klinisk praksis

Sjukehusinnkjøp HF har innhenta tilbod på legemiddel til behandling av RA (TNF/Bio). Tabell 2 listar dei gjeldande retningslinjene frå LIS for bruk av TNF-hemmarar og andre biologiske DMARD(9). Kliniske ekspertar Legemiddelverket har vore i kontakt med stadfestar at val av behandling og i stor grad administrasjonsform er styrt av LIS-anbødet.

Tabell 2: TNF/Bio-tilråding for RA per 1. februar 2019

Preparat	Dosering	Administrasjonsform
Adalimumab Humira	Standarddose: 40 mg annankvar veke	s.c.
Infliximab Remsima	3 mg/kg. Induksjon veke 0, 2 og 6, deretter kvar 8. veke.	i.v.
Etanercept Benepali	50 mg ein gong per veke, eller 25 mg to gonger per veke.	s.c.
Baricitinib Olumiant	4 mg ein gong dagleg.	Tablettar
Tofacitinib Xeljanz	5 mg to gonger dagleg.	Tablettar
Tocilizumab RoActemra	162 mg per veke.	s.c
Certolizumab pegol Cimzia	400 mg ved start veke 0, 2 og 4, deretter 200 mg kvar 2. veke (eller 400 mg kvar 4. veke).	s.c
Abatacept	Utan i.v. induksjon: Ein injeksjon 125 mg per veke.	s.c.

Orencia		
Abatacept Orencia	Med i.v. induksjon: Ved oppstart ein infusjon (< 60 kg 500 mg, ≥60 kg, ≤ 100 kg 750 mg, > 100 kg 1000 mg), deretter ein subkutan injeksjon innan ein dag, etterfølgd av ein injeksjon 125 mg per veke.	s.c
Golimumab Simponi 50mg	50 mg en gong i månaden, same dato kvar månad.	s.c
Golimumab Simponi 100mg	Manglande effekt ved vekt over 100 kg: 50 mg første 4 mnd, deretter 100 mg kvar mnd.	s.c.
Abatacept Orencia	Dosering; < 60 kg 500 mg, ≥60 kg, ≤ 100 kg 750 mg, > 100 kg 1000 mg. Etter første infusjon vert same dose gitt etter 2 og 4 veker og deretter kvar 4. veke.	i.v.
Tocilizumab RoActemra	8 mg per kg kvar 4. veke. Dosar >800 mg per infusjon er ikkje tilrådd..	i.v.

s.c.: subkutan, i.v.: intravenøs.

1.4.3 Komparator

Sanofi har levert effektdokumentasjon til vurdering for å få delta i LIS' TNF/Bio-anbodet. For tida er adalimumab anbodsvinnar, men for pasientar som har inadekvat respons på TNFi-behandling kan tocilizumab være aktuell komparator. Legemiddelverket meiner at relevante komparatorar for denne metodevurderinga både er adalimumab 40 mg og tocilizumab 162 mg til subkutan injeksjon.

1.4.4 Behandling med komparatorar

1.4.4.1 Behandling med adalimumab(10)

- Indikasjon

Adalimumab blir brukt i kombinasjon med metotreksat til behandling av moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt hos vaksne når respons på csDMARD ikkje har vore tilstrekkeleg. Adalimumab kan brukast i monoterapi ved intoleranse mot metotreksat eller når behandling med metotreksat er ueigna. Vidare er adalimumab indisert for ei rekke andre autoimmune sjukdommar: juvenil idiopatisk artritt, pediatrik plakkpsoriasis, psoriasisartritt, Bekhterevs sjukdom (ankyloserande spondylitt), aksial spondylartritt utan radiografisk stadfesting på ankyloserande spondylitt, Crohns sjukdom, ulcerøs kolitt, psoriasis og hiroadenitt.

- Verknadsmekanisme

Adalimumab nøytraliserer TNF ved å binde spesifikt til TNF og blokkere interaksjonen med TNF-reseptorane p55 og p75 på celleoverflata.

- Dosering

Tilrådd dose adalimumab er 40 mg gitt subkutan kvar 2. veke. Metotreksatbehandling bør halde fram under behandling med adalimumab. For pasientar som med monoterapi opplever redusert respons på preparatet kan ha nytte av ein doseuke til adalimumab 40 mg kvar veke. Vidare behandling utover 12 veker utan respons bør revurderast.

- Biverknader

Dei viktigste biverknadene ved behandling med adalimumab er beinmargsdepresjon med redusert tal på kvite og raude blodceller, infeksjonar, lipidauke og stiging i leverenzymmer.

1.4.4.2 Behandling med tocilizumab(11)

- Indikasjon

Tocilizumab i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av alvorleg, aktiv og progressiv RA hos vaksne som ikkje tidlegare er behandla med metotreksat, og til behandling av moderat til alvorleg, aktiv RA hos vaksne pasientar som anten ikkje har respondert tilfredsstillande på eller som har vist intoleranse for tidlegare terapi med eitt eller fleire DMARDs eller TNF-anatgonistar. Monoterapi er aktuelt i pasientar som er intolerante mot metotreksat, eller i pasientar der metotreksat ikkje er eigna. Vidare er tocilizumab indisert til behandling av systemisk juvenil idiopatisk artritt, polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, og til behandling av kimær antigenreseptor (CAR) T-celleindusert cytokinfrigjeringsyndrom.

