

Hurtig metodevurdering

Tofacitinib til
andrelinjebehandling av
moderat til alvorlig revmatoid
artritt (RA)

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

29-05-2017

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 hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Xeljanz (tofacitinib). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Xeljanz i henhold til ID-nr 2016_098: *Tofacitinib til andrelinjebehandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA)* og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Bakgrunn

Xeljanz er et legemiddel til behandling av revmatoid artritt med en ny virkningsmekanisme. Den generelle kliniske effekten ved behandling av revmatoid artritt er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 5000 - 10 000 pasienter er aktuelle for behandling med Xeljanz hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten hos pasienter som tidligere er behandlet med metotreksat er dokumentert gjennom kliniske studier hvor Xeljanz ble sammenlignet med placebo og adalimumab.

Legemiddelverket mener at effekten er godt dokumentert

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at revmatoid artritt er alvorlig, også med dagens standardbehandling.

Kostnadseffektivitet

Pfizer har levert en kostnadsminimeringsanalyse hvor Xeljanz blir sammenlignet med biologiske legemidler. Det antas at effekt og sikkerhet til Xeljanz er som dagens standard andrelinjebehandling. Legemiddelverket er enig i denne vurderingen. Det er LIS-anbud for biologiske legemidler til revmatoid artritt, og Legemiddelverket mener Xeljanz er kostnadseffektiv dersom det har lik eller lavere pris enn de andre legemidlene i anbudet.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at Xeljanz kan inngå i LIS-anbudet for revmatoid artritt på samme vilkår som de andre pasientadministrerte legemidlene ettersom effekt og sikkerhet av Xeljanz er antatt å være tilsvarende som for dagens biologiske legemidler. Den innsendte dokumentasjonen dokumenterer ikke kostnadseffektiviteten av Xeljanz dersom legemidlet er dyrere enn andre pasientadministrerte legemidler.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	4
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 REVMATOID ARTRITT	8
1.3 ALVORLIGHET	8
1.4 ANDRELINJEBEHANDLING AV REVMATOID ARTRITT	8
1.4.1 <i>Behandling med tofacitinib (3)</i>	8
1.4.2 <i>Behandlingsanbefalinger og norsk klinisk praksis</i>	9
1.4.3 <i>Komparator</i>	9
1.4.4 <i>Behandling med adalimumab (6)</i>	9
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	11
3 PICO.....	13
3.1 PASIENTPOPULASJON	13
3.2 INTERVENSJON	14
3.3 KOMPARATOR.....	14
3.4 UTFALLSMÅL.....	14
3.4.1 <i>Effekt</i>	14
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	17
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	18
4 LIS-ANBUD	19
4.1 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	19
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	20
6 DISKUSJON	21

7	KONKLUSJON.....	22
	REFERANSER.....	23
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	25

LOGG

Bestilling:	<i>ID-nr 2016_098: Tofacitinib til andrelinjebehandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA)</i>	
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Pfizer	
Preparat:	Xeljanz	
Virkestoff:	Tofacitinib	
Indikasjon:	Moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne som har resepondert utilstrekkelig på eller er intolerant overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler	
ATC-nr:	L04AA29	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket		04-11-26
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		09-02-2017
Klinikere kontaktet for første gang		25-05-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.		08-05-2017
Rapport ferdigstilt:		29-05-2017
Saksbehandlingstid:		109 dager
Saksutredere:		Fredrik Holmboe Helle Endresen
Kliniske eksperter:		Tore Kvien Björg-Tilde Fevang
<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 20/50/70	American College of Rheumatology – et system for sykdomsvurdering, tallet angir prosent forbedring på utvalgte parametre
CRP	C-reaktivt protein
DAS28	Disease activity score
DMARDs	Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler
EMA	De europeiske legemiddelmyndighetene
ESR	Erytrocytt sedimentasjonsrate («senkning»)
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
IU	Internasjonal enhet
JAK	Janus kinase
LDL	Low density lipoproteins
LIS	Sykehusinnkjøp HF – divisjon for legemidler
MCS	Mental komponent score
MT	Markedsføringstillatelse
mTSS	modified Total Sharp Score
QALY	Kvalitetsjustert leveår
PCS	Fysisk komponent score
RA	Revmatoid artritt
TNF	Tumornekrosefaktor

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Tofacitinib er et nytt oralt legemiddel mot revmatoid artritt. Legemiddelet virker ved å hemme Janus-kinase (JAK). I denne metodevurderingen sammenlignes tofacitinib med biologiske legemidler til behandling av revmatoid artritt, og Legemiddelverket har vurdert om behandlingen har tilsvarende effekt og sikkerhet, og dermed kan inngå i det etablerte LIS-anbudet.

