



Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2017_102

Tildrakizumab (Ilumetri) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis

Vurdering av innsendt dokumentasjon

28-02-2019

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 kunnskapscenter 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 relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre.

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).

SAMMENDRAG

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Ilumetri (tildrakizumab) i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2017_102: «Tildrakizumab (Ilumetri) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis».

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Almirall. Legemiddelverket har vurdert om klinisk effekt og sikkerhet av Ilumetri er sammenlignbar med andre biologiske legemidler til behandling av plakkpsoriasis.

Bakgrunn

Tildrakizumab er et legemiddel til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Den generelle kliniske effekten ved behandling av plakkpsoriasis er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Det anslås at om lag 1500–2500 pasienter med plakkpsoriasis er aktuelle for behandling med biologiske legemidler hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon

Tildrakizumab har i den kliniske studien reSURFACE 2 vist å være minst like god som etanercept med hensyn på å redusere sykdomsaktivitet ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Almirall har i dette tilfellet kun levert inn dokumentasjon på effekt og sikkerhet, for å dokumentere sammenlignbar effekt og sikkerhet som relevant komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med tildrakizumab er kostnadseffektiv, kun om det har sammenlignbar effekt og sikkerhet som etanercept i behandling av plakkpsoriasis. Den innsendte dokumentasjonen har ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med tildrakizumab, for eksempel bedre effekt eller lavere doseringshyppighet enn annen anbefalt biologisk behandling, kan rettferdiggjøre at tildrakizumab kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsoalternativer til bruk ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at tildrakizumab har minst like god effekt og sikkerhet som etanercept med hensyn på behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen.

LIS-anbud

Almirall har levert tilbud på Ilumetri (tildrakizumab) til LIS TNF/BIO-anbudet. Behandlingskostnader ved bruk av Ilumetri sammenlignet med øvrige biologiske legemidler i anbefalingene fra anbudet vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

INNHALDSFORTEGNELSE

| | |
|---|-----------|
| FORORD..... | 2 |
| SAMMENDRAG..... | 3 |
| INNHALDSFORTEGNELSE | 5 |
| LOGG | 6 |
| ORDLISTE..... | 7 |
| 1 BAKGRUNN..... | 8 |
| 1.1 PROBLEMSTILLING..... | 8 |
| 1.2 PSORIASIS..... | 8 |
| 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP..... | 8 |
| 1.4 BEHANDLING AV PLAKKPSORIASIS | 9 |
| 1.4.1 <i>Behandling med tildrakizumab</i> | 9 |
| 1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> | 9 |
| 1.4.3 <i>Komparator</i> | 10 |
| 1.4.4 <i>Behandling med etanercept</i> | 11 |
| 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT | 12 |
| 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER | 12 |
| 3 PICO..... | 15 |
| 3.1 PASIENTPOPULASJON..... | 15 |
| 3.2 INTERVENSJON | 15 |
| 3.3 KOMPARATOR..... | 16 |
| 3.4 UTFALLSMÅL..... | 17 |
| 3.4.1 <i>Effekt</i> | 17 |
| 3.4.2 <i>Bivirkninger</i> | 18 |
| 3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i> | 18 |
| 4 OPPSUMMERING | 20 |
| REFERANSER..... | 21 |
| VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)..... | 22 |

LOGG

| | |
|--|--|
| Bestilling: | ID2017_102: Tildrakizumab (Ilumetri) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis. |
| Forslagstiller: | Statens legemiddelverk |
| Legemiddelfirma: | Almirall |
| Preparat: | Ilumetri |
| Virkestoff: | Tildrakizumab |
| Indikasjon: | Til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. |
| ATC-nr: | L04A C17 |
| Prosess | |
| Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket | 24-10-2017 |
| Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket | 02-11-2018 |
| Klinikere kontaktet for første gang | - |
| LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket. | 05-02-2019 |
| Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon | Legemiddelverket har ikke bedt om ytterligere dokumentasjon i denne metodevurderingen. |
| Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket | - |
| Rapport ferdigstilt: | 28-02-2019 |
| Saksbehandlingstid: | 118 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. |
| Saksutredere: | Morten Søndena |
| Kliniske eksperter: | Kliniske eksperter er ikke kontaktet i denne metodevurderingen. |