- Verknadsmekanisme

Tocilizumab er eit monoklonalt humant IL-6-reseptor antistoff. IL-6 er eit pleiotropisk cytokin med auka førekomst i synovialvæske hos RA-pasientar, og spelar ei viktig rolle i både inflammasjonen og leddestruksjonen i RA. Tocilizumab binder til både membranbunde og fri IL-6-reseptor, og hemmar IL-6-mediert signaloverføring. Dermed reduserast talet på pro-inflammatoriske immunceller i ledd og sirkulasjon, medan talet på regulatoriske T- og B-celler aukar.

- Dosering

Tilrådd dosering i behandling av RA er 162 mg s.c. (ferdigfylt sprøyte eller penn) ein gong kvar veke.

- Biverknader

Dei vanlegaste biverknadene er øvre luftvegsinfeksjonar, nasofaryngitt, hodepine, hypertensjon og auka ALAT (leverenzym), Alvorlege biverknader inkluderer hypersensitivetsreaksjonar, alvorlege infeksjonar og komplikasjonar til divertikulitt.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Dei kliniske studiane som inngår i effekt- og sikkerheitsvurderinga for sarilumab er lista i Tabell 3, og inkluderer studiar frå MT-prosess(12) og langtids oppfølgingsstudiar. Det finst ingen studiar som direkte samanliknar effekten av sarilumab og tocilizumab, men ASCERTAIN-studien(13), som har for låg styrke til å vurdere effektskilnader, samanliknar sikkerheitsprofilen.

Sarilumab i kliniske studiar

Sikkerhet og effekt av sarilumab er dokumentert i fleire kliniske studiar med både aktiv komparator og placebo. Studiane inkluderte pasientar med og utan tidlegare behandling med bDMARDs og med ulike csDMARDs som bakgrunnsterapi. Studiane er oppsummert i Tabell 3.

Tabell 3: Kliniske studiar som utgjer dokumentasjonsgrunnlaget

Studie	Design	Populasjon (n)	Intervensjon (Sarilumab)	Komparator	Utfallsmål
MOBILITY (14, 15) NCT01061736/ EFC11072	Randomisert, dobbelblinda	MTX-IR (1197)	150 mg Q2W, 200 mg Q2W	Placebo, MTX var bakgrunnsterapi i alle armar	Primære: ACR20-respons veke 24, HAQ-DI-reduksjon veke 16, endring i SvH veke 52 Sekundære: Sikkerheit, PRO
TARGET (16, 17) NCT01709578/ EFC10832	Randomisert, dobbelblinda	TNFi-IR (546)	150 mg Q2W, 200 mg Q2W	Placebo, csDMARDs var bakgrunnsterapi i alle armar	Primære: ACR20-respons veke 24, HAQ-DI-reduksjon veke 12 Sekundære: Sikkerheit, PRO
1309 * NCT02097524/6 R88-RA-1309	Randomisert, open (fase 1)	RA (101)	150 mg Q2W, 200 mg Q2W	Tocilizumab 4 mg i.v. 8 mg i.v.	Primære: farmakodynamikk Sekundære: farmakokinetikk, sikkerheit, ADA
ASCERTAIN (13) NCT01768572/ SFY13370	Randomisert, dobbelblinda	TNFi-IR (202)	150 mg Q2W, 200 mg Q2W	Tocilizumab 4 mg i.v. Q4W 8 mg i.v. Q4W	Primære: Sikkerheit Sekundære: ADA, farmakokinetikk
ONE * NCT02121210/ EFC13752	Randomisert, open (fase 3)	Aktiv RA (132)	150 mg Q2W, 200 mg Q2W	N/A	Primære: ADA veke 24 Sekundære: Sikkerheit, farmakokinetikk
MONARCH (18) NCT02332590/ EFC14092	Randomisert, dobbelblinda	Aktiv RA (369)	200 mg Q2W	Adalimumab	Primære: Endring i DAS28-ESR veke 24 Sekundære: ACR-respons, sikkerheit, PRO

EXTEND (19) NCT01146652/ LTS11210	Ukontrollert, open	Aktiv RA (1306)	150 mg Q2W, 200 mg Q2W	N/A (Pågåande oppfølgingsstudie)	Primære: Langtids sikkerhetsprofil, tal på pasientar med biverknader veke 264 Sekundære: ACR, DAS-28, EULAR-responsar
EASY (20) NCT02057250/M SC12665	Randomisert, open	Aktiv RA (217)	150 mg Q2W, 200 mg Q2W	N/A (Ferdigfylt penn vs ferdigfylt sprøyte)	Primære: førekomst av teknisk svikt ved bruk av ferdigfylt penn. Sekundære: andre problem ved bruk av penn

*Ikkje publisert

MTX-IR: inadekvat respons på metotreksat; TNFi-IR: inadekvat respons på TNF-hemmarar; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; ACR20: 20 % betring i American College of Rheumatology-score; PRO: patient reported outcomes; SvH: modifisert Sharp van der Hejde Score; ADA: antidrug antibodies.