1.2 REVMATOID ARTRITT

Revmatoid artritt (RA) er en kronisk inflammatorisk, autoimmun sykdom. Sykdommen karakteriseres av hevelse, ømhet og stivhet i ledd grunnet inflammasjon i leddkapselen, og etter hvert destruksjon av ledd. I noen tilfeller kan det også føre til uferhet og tidligere død. RA er en systemisk sykdom som kan ramme hele kroppen, inkludert hjerte, lunger og øyne. Prevalensen i den industrialiserte verden er på mellom en halv og én prosent, noe som vil si at mellom 25 000 og 50 000 personer er rammet i Norge, og om lag en fjerdedel bruker biologiske legemidler (1). Selv om sykdommen kan ramme i alle aldre, er insidensen høyest mellom 45 og 65 år og sykdommen er to til fire ganger vanligere hos kvinner enn hos menn (2).

1.3 ALVORLIGHET

Legemiddelverket vurderer at revmatoid artritt er en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Den innsendte analysen i denne metodevurderingen er en kostnadsminimeringsanalyse, og legemidlene som sammenlignes i analysen antas å ha tilnærmet lik effekt. Det er derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 ANDRELINJEBEHANDLING AV REVMATOID ARTRITT

1.4.1 Behandling med tofacitinib (3)

Indikasjon: Tofacitinib i kombinasjon med metotreksat (MTX) er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler. Tofacitinib kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor MTX eller når behandling med MTX er uhensiktsmessig

Virkningsmekanisme: Tofacitinib er en potent, selektiv hemmer av JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad (tyrosinkinase 2) TyK2. Disse kinasene formidler signaler fra en rekke cytokiner og vekstfaktorer, og er derfor viktig, blant annet i regulering av inflammasjon og immunrespons. Hemming av JAK1 og JAK3 med tofacitinib svekker signaleringen av interleukiner (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og interferoner av type I og type II, noe som vil føre til modulering av immunrespons og av inflammatorisk respons.

Dosering: Tofacitinib gis som tabletter. Den anbefalte dosen er 5 mg to ganger daglig.

Bivirkninger: De vanligste alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner som pneumoni, cellulitt, herpes zoster, urinveisinfeksjon, divertikulitt og appendisitt. De hyppigst rapporterte bivirkningene i løpet av de første 3 månedene i kontrollerte kliniske studier var hodepine, øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, diaré, kvalme og hypertensjon.

1.4.2 Behandlingsanbefalinger og norsk klinisk praksis

Behandling av RA har to ulike mål, lindre symptomene på sykdommen og forsinke sykdomsutviklingen. Symptomlindrende behandling består i hovedsak av smertestillende behandling og kortikosteroider. Sykdomsmodifiserende behandling (DMARDs) deles normalt i to grupper: konvensjonelle DMARDs og biologiske DMARDs. Det er anbefalt at pasienter først prøver konvensjonelle DMARDs. De vanligste som brukes er metotreksat og sulfasalazin/hydroksyklorokin, enten hver for seg eller i kombinasjon. Dersom pasienten ikke responderer tilfredsstillende på konvensjonelle DMARDs, bør biologiske DMARDs brukes. Dette er en legemiddelgruppe som inkluderer flere TNF-hemmere, og noen andre legemidler med effekt på ulike signalveier i immunsystemet. Det er vist at effekten av biologiske DMARDs er bedre dersom det kombineres med metotreksat, slik at dette gjøres dersom pasienten tolererer metotreksat (4). Effekten av de ulike biologiske DMARDs er vurdert å være tilsvarende (5). På bakgrunn av dette er det i Norge et årlig tilbud på TNF-hemmere og andre biologisk legemidler, hvor det billigste legemiddelet i dette tilbudet anbefales tatt i bruk hos nye pasienter.