ORDLISTE

| | |
|------|--|
| BSA | Body surface area |
| DLQI | Dermatology Life Quality Index |
| IL | Interleukin |
| LIS | Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler |
| MT | Markedsføringstillatelse |
| PASI | Psoriasis area and severity index |
| PGA | Physician's global assessment |
| PUVA | Psoralen og ultrafiolett A lys |
| TNF | Tumor nekrose faktor |
| UV-B | Ultrafiolett B lys |

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Tildrakizumab er et nytt biologisk legemiddel til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Legemiddelverket har vurdert om tildrakizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med øvrige biologiske legemidler som er anbefalt til behandling av plakkpsoriasis.

Tildrakizumab fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT) i september 2018.

1.2 PSORIASIS

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom med spontane bedringer og forverringer. Karakteristisk er rødt utslett med skjellende skorper. Mest typisk angripes ryggen og strekksidene på albuer og knær, men utslettet kan finnes overalt på huden, inkludert hodebunn, negler, ører og kjønnsorganer. Utslettet kan forekomme i store, sammenhengende områder, som mindre flekker eller som små, spredte "knopper". De fleste opplever også kløe. Kronisk plakkpsoriasis (psoriasis vulgaris) er den vanligste formen, og utgjør ca. 60–80 % av alle tilfellene. Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men ytre faktorer som halsinfeksjon med betahemolytiske streptokokker eller legemidler (betareseptorantagonister, litium og klorokin) kan utløse sykdommen. Psoriasis forverres ofte i perioder med store psykiske påkjenninger og stress. Det anslås at psoriasis forekommer hos omtrent 2–3 % av befolkningen (1).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Plakkpsoriasis er en kronisk, inflammatorisk hudsykdom, som kan medføre store fysiske og psykiske plager.

Nytte- og ressurskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Almirall har i dette tilfellet kun levert inn dokumentasjon på effekt og sikkerhet, for å dokumentere sammenlignbar effekt og sikkerhet med relevant komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV PLAKKPSORIASIS

1.4.1 Behandling med tildrakizumab

- *Indikasjon*

Til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

- *Virkningsmekanisme*

Tildrakizumab er et monoklonalt antistoff som virker ved å binde seg til og hemme interleukin 23, som er et signalstoff i kroppens immunsystem. Interleukin 23 er et stoff som kontrollerer vekst og modning av visse typer T-celler. Disse T-cellene er involvert i flere betennelsesprosesser i kroppen, inkludert prosesser som er involvert i utviklingen av plakkpsoriasis. Ved å hemme interleukin 23, reduseres betennelsen og symptomene som er assosiert med sykdommen.

- *Dosering*

Anbefalt dose med tildrakizumab er 100 mg administrert ved subkutan injeksjon i uke 0 og 4, og deretter hver 12. uke. Hos pasienter med visse karakteristikk (f.eks. høy sykdomsbyrde, kroppsvekt ≥ 90 kg) kan 200 mg være mer effektivt.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene ved behandling med tildrakizumab inkluderer infeksjoner i nese og hals, hodepine, diare og oppkast, kvalme og smerter på injeksjonsstedet.

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for tildrakizumab (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av plakkpsoriasis. Tidligere nasjonale retningslinjer (sist revidert i 2009) stilte følgende krav til sykdomsaktivitet ved plakkpsoriasis: PASI¹ >10 , BSA² >10 %, DLQI³ >10 og aktiv psoriasis i minst 6 måneder for å være aktuell for behandling med biologiske legemidler. Pasientene skulle i tillegg tidligere ha fått minst 3 måneders behandling med fototerapi (UV-B, UV-B-TL 01 eller PUVA), minst 3 måneders behandling med acitretin i adekvat dose og minst 3 måneders behandling med metotreksat i adekvat dose før de kunne få biologiske legemidler. Legemiddelverket har i forbindelse med en tidligere hurtig

¹ Psoriasis Area and Severity Index: et mål på alvorlighetsgraden av psoriasis. Resultater i en skår fra 0 (ingen sykdom) til 72 (maksimal sykdom). Skår ≥ 10 indikerer vanligvis alvorlig sykdom.