Nettverksmetaanalyse

Tre ulike Bayesiske nettverksmetaanalyser er gjennomført for følgende pasientgrupper:

- inadekvat respons på csDMARD (MTX-IR) som får
 - monoterapi
 - kombinasjonsterapi
- inadekvat respons på TNF-behandling (TNFi-IR)

Eit systematisk litteratursøk identifiserte 54 kliniske studiar til ein NMA med sarilumab i pasientar med inadekvat respons på csDMARD, og 8 kliniske studiar med pasientar med inadekvat respons på TNF-behandling. Søket inkluderte alle legemiddel godkjent for bruk mot RA, i dosar godkjent av EMA, med unntak av anakinra som er godkjent men lite brukt. ACR20, ACR50, ACR70, HAQ-DI, DAS28, EULAR-respons, modifisert Sharp-score (mTSS), alvorlege infeksjonar og alvorlege biverknader vart henta ut frå studiane.

Ein lineær modell med normal sannsynsfordeling blei brukt for kontinuerlege utfall og binomisk fordeling med log link for kategoriske utfall. I dei fleste analysane vart ikkje-informative priors lagt til grunn, med random effects-modell brukt i dei analysane det var stort nok datagrunnlag og fixed effects-modell for utfallsmåla med lite datagrunnlag. Det er brukt ulike metodar for nettverksmetaanalysane i dei ulike populasjonane, avhengig av datagrunnlaget og studievariasjon. Dette er oppsummert Tabell 4.

Tabell 4: Basecase modelldetaljar for NMA (henta frå Sanofis STA)

Effekt mål	MTX-IR kombo	MTX-IR mono	TNF-IR
ACR 20/50/70 ved 24 veker	Baseline risk REM	OR FEM	RD FEM
DAS remisjon ved 24 veker	Baseline risk REM	RD FEM	RD FEM
EULAR god ved 24 veker	RD FEM	RD FEM	RD FEM
EULAR mod til god ved 24 veker	RD REM	RD FEM	RD FEM

SI ved 24 veker	-	RD FEM	OR FEM
SI ved 52 veker	RD REM	-	-
SAE ved 24 veker	-	RD FEM	OR FEM
SAE ved 52 veker	OR REM	-	-
HAQ-DI ved 24 veker	CFB REM	CFB FEM	CFB FEM
mTSS ved 24 veker	CFB FEM	-	-
mTSS ved 52 veker	CFB FEM	-	-

SI, alvorlege infeksjonar; SAE, CFB, endring frå baseline; FEM, Fixed effects-modell; OR, Odds Ratio; RD, Risk difference, REM, Random effects-modell

Pågåande studiar

Det er til saman 12 planlagde og aktive studiar med sarilumab registrert i NIHs database(21). To av RA-studiane, MONARCH (NCT02332590) og EXTEND (NCT01146652), er framleis aktive. Dessutan blir det rekruttert pasientar til to studiar av sarilumab i pasientar med juvenil idiopatisk artritt, fire studiar i RA som skal sjå på effekten av sarilumab på strukturell skade, PRO, sikkerheit ved bruk i svangerskap og biverknader, ein studie i kjempecelle artritt, og ein studie i polymyalgia reumatika.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekten av sarilumab er dokumentert gjennom sju fase 3 studiar, inkludert ein studie med 523 veker oppfølging som framleis er i gang (interimdata etter 2 år er inkludert i dokumentasjonspakken). Fire dobbel-blinda, randomiserte studiar med 24 til 52 veker oppfølging viser effekt og sikkerheit av sarilumab i monoterapi med aktiv komparator (adalimumab i MONARCH), mot aktiv komparator og placebo i TNFi-IR pasientar med csDMARD bakgrunnsterapi (placebo i TARGET, tocilizumab i ASCERTAIN), og mot placebo i MTX-IR pasientar med csDMARD bakgrunnsterapi (MOBILITY). EASY-studien har ingen relevante utfallsmål for vurdering av klinisk effekt, og pasientane i EXTEND-studien er i hovudsak rekruttert frå dei andre inkluderte kliniske studiane. Ettersom sarilumabs sannsynlege plassering i norsk klinisk behandlingspraksis er som kombinasjonsterapi eller monoterapi til pasientar som har hatt inadekvat respons på TNF-behandling og i kombinasjon med csDMARD, vurderer Legemiddelverket at dei innsendte studiane er tilstrekkelege til å vurdere effekt og sikkerheit av sarilumab samanlikna med andre b/tsDMARDs i bruk i norsk klinisk praksis.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Sjukdomsaktivitet i RA vurderast med komposittmål etter validerte protokollar (ACR/EULAR Boolean, DAS, DAS28, SDAI eller CDAI), og inkluderer leddteljing, klinisk vurdering av reumatolog, pasientens eigenvurdering av mellom anna VAS for smerte og sjukdomsaktivitet, og serologiske komponentar som auka C-reaktivt protein (CRP) eller senkingsreaksjon (SR) (22, 23). All behandling har som mål å redusere sjukdomsaktiviteten og oppnå remisjon, men for pasientar med etablert RA der det ikkje er realistisk å oppnå remisjon er målet å oppnå låg sjukdomsaktivitet.