1.4.3 Komparator

Tofacitinib skal brukes hos pasienter som ikke tolererer eller ikke har tilfredsstillende respons på minst ett konvensjonelt DMARD. Dette er samme bruksområde som de biologiske DMARDs, og Legemiddelverket mener derfor at disse er relevante som komparatorer. Siden det i LIS-tilbudet blir antatt tilsvarende effekt mellom de ulike biologiske DMARDs, og det finnes en direkte sammenlignende studie mellom tofacitinib og adalimumab velger Legemiddelverket å bruke adalimumab som komparator i den videre vurderingen.

1.4.4 Behandling med adalimumab (6)

Indikasjon: For revmatoid artritt hos voksne er indikasjonen i kombinasjon med metotreksat: Behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne når responsen på andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler inkl. metotreksat ikke har vært tilstrekkelig. Behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat. Adalimumab kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet. Gitt i kombinasjon med metotreksat har adalimumab vist seg å redusere progresjonshastigheten av den strukturelle leddskaden, målt ved røntgenundersøkelser, og å forbedre den fysiske funksjon.

Adalimumab er indisert for en rekke autoimmune tilstander. I tillegg til revmatoid artitt er det: juvenil idiopatisk artritt, pediatrik plakkpsoriasis, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis og hidrosadenitt.

Virkningsmekanisme: Adalimumab binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten.

Dosering: Adalimumab gis som subkutan injeksjon. Anbefalt dose er 40 mg gitt hver 2. uke. Det bør fortsettes med metotreksat under behandling med adalimumab. Under monoterapi, kan noen pasienter som opplever redusert respons på preparatet ha nytte av en doseøkning til adalimumab 40 mg hver uke. Fortsatt behandling hos pasienter som ikke responderer innen uke 12, bør vurderes.

Bivirkninger: De viktigste bivirkningene ved behandling med adalimumab er benmargsdepresjon med redusert antall hvite og røde blodceller, infeksjoner, lipidøkning og stigning i leverenzymmer.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Pfizer har sendt inn studiene som lå til grunn for godkjenning av tofacitinib. De fleste av disse studiene inkluderer ikke en sammenligning mot TNF-hemmere som vil være relevant komparator i norsk setting. Med bakgrunn i dette har Pfizer inkludert to indirekte sammenligninger (utført av Cochrane group) hvor tofacitinib med (7) og uten MTX (8) sammenlignes med placebo og TNF-hemmere.

Tabell 1: Oversikt over innsendte kliniske studier for tofacitinib hos pasienter med RA

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
Oral START	(9)	MTX naive	Tofacitinib 5 mg eller 10 mg BID	MTX 10 mg titrert til 20 mg/uke
Oral SCAN	(10)	MTX inadekvat respons	Tofacitinib 5 mg eller 10 mg BID	Placebo
Oral STANDARD*	(11)	MTX inadekvat respons	Tofacitinib 5 mg eller 10 mg BID eller adalimumab hver andre uke	Placebo
Oral SYNC	(12)	Inadekvat respons til DMARDs både ikke-biologiske og biologiske	Tofacitinib 5 mg eller 10 mg BID (bakgrunnsbehandling)	Placebo
Oral SOLO	(13)	Inadekvat respons DMARDs både ikke-biologiske og biologiske	Tofacitinib 5 mg eller 10 mg BID, (ingen bakgrunnsbehandling)	Placebo
Oral STEP	(14)	Inadekvat respons til TNF-hemmere	Tofacitinib 5 mg eller 10 mg BID + MTX	Placebo + MTX
Oral Strategy**	(15)	MTX inadekvat respons	Tofacitinib 5 mg BID Tofacitinib 5 mg BID + MTX	Adalimumab + MTX

*Studien var ikke designet for å vise non-inferiority eller superiority mellom tofacitinib og adalimumab, ** Studien er pågående

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

De to identifiserte Cochrane rapportene som er relevante for denne metodevurderingen undersøker effekten av tofacitinib i monoterapi og tofacitinib + MTX eller biologisk terapi hos pasienter som ikke har tilfredsstillende effekt med tradisjonell DMARD.