² Body Surface Area: Prosentandel av hudens overflate som er affisert av psoriasis. Skår ≥ 10 % indikerer vanligvis alvorlig sykdom.

³ Dermatology Life Quality Index: Spørreskjema om hvordan pasienten opplever sykdommens innvirkning på helserelatert livskvalitet. Resultater i en skår fra 0 (ingen innvirkning) til 30 (ekstremt stor innvirkning). Skår ≥ 10 indikerer moderat-til-alvorlig sykdom.

metodevurdering vært i kontakt med klinikere som bekrefter at disse retningslinjene generelt fortsatt følges (3).

Biologiske legemidler til behandling av betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud kjøpes inn av sykehusene gjennom et anbud. I utgangspunktet skal det rimeligste legemidlet i anbudet brukes. Dersom forskrivende lege av medisinske årsaker ikke velger rimeligste alternativ skal dette begrunnes i pasientens journal. I de foreliggende anbefalingene fra anbudet er følgende biologiske legemidler aktuelle til behandling av psoriasis:

Tabell 1: Biologiske legemidler til behandling av psoriasis som er inkludert i anbefalingene fra LIS-1906 TNF BIO-anbudet for perioden 01.02.2019–31.01.2020 (4).

| Virkestoff | Virkemekanisme | Administrasjonsform |
|-------------|-------------------------|---------------------|
| Adalimumab | TNF- α -hemmer | Subkutan injeksjon |
| Infliksimab | TNF- α -hemmer | Infusjon |
| Etanercept | TNF- α -hemmer | Subkutan injeksjon |
| Brodalumab | IL-17A, F og A/F-hemmer | Subkutan injeksjon |
| Sekukinumab | IL-17A-hemmer | Subkutan injeksjon |
| Ustekinumab | IL-12/23-hemmer | Subkutan injeksjon |
| Iksekizumab | IL-17A- og A/F-hemmer | Subkutan injeksjon |

1.4.3 Komparator

Legemiddelverket mener at alle de biologiske legemidlene som er inkludert i de gjeldende anbefalingene til behandling av psoriasis (Tabell 1) er å anse som relevante komparatorer for tildrakizumab. Siden det foreligger direkte sammenlignende studier mellom tildrakizumab og etanercept, vil etanercept bli brukt som komparator i den videre analysen.

1.4.4 Behandling med etanercept

- *Indikasjon*

Behandling av voksne med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke har respondert på eller er intolerante overfor annen systemisk behandling, inkl. ciklosporin, metotreksat eller psoralen og PUVA, eller hvor slik behandling er kontraindisert.

- *Virkningsmekanisme*

Etanercept virker ved å binde seg til proteinet tumor nekrose-faktor (TNF), og dermed hindre det fra å utøve sin aktivitet. TNF er involvert i betennelsesprosesser i kroppen, og når dets aktivitet blokkeres av etanercept reduseres betennelsesnivået og andre sykdomssymptomer.

- *Dosering*

Legemidlet administreres via subkutan injeksjon. Anbefalt dose er 25 mg 2 ganger pr. uke, alternativt 50 mg 1 gang pr. uke. Alternativt kan 50 mg gis 2 ganger pr. uke i opptil 12 uker, om nødvendig etterfulgt av en dose på 25 mg 2 ganger pr. uke, alternativt 50 mg 1 gang pr. uke.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene ved bruk av etanercept er reaksjoner på injeksjonsstedet og infeksjoner.