Det er mellom 25 000 og 50 000 RA-pasientar i Noreg og om lag tre av fire pasientar oppnår remisjon (DAS28-CRP<2,6) eller har låg sjukdomsaktivitet (DAS28-CRP≤3,2) med tradisjonell csDMARD-behandling (metotreksat med eller utan tilleggsbehandling i form av glukokortikoid)(4). Det blir diskutert om DAS28-CRP-grenseverdiane er for høge til å reflektere faktisk remisjon og låg sjukdomsaktivitet (24), men det er ikkje forventa at eventuelle endringar vil påvirke behandlingsstrategiane i Noreg. I følge retningslinjene for behandling (Tabell 1) kan behandling med bDMARDs settast i gang når pasienten ikkje har respondert tilfredsstillande på cDMARD monoterapi eller kombinasjonsterapi innan 3-6 månader, utan krav til spesifikk sjukdomsaktivitet. Ved behov for bDMARDs følgjer norske reumatologar dei til ei kvar tid gjeldande LIS-listene for terapival.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientane i studiane oppfylte krava for moderat til alvorleg aktiv RA-diagnose etter ACR/EULAR-kriteria (22), og er anten MTX-IR eller TNFi-IR. I dei seks studiane MOBILITY, TARGET, ASCERTAIN, 1309, ONE og MONARCH er gjennomsnittsalderen 53 år, 82 % av deltakarane er kvinner, og pasientane har hatt RA i gjennomsnitt 10 år. Tal på hovne ledd (SJC) var 17-20, og talet på ømme ledd (TJC) var 25-29. DAS28-CRP låg på om lag 6, og HAQ-DI-scoren på 1.7. To av studiane har berre pasientar som har svikta på minst ein type TNFi-behandling, ein har pasientar som har svikta på metotreksat, og i resten av studiane har om lag 20 % av pasientane opplevd behandlingssvikt på minst ein TNF-hemmar eller minst tre csDMARD.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner pasientpopulasjonane i dei ulike studiane er godt definert og er relativ lik den populasjonen som i dag får adalimumab (MTX-IR-populasjonen) og tocilizumab (TNF-IR-populasjonen), både i monoterapi og kombinasjonsterapi. Inklusjonskriteriene er vide og femnar om aktuelle pasientgrupper i Noreg, og ingen relevante grupper er ekskludert. Kliniske ekspertar påpeikar at studiepopulasjonane jamt over har mykje høgare tal på ledd med aktiv inflammasjon (SJC og TJC), og for høg baseline DAS28-CRP-score. Dette kan for norsk klinisk praksis bety at effekten av sarilumabbehandling vil vere mindre enn studiedataa tilseier, ettersom svært sjuke pasientar ofte har ei

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

større endring i sjukeaktivitet. Ein kan tenke seg at gjennomsnittspasienten vil vere litt eldre enn i studiepopulasjonen når det blir aktuelt med sarilumab, med mindre sarilumab kjem inn høgt på TNF/Bio-lista. Med dagens behandlingsretningslinjer som seier at alle først skal prøve adalimumab, vil dei aller fleste norske pasientane (80 %) hamne i TNFi-IR-gruppa og ha opplevd behandlingssvikt på fleire bDMARDs. Dette vil òg påverke kva effekt som kan ventast i dagens kliniske praksis, men Legemiddelverket vurderer ikkje desse skilnadene som avgjerande i denne metodevurdering ettersom dette òg gjeld komparator og alle andre alternativ på TNF/Bio-lista.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I følgje godkjent norsk preparatomtale doserast sarilumab 200 mg ein gong kvar andre veke som subkutan injeksjon. Dosereduksjon til 150 mg kvar andre veke er aktuelt i pasientar som utviklar nøytropeni, trombocytopeni eller auka leverenzym (5).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I dei innsendte studiane blir pasientane behandla med enten 200 mg eller 150 mg sarilumab kvar andre veke, med unntak av i MONARCH der alle pasientane får 200 mg.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientane i dei fleste studiane er randomisert til å motta 200 mg eller 150 mg, og har i hovudsak ikkje fått dosen nedjustert grunna biverknader. Det er likevel ingen grunn til å tru at effekten av sarilumab 150 mg er varierer avhengig av eventuelle årsaker til dosereduksjonen. Legemiddelverket forventar at sarilumab vil bli brukt som skildra i preparatomtalen, og at pasientane vil bruke preparatet så lenge dei får god effekt av sarilumab.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis veljast biologiske legemiddel til nye pasientar og til pasientar som av ulike grunnar utifrå gjeldande tilrådingar frå LIS-TNF/Bio-anbodet. Frå 01.02.2019 til 31.01.2020 er legemidla prioritert som i Tabell 2, med adalimumab, ein TNF-hemmar, som første val. I dag er det rundt 550 RA-pasientar som bruker tocilizumab, om lag halvparten i monoterapi. Intravenøs administrasjon veljast berre i spesielle tilfelle, slik som ved behov for å betre compliance eller om pasienten har problem med subkutan administrasjon.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I innsendt dokumentasjon inngår studiar med både placebo, tocilizumab og adalimumab som komparator; i studiane med pasientgruppa som har svikta på TNFi-behandling er tocilizumab og placebo komparator. Den innsendte MONARCH-studien er ei direkte samanlikning av adalimumab og sarilumab i monoterapi. Sanofi har valt tocilizumab som komparator, men presenterer NMA-resultat frå alle godkjente b/tsDMARDs godkjent i Noreg.