Cochrane group har oppdatert sitt systematiske litteratursøk fra 2009, som inkluderte alle pasienter med RA. Den tidligere rapporten inkluderte ikke en nettverk-metaanalyse (NMA), det gjør de nye rapportene. NMA benytter en Bayesiansk mixed treatment comparison (MTC) tilnærming.

I de oppdaterte rapportene har Cochrane group blant annet valgt å sammenligne de biologiske legemidlene TNF-hemmere som en gruppe. TNF-hemmere ble definert som adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab og infliximab.

Utfallsmål inkludert i rapportene er:

- American College of Rheumatology score (ACR50) definert som 50 % forbedring i et kjernesett med kriterier satt av American College of Rheumatology.
- RA sykdomsremisjon definert som Disease Activity Score (DAS) mindre enn 1,6 eller DAS28 mindre enn 2,6.
- Funksjon målt ved HAQ score
- Radiografisk progresjon
- Avsluttet behandling grunnet bivirkninger

- Alvorlige bivirkninger
- Kreft

For ytterligere beskrivelse henvises det til de to rapportene:

- Biologisk behandling eller tofacitinib for RA hos pasienter med ikke tilfredsstillende respons på MTX eller andre DMARDs (7).
- Tofacitinib monoterapi eller biologisk behandling for RA hos pasienter hvor tradisjonell DMARDs har feilet (8).

Legemiddelverket har i tillegg til de to rapportene fra Cochrane også etterspurt resultater fra den pågående studien Oral Strategy. I denne studien sammenlignes tofacitinib direkte med adalimumab. Resultatene er foreløpig ikke publisert, men Legemiddelverket har fått tilgang.

Pågående studier

Det pågår for tiden flere langtidsstudier med tofacitinib, samt at resultater fra studien Oral Strategy skal publiseres snart. For fullstendig oversikt over pågående studier se clinicaltrials.gov.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekten av tofacitinib er dokumentert gjennom flere kliniske studier. Studiene var randomiserte og dobbeltblindede, og Legemiddelverket mener den innsendte kliniske dokumentasjonen er tilstrekkelig god til å benytte i metodevurderingen. Legemiddelverket har valgt å ikke gjennomgå de to rapportene fra Cochrane inngående ettersom vi anser at studien Oral Strategy, som direkte sammenligner tofacitinib med adalimumab, som et bedre beslutningsgrunnlag, og ønsker derfor å benytte resultatene fra denne til å støtte opp under resultatene fra de to Cochrane rapportene.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

En norsk studie fant at et utvalg pasienter med RA i gjennomsnitt var 58 år gamle og at omtrent 2 av 3 var kvinner. Denne studien var et tverrsnitt av alle pasienter med RA, slik at karakteristikaene ikke er helt representative for pasienter som bruker biologiske legemidler. Det var 27 % av pasientene som brukte biologiske legemidler i dette datasettet (1). Data fra Reseptregisteret viser at pasientene som bruker biologiske DMARDs (adalimumab og etanarcept) i gjennomsnitt er rundt 50 år, og at det er like mange kvinner og menn som bruker disse legemidlene. Imidlertid har disse legemidlene mange andre indikasjoner, slik at disse tallene ikke er direkte overførbare til pasienter med RA som skal starte opp med biologiske legemidler.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Oral Strategy var en randomisert, dobbeltblindet, multisenterstudie med aktiv behandlingsarm. Studiedeltakerne ble randomisert 1:1:1 til å motta enten tofacitinib 5 mg to ganger daglig (BID), tofacitinib 5 mg BID + MTX eller adalimumab 40 mg subkutan annenhver uke + MTX.

Inkluderte pasienter var over 18 år, med aktiv revmatoid artritt . Alle pasienter hadde tidligere benyttet MTX uten tilstrekkelig respons før studiestart. Pasienter som tidligere var behandlet med tofacitinib eller adalimumab var ekskludert fra studien.

Studiepopulasjonens baseline-karakteristika var generelt godt balansert mellom alle tre behandlingsarmer i studien. Gjennomsnittsalderen på pasientene i de ulike behandlingsarmene var mellom 49,7-50,7 år og de fleste av pasientene var kvinner (82,7 – 83,1 %). Median tid pasientene hadde levd med revmatoid artritt var på 5,4 -6,1 år.