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for etanercept (5).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

De viktigste kliniske studiene som lå til grunn for at tildrakizumab fikk innvilget MT var de to pivotale fase III-studiene reSURFACE 1 og reSURFACE 2, som begge var dobbelblindete, randomiserte, kontrollerte kliniske studier (6). Almirall har ikke sendt inn noe systematisk litteratursøk fra relevante databaser, men har sendt inn dokumentasjon fra de to ovennevnte fase III-studiene.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier

| Studie (akronym, id nr.) | Populasjon | Intervensjon | Sammenlikning/ kontrollarmen | Primære utfallsmål | Sekundære utfallsmål |
|--------------------------|--|---|--|---|---|
| reSURFACE 1 (7) | Pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (BSA \geq 10 %, PGA \geq 3 og PASI \geq 12) som var aktuelle for fototerapi eller systemisk behandling (n=772). | To grupper: -Tildrakizumab 100mg administrert uke 0, 4 og deretter hver 12. uke. -Tildrakizumab 200mg administrert uke 0, 4 og deretter hver 12. uke. | Placebo. | -Andel pasienter med PASI75 ved uke 12 -Andel pasienter med PGA 0/1 og reduksjon med minst to poeng ved uke 12 | -PASI90 og PASI 100 ved uke 12 -DLQI 0/1 ved uke 64 |
| reSURFACE 2 (7) | Pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (BSA \geq 10 %, PGA \geq 3 og PASI \geq 12) som var aktuelle for fototerapi eller systemisk behandling (n=1090). | To grupper: -Tildrakizumab 100mg administrert uke 0, 4 og deretter hver 12. uke. -Tildrakizumab 200mg administrert uke 0, 4 og deretter hver 12. uke. | To grupper: -Placebo -Etanercept 50mg administrert to ganger hver uke. | -Andel pasienter med PASI75 ved uke 12 -Andel pasienter med PGA 0/1 og reduksjon med minst to poeng ved uke 12 | -PASI90 og PASI 100 ved uke 12 -PASI75 og PGA ved uke 28 -DLQI 0/1 ved uke 12 og 28 -PASI75 ved uke 52 |

PASI75/90/100=75/90/100 % forbedring i PASI-skår fra baseline; PGA=Physician's Global Assessment; DLQI=Dermatology Life Quality Index

Pågående studier

Frivillig langtidsoppfølging av pasientene fra reSURFACE 1 og reSURFACE 2 mhp. sikkerhet ved bruk av tildrakizumab er pågående. Disse oppfølgingsstudiene forventes fullført i løpet av 2019.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Studiene reSURFACE 1 og reSURFACE 2 er generelt svært like studier, idet de begge er internasjonale, dobbeltblindete, randomiserte, kontrollerte fase III-studier. I studiene ble to ulike doser tildrakizumab sammenlignet med placebo og etanercept (kun i reSURFACE 2) i et tredelt studiedesign:

- Del 1: 12-ukers dobbeltblindet studieperiode.
- Del 2: 16-ukers dobbeltblindet studieperiode hvor opprettholdelse av respons ble vurdert. Pasientene i placeboarmene i begge studier ble i denne perioden re-randomisert til å motta tildrakizumab 100 mg eller 200 mg.
- Del 3: 36-ukers (reSURFACE 1) og 24-ukers (reSURFACE 2) oppfølgingsperiode hvor langtidseffekt og -sikkerhet ved bruk av tildrakizumab ble vurdert. I reSURFACE 1 ble alle respondere (PASI ≥ 75) re-randomisert til å enten opprettholde samme dosering av tildrakizumab eller til placebo. I reSURFACE 2 ble respondere i tildrakizumab 200 mg-gruppen re-randomisert til å enten opprettholde samme dosering av tildrakizumab, eller til tildrakizumab 100 mg, mens respondere i tildrakizumab 100 mg-gruppen fortsatte med samme behandling. I begge studier ble delvis respondere (PASI ≥ 50 og PASI < 75) i tildrakizumab 100 mg-gruppen re-randomisert til å enten opprettholde samme dosering av tildrakizumab, eller til tildrakizumab 200 mg, mens delvis respondere i tildrakizumab 200 mg-gruppen fortsatte med samme behandling.