Legemiddelverkets vurdering

Alle legemidla inkludert i TNF/Bio-anbødet er vurdert å ha tilsvarende effekt og sikkerheit, og val av behandling blir derfor styrt av det til ei kvar tid gjeldande pristilbødet. Teoretisk sett er difor alle legemidla på TNF/Bio-lista over legemiddel til bruk ved RA aktuelle komparatorar for sarilumab, og i nettverksmetaanalysen er alle godkjente RA-legemiddel inkludert. I denne metodevurderinga er det to ulike pasientgrupper og dermed potensielt to ulike aktuelle komparatorar, og TNF-hemmaren adalimumab, som føretrekt legemiddel etter LIS-tilrådingane, er den mest aktuelle komparatoren for pasientgruppa som ikkje har respondert tilfredsstillande på csDMARD. For pasientgruppa med inadekvat respons på TNFi-behandling, reknar Legemiddelverket tocilizumab, den einaste andre IL-6-hemmaren på marknaden, som mest relevante komparatorer. I norsk klinisk praksis kan anti-CD20-behandling (rituximab) vere eit aktuelt behandlingalternativ i kombinasjon med csDMARD, og rituximab er inkludert i nettverksmetaanalysen.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Dei innsendte studiane rapporterer ulike endepunkt ved ulike tidspunkt, men overlappende utfallsmål i MOBILITY, TARGET og MONARCH er oppsummert i Tabell 5. Rapporterte PRO frå MONARCH er presentert i Tabell 6. Data frå oppfølgingsstudien EXTEND er presentert i Tabell 7 og Figur 2.

Tabell 5: Effektdata ved veke 24 for sarilumab 150 mg og 200 mg (alle tal i %)

Studie	Behandling	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28-remisjon (CRP/ESR) (25)	HAQ-DI (>0,3)
MOBILITY	Placebo	33			10	33
	150 mg	58			28	51
	200 mg	66			34	51
TARGET	Placebo	34	18	7		32
	150 mg	56	37	20		47
	200 mg	61	41	16		43
MONARCH	200 mg	72	46	23	27	62*
	Adalimumab	58	30	12	7	48*

* henta frå (18).

Tabell 6: Pasientrapporterte utfallsmål frå MONARCH

Parameter	Adalimumab 40 mg q2w (N=185)	Sarilumab 200 mg q2w (N=184)
SF-36 Physical – Week 24 [‡]	6.09 (0.555)	8.74 (0.555)
FACIT Fatigue – Week 24	8.41 (0.709)	10.18 (0.701)
SF-36 Mental – Week 24	6.83 (0.774)	7.86 (0.773)

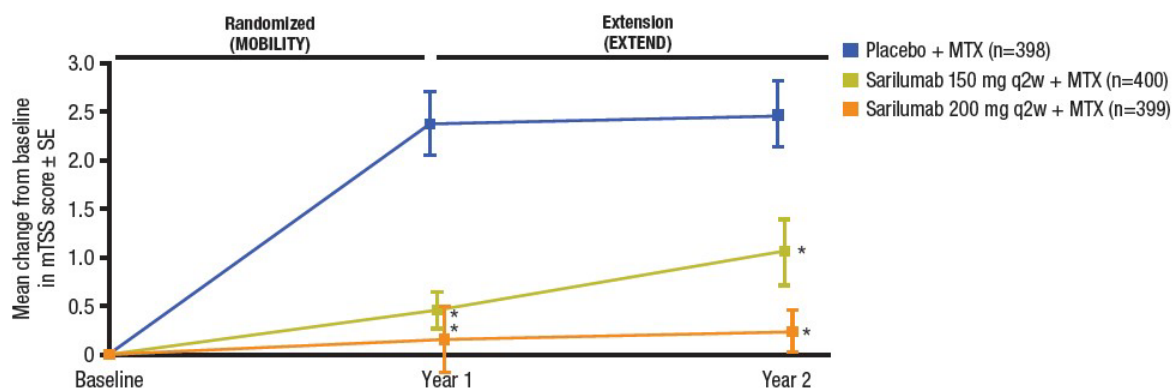
Gjennomsnittleg endring frå baseline med standardfeil (minste kvadrat metode)