Legemiddelverkets vurdering

Inklusjonskriteriene i Oral Strategy stemmer godt med de pasientene som er aktuelle for behandling med tofacitinib i klinisk praksis. Legemiddelverket mener det er vanskelig å finne gode data for hvilke pasienter som starter med biologiske DMARDs for RA i dag, men de tilgjengelige data tyder på at det er flest kvinner, og at gjennomsnittspasienten er i 50-årene. Dette stemmer med studiepopulasjonen i Oral Strategy. Når det gjelder sykdomsaktivitet er det vanskelig å si noe basert på de tilgjengelige dataene. Trolig er studiepopulasjonen inkludert i Oral Strategy tilstrekkelig lik de pasientene som er aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar studiepopulasjonen fra Oral Strategy som tilfredsstillende for metodevurderingen.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket antar at pasienter i norsk klinisk praksis vil bli behandlet i henhold til preparatomtalen, altså med 5 mg to ganger daglig så lenge pasienten har tilfredsstillende effekt og ikke uakseptable bivirkninger.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I innsendt dokumentasjon og i studien Oral Strategy benyttes tofacitinib i hht. godkjent preparatomtale.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener tofacitinib 5 mg to ganger daglig, som benyttet i de kliniske studiene, vil bli benyttet også i klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar derfor doseringen i den innsendte analysen

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Pasienter som ikke har fått tilstrekkelig effekt av konvensjonelle DMARDs behandles i dag med biologiske legemidler, hovedsakelig TNF-hemmere. Valget av TNF-hemmer for nye pasienter og ved bytte av behandling avgjøres av LIS-anbefalinger etter et årlig anbud.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I den kliniske studien Oral Strategy ble tofacitinib sammenlignet med adalimumab, som er et av legemidlene som inngår i LIS-anbudet for biologiske legemidler.

I de to rapportene fra Cochrane blir tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere som en samlet gruppe.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at de legemidlene som inngår i LIS-anbudet for biologiske legemidler er relevante komparatorer for pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av førstelinjes DMARD-behandling.

Legemiddelverket godtar komparator for denne populasjonen.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Primærendepunktet i studien Oral Strategy var ACR50 etter 6 måneder, som tilsvarer andelen av studiedeltakere som oppnådde 50 % forbedring i et kjernesett med kriterier satt av American College of Rheumatology. Non-inferiority og superiority mellom behandlingsarmene ble undersøkt. Andre

endepunkter inkluderte ACR20/70 og gjennomsnittlig endring fra baseline i SDAI, DAS28-4(ESR) og HAQ-DI ved måned 6 og 12.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Resultatene fra Cochrane rapporten er vist i tabell 3 og 4 under.

Tabell 3: Resultater fra NMA av tofacitinib i kombinasjon med MTX

Outcome	Odds Ratio tofa+mtx vs TNFi+MTX (95% CrI)
Benefits	
ACR 50	1.28 (0.61-2.71)
Disease remission	1.99 (0.39-12.55)
HAQ	-0.22 (-0.72-0.28)*
Radiographic progression	-
Harms	
Withdrawal due to adverse events	1.25 (0.64-2.46)
Serious adverse events	1.70 (0.85-3.60)**
Cancer	-

*Mean difference, not OR, negative numbers indicate positive health benefit

**Peto OR due to low rate of events

Tabell 4: Resultater fra NMA av tofacitinib monoterapi versus TNFi mono

Outcome	Odds Ratio tofacitinib vs TNFi (95% CrI)
Benefits	
ACR 50	1.08(0.44,3.02)
Disease remission	-
HAQ	-0.37 (-1.01, 0,28)*
Radiographic progression	-
Harms	
Withdrawal due to adverse events	0.48 (0.10, 2.78)
Serious adverse events	0.37 (0.13, 1.06)
Cancer	-

*Mean difference, not OR, negative numbers indicate positive health benefit

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener den kliniske effekten av tofacitinib er godt dokumentert i en direkte sammenlignende studie mot et biologisk DMARD med relevante og anerkjente utfallsmål. Det er imidlertid ikke levert inn resultater for noen radiografiske endepunkter, dette er en svakhet med dokumentasjonen. Resultatene fra studien Oral Strategy er i tråd med resultatene som ble funnet i de to Cochrane rapportene, og effekten av tofacitinib er å anse som tilstrekkelig godt dokumentert for den aktuelle pasientpopulasjonen.