Legemiddelverket vurderer at reSURFACE 1 er lite hensiktsmessig som dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen, ettersom eneste komparator i denne studien var placebo. Studien er dermed ikke egnet til å si noe om relativ effekt mot andre biologiske legemidler til behandling av plakkpsoriasis. I reSURFACE 2 ble tildrakizumab sammenlignet med etanercept, som er å anse som et relevant biologisk legemiddel i norsk klinisk praksis. Det foreligger resultater for tildrakizumab- og etanercept-armene fra både del 1 (uke 0–12) og del 2 (uke 13–28) fra denne studien, som gjør den egnet til å si noe om relative effektforskjeller mellom disse preparatene på både kort og noe lengre sikt. Legemiddelverket vurderer at reSURFACE 2 er hensiktsmessig og tilstrekkelig som dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen, og vil derfor vektlegge denne studien i metodevurderingen.

3 PICO⁴

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med en tidligere hurtig metodevurdering bekrefter at de nasjonale retningslinjene fra 2009 for bruk av biologiske legemidler i behandling av plakkpsoriasis generelt fortsatt følges (3). Oppstartskriteriene for behandling med biologiske legemidler er der definert som: PASI >10, BSA >10 %, DLQI >10 og pasienten må ha hatt aktiv psoriasis i minst 6 måneder. Pasientene skal i tillegg tidligere ha fått minst 3 måneders behandling med fototerapi (UV-B, UV-B-TL 01 eller PUVA), minst 3 måneders behandling med acitretin i adekvat dose og minst 3 måneders behandling med metotreksat i adekvat dose for å være aktuelle for behandling med biologiske legemidler.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

For å kvalifisere til deltakelse i reSURFACE 2 måtte pasientene ha sykdomsaktivitet over et visst nivå, herunder BSA ≥10 %, PGA ≥3 og PASI ≥12, samt være aktuelle for fototerapi eller systemisk behandling. Pasientene var i gjennomsnitt 44–46 år (avhengig av studiearm), rett over 70 % av studiedeltakerne var menn, og omtrent 12 % av alle pasientene var tidligere behandlet med biologiske legemidler.

Legemiddelverkets vurdering

Inklusjonskriteriene i reSURFACE 2 mht. sykdomsaktivitet var nokså like kriteriene som benyttes for behandling med biologiske legemidler i norsk klinisk praksis. Studiepopulasjonen i reSURFACE 2 var generelt lik populasjonene i kliniske studier av biologiske legemidler til behandling av plakkpsoriasis som Legemiddelverket har vurdert i tidligere metodevurderinger (3, 8). Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen i reSURFACE 2 er tilstrekkelig lik den som det er forventet vil være aktuell for behandling med tildrakizumab i norsk klinisk praksis.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I henhold til godkjent preparatomtale skal tildrakizumab gis som 100 mg administrert ved subkutan injeksjon i uke 0 og 4, og deretter hver 12. uke. Hos pasienter med visse karakteristikk (f.eks. høy sykdomsbyrde, kroppsvekt ≥ 90 kg) kan 200 mg være mer effektivt (2).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I reSURFACE 2 fikk pasientene administrert tildrakizumab 100 mg eller 200 mg ved subkutan injeksjon i uke 0 og 4, og deretter hver 12. uke, som er i henhold til godkjent preparatomtale.

⁴ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket antar pasienter i norsk klinisk praksis vil få administrert tildrakizumab i henhold til godkjent preparatomtale, og vil fortsette behandlingen så lenge de opplever god effekt av behandlingen uten uakseptabel toksisitet. Effekten ved behandling med tildrakizumab var generelt lik, uavhengig av om pasientene mottok doser på 100 mg eller 200 mg (se kapittel 3.4.1), og begge doseringer er i henhold til godkjent preparatomtale. Legemiddelverket mener derfor det er relevant å vektlegge resultatene fra begge studiegruppene som mottak tildrakizumab i reSURFACE 2.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

LIS-anbefalinger etter et årlig anbud er førende for valget av et foretrukket biologisk legemiddel til behandling av plakkpsoriasis hos nye pasienter og ved behov for bytte av behandling. I de gjeldende LIS-anbefalingene for 2018 er infliksimab førstevalg. Etanercept er inkludert i anbefalingene med ulike doseringsregimer; 50 mg én gang per uke, 25 mg to ganger per uke og høydosebehandling med 50 mg to ganger per uke. Sistnevnte er begrenset til 12 ukers behandling etterfulgt av en av de to førstnevnte doseringsregimene (4). Alle de ulike doseringsregimene for etanercept er i henhold til godkjent preparatomtale (5).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I studien reSURFACE 2 fikk pasientene i komparatorarmen administrert etanercept som høydosebehandling, dvs. 50 mg to ganger ukentlig frem til uke 12 (del 1 av studien), etterfulgt av etanercept 50 mg en gang i uken fra uke 13–28 (del 2 av studien).