[‡] $p < 0,001$,

Tabell 7: Utfallsmål frå EXTEND, sarilumab + csDMARD

Veke	ACR20, n/N (%)	ACR50, n/N (%)	ACR70, n/N (%)	DAS28-CRP remisjon, n/N (%)
0	1318/1898 (69.4)	824/1897 (43.4)	435/1901 (22.9)	569/1873 (30.4)
24	1363/1647 (82.8)	990/1640 (60.4)	635/1642 (38.7)	828/1638 (50.5)
48	1114/1346 (82.8)	844/1341 (62.9)	541/1337 (40.5)	735/1336 (55.0)
96	709/815 (87.0)	549/811 (67.7)	355/808 (43.9)	469/807 (58.1)
144	219/255 (85.9)	167/255 (65.5)	112/256 (43.8)	138/255 (54.1)
192	133/148 (89.9)	104/148 (70.3)	75/149 (50.3)	91/147 (61.9)
216	58/69 (84.1)	47/70 (67.1)	31/69 (44.9)	42/68 (61.8)

Radiografisk progresjon (mTSS) var inkludert som endepunkt men rapportert i få studiar. I MONARCH var det ingen skilnad i radiografisk progresjon i adalimumab- og sarilumab-gruppene. Utvikling i mTSS i MOBILITY og vidare i EXTEND er vist i Figur 2.



N			
Placebo	274	271	270
Sarilumab 150 mg	262	262	259
Sarilumab 200 mg	274	273	271

Figur 2: Endring frå baseline i modifisert total Sharp score (mTSS)

Utfallsmåla inkludert i seleksjonskriteriene for studiar til nettverksmetaanalysane var effekt, sikkerheit og pasientrapporterte utfall (PRO) ved 12, 24 og 52 veker. Hovudfunna for dei tre pasientpopulasjonane MTX-IR med mono- eller kombinasjonsterapi og TNF-IR er presentert i Tabell 8, CFB: endring frå baseline

Tabell 9 og Tabell 10 som punkttestimat (posterior median) i prosent for relativ behandlingseffekt med 95 % kredibilitetsintervall (CrI) i parentes. HAQ-DI og mTSS er presentert som endring frå baseline. Det

var fleire utfallsmål tilgjengelege for for tocilizumab 8 mg i.v. enn for tocilizumab 162 mg s.c. og desse er difor presentert.

Tabell 8: Sarilumab i MTX-IR, kombinasjonsterapi

Utfallsmål	csDMARD	Sarilumab	Adalimumab	Tocilizumab 8 mg
ACR20 % (95 %CrI)	27,4 (26,0-28,8)	67,2 (47,9-75,7)	57,1 (51,2-63,0)	53,2 (45,8-60,3)
ACR50	11,4 (10,4-12,4)	39,8 (26,6-55,3)	36,2 (31,0-42,2)	34,5 (27,9-41,4)
ACR70	2,9 (2,3-3,6)	18,1 (8,5-37,4)	14,7 (10,9-20,0)	15,8 (10,3-22,5)
HAQ-DI CFB	-0,23 (-0,27;-0,18)	-0,48 (-0,59;-0,36)	-0,49 (-0,57;-0,41)	-0,47 (-0,58;-0,37)
EULAR god	9,8 (8,2-11,4)	42,1 (35,7-48,4)	-	39,7 (35,0-44,3)
EULAR moderat - god	39,1 (37,2-41,1)	73,1 (63,3-82,9)	-	82,2 (75,2-89,6)
mTSS CFB	2,66 (2,13-3,20)	0,13 (-0,75-1,02)	0,07 (-1,00-1,14)	-
DAS28 remisjon	3,6 (2,8-4,3)	22,5 (13,7-36,2)	18,6 (12,2-25,4)	35,0 (26,3-44,7)

CFB: endring frå baseline

Tabell 9: Sarilumab i MTX-IR, monoterapi

Utfallsmål	csDMARD	Sarilumab	Adalimumab	Tocilizumab 8 mg
ACR20 % (95 %CrI)	15,5 (8,1-27,2)	62,5 (48,1-75,0)	47,9 (38,2-57,6)	65,1 (52,1-76,4)
ACR50	11,9 (5,6-23,2)	42,2 (27,3-58,6)	26,8 (18,0-37,7)	46,4 (31,6-61,7)
ACR70	3,8 (0,8-12,3)	16,5 (4,3-38,3)	8,0 (2,1-18,6)	15,7 (4,2-35,0)
HAQ-DI CFB	-0,26 (-0,58-0,07)	-0,46 (-0,64;-0,26)	-0,28 (-0,39;-0,16)	-0,48 (-0,72;-0,25)
EULAR god	0 (0)	35,6 (23,6-47,7)	8,8 (1,5-16,2)	40,6 (28,4-52,9)
EULAR moderat - god	21,0 (-0,8-42,8)	69,2 (52,2-86,1)	55,7 (41,0-70,4)	78,8(61,0-96,4)
mTSS CFB	-	-	-	-
DAS28 remisjon	1,6 (0,0-5,6)	32,8 (15,3-50,6)	13,2 (0,0-29,3)	42,6 (29,2-56,1)