Legemiddelverket godtar sammenligningen av effekt mellom tofacitinib og adalimumab.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

De vanligste rapporterte bivirkningene fra pasienter behandlet med tofacitinib, enten i monoterapi eller i kombinasjon med konvensjonelle DMARDs, inkluderte hodepine, øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, og kvalme. De vanligste alvorlige infeksjonene omfattet pneumoni, herpes zoster, urinveisinfeksjon, cellulitt, gastroenteritt og divertikulitt.

Tofacitinib ble generelt godt tolerert i de kliniske studiene. I studien Oral Strategy var bivirkningene mellom de tre studiearmene generelt like. Mens numerisk flere pasienter hadde forhøyet alanin aminotransferase med tofacitinib monoterapi versus tofacitinib+MTX eller adalimumab+MTX. Fra de to Cochrane rapportene kan vi se at det ikke er statistisk signifikante forskjeller på endepunktene avsluttet behandling grunnet bivirkninger og alvorlige bivirkninger med tofacitinib versus TNF-hemmere. Disse resultatene er sammenfallende med den direkte sammenlignende studien Oral Strategy.

Legemiddelverkets vurdering

Den kliniske dokumentasjonen tyder på at bivirkninger av tofacitinib ikke er vesentlig forskjellig fra adalimumab.

Legemiddelverket godtar sammenligningen av bivirkninger mellom tofacitinib og adalimumab.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I studien Oral Strategy er et av de sekundære utfallsmålene helserelatert livskvalitet målt ved SF-36 spørreskjema. SF-36 inkluderer både en fysisk komponent score (PCS) og en mental komponent score (MCS). Legemiddelverket har ikke fått tilsendt resultatene for dette utfallsmålet.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener generelt at det er en styrke at helserelatert livskvalitet er innhentet direkte fra studiedeltakerne via anerkjente instrumenter for måling av livskvalitet. Imidlertid har Legemiddelverket ikke fått tilsendt disse resultatene og en vurdering av disse er derfor ikke mulig.

4 LIS-ANBUD

Pfizer har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse hvor tofacitinib sammenlignes med de biologiske legemidlene i anbudet for biologiske legemidler. I denne analysen legges kun legemiddelkostnad til grunn for beslutningen om legemiddelet bør tas i bruk. Tofacitinib vil inngå i LIS-TNF/BIO anbudet der anbefalingene kun er basert på legemiddelkostnadene, og det antas tilsvarende effekt for alle legemidlene som inngår.

Ettersom dagens LIS-anbud kun vektlegger legemiddelkostnader i anbefalingene, er det kun dette som inkluderes i kostnadsminimeringsanalysen. Tofacitinib er en tablett, og vil dermed ikke ha administrasjonskostnader til injeksjon. LIS-anbudet er derimot delt i en del for pasientadministrerte og en del for sykehusadministrerte legemidler, og Legemiddelverket mener kostnadsforskjellene, utenom legemiddelkostnadene, mellom tofacitinib og andre pasientadministrerte legemidler vil være små i forhold til totalkostandene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at tofacitinib trolig har tilsvarende effekt og bivirkninger som biologiske DMARDs og mener derfor det er akseptabelt med en kostnadsminimeringstilnærming i dette tilfellet.

4.1 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Tofacitinib kan kun anses som en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med de biologiske legemidlene dersom prisen er lik eller lavere enn det biologiske legemidlet det sammenlignes mot. Dersom effektforskjeller mellom tofacitinib og biologiske legemidler skal brukes for å forsvare en eventuell høyere pris for tofacitinib, må forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket mener tofacitinib bør tas i bruk dersom prisen er lik eller lavere enn de andre legemidlene i LIS-TNF/BIO anbudet og tofacitinib vil da fortrenge andre legemidler i anbudet.

Tofacitinib er et nytt prinsipp (hemmer av JAK) i behandlingen av RA og kan være et alternativ til de pasientadministrerte biologiske legemidlene. Det antas likevel at tofacitinib ikke vil utvide bruken av legemidler ved RA i vesentlig grad, men hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for biologiske legemidler.

Innføring av tofacitinib vil derfor ikke gi vesentlige budsjettkonsekvenser.