CFB: endring frå baseline

Tabell 10: Sarilumab i TNF-IR, kombinasjonsterapi

Utfallsmål	csDMARD	Sarilumab	Tocilizumab 8 mg
ACR20	21,2 (18,7-23,8)	48,4 (38,2-58,6)	61,1 (51,8-70,3)
ACR50	8,5 (6,7-10,2)	31,0 (21,8-40,2)	33,5 (25,9-41,1)
ACR70	3,0 (1,9-4,1)	12,1 (5,5-18,8)	14,1 (8,7-19,4)
HAQ-DI	-0,13 (-0,16;-0,09)	-0,37 (-0,49;-0,24)	-0,47 (-0,59;-0,34)
EULAR god	7,6 (4,9-10,3)	33,5 (24,4-42,6)	-
EULAR moderat - god	27,1 (23,8-30,4)	54,7 (44,4-64,8)	75,9 (66,3-85,6)
mTSS	-	-	-
DAS28 remisjon	3,2 (2,1-4,3)	24,8 (17,2-32,4)	31,3 (24,0-38,6)

CFB: endring frå baseline

Resultata frå nettverksmetaanalysene samsvarar i stor grad med resultata frå dei kliniske studiane. Samanlikna med placebo gav sarilumab betre ACR20/50/70-respons, i samsvar med resultata frå MOBILITY, og viste like god effekt som andre bDMARDs. Det er ingen placebokontrollerte studiar med sarilumab 200 mg i monoterapi, men eit nettverk via adalimumab når 5 ulike RA-behandlingar samanlikna med csDMARD eller placebo. Resultata viste betre ACR20/50/70-respons enn csDMARD-monoterapi, og lik effekt som andre bDMARDs. MONARCH viste betre effekt enn adalimumab, men fordi nettverka er så små og fixed-effect-modellar blir brukt, er det knytt stor uvisse til resultata frå NMAen trass i signifikant betre resultat enn andre bDMARDs. Nettverksmetaanalysen av TNF-IR-studiane viste at sarilumab 200 mg i kombinasjon med csDMARD resulterte i betre ACR20/50/70-respons enn csDMARD aleine, og at

sarilumab 200 mg i kombinasjon med csDMARD resulterte i like bra ACR20/50/70-respons som andre bDMARDs i kombinasjon med csDMARD. Resultata er i tråd med funna i TARGET.

Legemiddelverkets vurdering

Dei innsendte kliniske studiane er gode, randomiserte, kontrollerte studiar med relevante utfallsmål. Variasjon i baselinekarakteristika i dei ulike nettverka vart kontrollert for statistisk og det var ingen avvik mellom individuelle studiedata og resultata frå NMA, med unntak av jamt over litt dårlegare effekt av sarilumab i NMA enn i individuelle studiar. Resultata frå Sanofis NMA er på linje med det EULAR har presentert i sine siste retningslinjer(7, 26), og Legemiddelverket godtar dokumentasjonen på effekt. Legemiddelverket meiner det er godt dokumentert at sarilumab har minst like god eller betre effekt og sikkerheit enn adalimumab i monoterapi, gjennom direkte samanlikning i MONARCH, og minst like god som andre bDMARD i bruk i norsk klinisk praksis, dokumentert gjennom nettverksmetaanalyser.

3.4.2 Biverknader

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerheit- og biverknadsdata er henta frå alle tilgjengelege sarilumab-studiar, og skil seg ikkje frå biverknadene lista i SPCen.

ASCERTAIN-studien rapporterte høgare førekomst av nøythropeni og lågare førekomst av hyperkolesterolemi, forverring av RA-symptom og svimling enn tocilizumab 4 mg/kg IV, og fleire pasientar slutta med sarilumab grunna biverknader knytt direkte til behandlinga.

Førekomst av alvorlege infeksjonar og alvorlege biverknader vart analysert i nettverksmetaanalyser, med godt samsvar mellom førekomst i individuelle studiar og NMA-resultat.

Legemiddelverkets vurdering

Median absolutt effekt av både alvorlege infeksjonar og alvorlege biverknader for sarilumab var generelt litt høgare i NMAane enn i den innsendte kliniske dokumentasjonen, men ikkje dårlegare enn nokon av dei andre bDMARD i nettverka. Biverknadene var tolerable og svært få pasientar måtte avslutte behandling grunna biverknader, og dosejustering (200 mg til 150 mg) gjer det mogleg å halde den mest vanlege biverknaden, nøythropeni, relativt godt i sjakk. Skilnadene i biverknadsprofilen mellom sarilumab og adalimumab, tocilizumab eller nokon av dei andre bDMARD er ikkje vesentlege og Legemiddelverket godtar dokumentasjonsgrunnlaget for biverknader og meiner biverknadsprofilen til sarilumab er av same omfang som adalimumab og tocilizumab.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Pasientar behandla med sarilumab viser signifikant betring av RA-symptom, fysisk funksjon, hemming av radiografisk progresjon og livskvalitet samanlikna med pasientar som fekk placebo. Samanlikna med adalimumab viser sarilumab signifikant betring av sjukdomsaktivitet og funksjon, men berre i monoterapi.

Livskvalitet blei vurdert med fleire verkty, som HAQ-DI, SF-36 og FACIT. Interim-analyser av EXTEND-studien viser at effekten ser ut til å vere vedvarande. Sarilumab viser betre effekt enn adalimumab på den fysiske komponenten av SF-36 men ikkje på andre livskvalitetsmål.

Legemiddelverkets vurdering

Med unntak av litt betre effekt enn adalimumab i monoterapi og at litt fleire pasientar avslutta behandling grunna biverknader enn for tocilizumab, vurderer Legemiddelverket helsenytta for sarilumab som tilsvarande den for dei andre legemidla på TNF/Bio-lista.

4 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Kostnadseffektiviteten ved behandling med sarilumab er ikkje vurdert.

Klinisk effekt og sikkerhet av sarilumab i monoterapi samanlikna med adalimumab og i kombinasjonsterapi samanlikna med placebo, er godt dokumentert gjennom dei randomiserte, dobbelt-blinda, kontrollerte kliniske studiane TARGET, MOBILITY, og MONARCH. Pasientar blir framleis følgt opp i EXTEND-studien. Sikkerheit, men ikkje effekt, samanlikna med tocilizumab er dokumentert i den randomiserte, dobbelt-blinda, kontrollerte ASCERTAIN-studien. Resultata frå nettverksmetaanalyser støtter opp under dei individuelle studiedataa, og Legemiddelverket meiner at sarilumab er minst like effektiv og trygg i bruk som tocilizumab i pasientar med moderat til aktiv reumatoid artritt. Det er noko dokumentasjon på at sarilumab i monoterapi har tilsvarande og kanskje betre effekt enn adalimumab i monoterapi, men det er ikkje dokumentert nokon andre eventuelle fordelar med sarilumab samanlikna med dei andre godkjente bDMARDs og tsDMARDs i bruk i norsk klinisk praksis. Dokumentasjonen og analysane gir ikkje grunnlag for å seie at sarilumab har føremon samanlikna med dei andre legemidla på anbodslista til å rettferdiggjere høgare pris ved behandling av moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt.

Statens legemiddelverk, 22-03-2019

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Utgreiar
Tove Ragna Reksten

REFERANSAR

1. Kvien TK, Glennas A, Knudsdod OG, Smedstad LM, Mowinckel P, Forre O. The prevalence and severity of rheumatoid arthritis in Oslo. Results from a county register and a population survey. *Scand J Rheumatol.* 1997;26(6):412-8.
2. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol.* 2000;27(6):1386-9.
3. Uhlig T, Kvien TK, Glennas A, Smedstad LM, Forre O. The incidence and severity of rheumatoid arthritis, results from a county register in Oslo, Norway. *J Rheumatol.* 1998;25(6):1078-84.
4. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):27-34.
5. European Medicines Agency. Preparatomtale - Kevzara 2017 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_no.pdf.
6. Norsk revmatologisk forening. Nasjonal prosedyre for diagnostikk, behandling og oppfølging av revmatoid artritt i Norge. 2017.
7. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77.
8. Norvang V, Sexton J, Kristianslund EK, Olsen IC, Uhlig T, Bakland G, et al. Predicting achievement of the treatment targets at 6 months from 3-month response levels in rheumatoid arthritis: data from real-life follow-up in the NOR-DMARD study. *RMD open.* 2018;4(2):e000773-e.
9. Sykehusinnkjøp HF. LIS-1906 TNF BIO: Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud. 2019.
10. European Medicines Agency. Preparatomtale - Humira 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_no.pdf.
11. European Medicines Agency. Produktomtale - RoActemra 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_no.pdf.
12. European Medicines Agency. Assessment report - Kevzara. 2017.
13. Emery P, Rondon J, Parrino J, Lin Y, Pena-Rossi C, van Hoogstraten H, et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018.
14. Strand V, Kosinski M, Chen CI, Joseph G, Rendas-Baum R, Graham NM, et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:198.
15. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2015;67(6):1424-37.
16. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and

Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2017;69(2):277-90.

17. Strand V, Reaney M, Chen CI, Proudfoot CW, Guillonneau S, Bauer D, et al. Sarilumab improves patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate response/intolerance to tumour necrosis factor inhibitors. *RMD open*. 2017;3(1):e000416.
18. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):840-7.
19. Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, Graham NMH, van Hoogstraten H, Parrino J, et al. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1423-31.
20. Kivitz A, Baret-Cormel L, van Hoogstraten H, Wang S, Parrino J, Xu C, et al. Usability and Patient Preference Phase 3 Study of the Sarilumab Pen in Patients with Active Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):231-42.
21. Current sarilumab trials [Internet]. 2019 [cited 080219]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=sarilumab&cntry=&state=&city=&dist=>.
22. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.
23. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-24.
24. Fleischmann R, van der Heijde D, Koenig AS, Pedersen R, Szumski A, Marshall L, et al. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1132-7.
25. Fleischmann RM, van der Heijde D, Gardiner PV, Szumski A, Marshall L, Bananis E. DAS28-CRP and DAS28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable. *RMD open*. 2017;3(1):e000382.
26. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1113-36.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)