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

6 DISKUSJON

Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at tofacitinib trolig har tilsvarende effekt og bivirkninger som biologiske legemidler ved RA. Det er derfor rimelig at det kan konkurrere i det pågående LIS-anbudet.

Dagens anbudsregler åpner for at et dyrere alternativ tas i bruk dersom det foreligger bedre effektdata i sammenlignende studier, eller dersom legemiddelet er enklere å bruke eller bedre tolerert enn alternativene. Tofacitinib er en tablett og har vist numerisk bedre effekt enn adalimumab+MTX når det brukes med MTX. Det er derfor en mulighet for at en del pasienter vil få denne behandlingen selv om tofacitinib ikke skulle være billigste pasientadministrerte alternativet i anbudet. Legemiddelverket vil understreke at dersom anbefalingene i LIS-anbudet omgås på bakgrunn av disse argumentene, er kostnadseffektiviteten til tofacitinib i slike tilfeller ikke vurdert. Den innsendte dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å vurdere hvorvidt tofacitinib er kostnadseffektivt sammenlignet med biologiske DMARDs dersom prisen på tofacitinib er høyere enn det billigste legemiddelet i anbudet.

Legemiddelverket har kun vurdert kostnadseffektiviteten hos pasienter som tidligere er behandlet med konvensjonelle DMARDs, og ikke tidligere er behandlet med biologiske legemidler.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*
Revmatoid artritt er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner og redusert livskvalitet.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*
Den innsendte dokumentasjonen viser at tofacitinib trolig har tilsvarende effekt og sikkerhet som biologiske legemidler ved RA.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt dersom tofacitinib har lik eller lavere pris enn andre pasientadministrerte legemidler i LIS-ansbudet.*
Siden effekten er sammenlignbar med dagens biologiske legemidler, mener Legemiddelverket at tofacitinib kan inngå i ansbudet på samme vilkår som de andre pasientadministrerte legemidlene. Dersom effektforskjeller mellom tofacitinib og biologiske legemidler skal brukes for å forsvare en eventuell høyere pris for tofacitinib, må forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse.

Legemiddelverket vurderer at tofacitinib kan inngå i LIS-ansbudet på lik linje som andre pasientadministrerte legemidler.

Statens legemiddelverk, 29-05-2017

Kristin Svanqvist
enhetsleder

Elisabeth Bryn
enhetsleder

REFERANSER

1. Haugeberg G, Rebnord EW, Diamantopoulos A, Gjelberg H, Rødevand E, Sokka T. Revmatoid artritt i Norge – demografi, sykdomskarakteristika og behandling. En sammenligning med andre europeiske land og USA. Norsk Epidemiologi. 2012;22(2):127-34.
2. Helsebiblioteket. Pasientinformasjon - Leddgikt - revmatoid artritt 2015 [Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/muskel-og-skjelett/reumatoid-artritt-leddgikt>.
3. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale- Xeljanz 2017 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf.
4. Brun JG. T17.1.1 Revmatoid artritt (RA). In: Fjellstad T, editor. Norsk Legemiddelhandbok. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2016.
5. National institute for healthcare and excellence (NICE). Technology appraisal guidance [TA375] - Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed 2016 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta375>.
6. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Humira 2017 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
7. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews. 2016(5):Cd012183.
8. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). The Cochrane database of systematic reviews. 2016;11:Cd012437.
9. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. The New England journal of medicine. 2014;370(25):2377-86.
10. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. Arthritis and rheumatism. 2013;65(3):559-70.
11. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. The New England journal of medicine. 2012;367(6):508-19.
12. Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Annals of internal medicine. 2013;159(4):253-61.

13. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(6):495-507.
14. Burmester GR, Benda B, Gruben D, Bradley J, Mebus C. Tofacitinib for rheumatoid arthritis - Authors' reply. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9880):1812-3.
15. Clinicaltrials.gov. An efficacy and safety evaluating tofacitinib with and without methotrexate compared to adalimumab with methotrexate (Oral Strategy) [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02187055?term=NCT02187055&rank=1>].

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Pfizer har ingen kommentarer til rapporten.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk

Telefon 22 89 77 00

www.legemiddelverket.no

Kto. 7694 05 00903

Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo

Telefaks 22 89 77 99

post@legemiddelverket.no

Org.nr. NO 974 761 122