Legemiddelverkets vurdering

Ifølge kliniker som Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med tidligere hurtig metodevurdering benyttes høydosebehandling med etanercept de 12 første ukene i liten grad i norsk klinisk praksis (8). Det er i studier vist en noe raskere respons ved bruk av høydosebehandling med etanercept hos pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, men utfallet over tid er ikke vesentlig forskjellig mellom pasienter som får høydose- eller lavdosebehandling i induksjonsperioden av behandlingen (9). Ettersom denne metodevurderingen er avgrenset til å kun vurdere om det er sammenlignbar effekt mellom tildrakizumab og komparator, mener Legemiddelverket det er akseptabelt at det ble benyttet høydosebehandling med etanercept under induksjonsperioden (del 1) i reSURFACE 2.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

De viktigste effektresultatene fra uke 12 og uke 28 i reSURFACE 2 er oppsummert i Tabell 3.

Tabell 3: Sammendrag av resultater ved uke 12 og uke 28 fra reSURFACE 2 (2).

| | Uke 12 (2 doser)* | | | | Uke 28 (3 doser)* | | |
|---|---------------------|---------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| | 200 mg | 100 mg | placebo | etanercept | 200 mg | 100 mg | etanercept |
| reSURFACE2 | | | | | | | |
| Antall pasienter | 314 | 307 | 156 | 313 | 299 | 294 | 289 |
| PASI 75 ^a (%) | 65,6 ^{†‡b} | 61,2 ^{†‡b} | 5,8 ^b | 48,2 ^b | 72,6 ^{†b} | 73,5 ^{†b} | 53,6 ^b |
| PGA «klar» eller «minimal» med forbedring ≥ 2 grader fra baseline ^a (%) | 59,2 ^{†‡b} | 54,7 ^{†b} | 4,5 ^b | 47,6 ^b | 69,2 ^{†b} | 64,6 ^{†b} | 45,3 ^b |
| PASI 90 (%) | 36,6 ^{†‡b} | 38,8 ^{†‡b} | 1,3 ^b | 21,4 ^b | 57,7 ^{†c} | 55,5 ^{†c} | 29,4 ^c |
| PASI 100 (%) | 11,8 ^{†‡b} | 12,4 ^{†‡b} | 0 | 4,8 ^b | 27,0 ^{†c} | 22,8 ^{†c} | 10,7 ^c |
| DLQI-skår 0 eller 1 (%) | 47,4 ^{†‡} | 40,2 [†] | 8,0 | 35,5 | 65,0 ^{†c} | 54,1 ^{†c} | 39,4 ^c |

^a Sammensatt primært effektendepunkt ved uke 12.
^b Non-responder-imputasjon er brukt ved manglende data.
^c Ingen imputasjon ved manglende data.
* Antall administrerte doser viser kun til grupper som fikk tildrakizumab
n = antall pasienter i det fullstendige analysesettet med tilgjengelige data, etter imputasjon hvis aktuelt.
p-verdier beregnet ved bruk av Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test stratifisert etter kroppsvekt (≤ 90 kg, > 90 kg) og tidligere eksponering for biologisk behandling for psoriasis (ja/nei).
[†] $p \leq 0,001$ versus placebo; [‡] $p \leq 0,001$ versus etanercept; ^{‡‡} $p \leq 0,05$ versus etanercept.

Ved begge doseringer med tildrakizumab var det en statistisk signifikant større andel pasienter som oppnådde PASI 75-, PASI 90- og PASI 100-respons enn tilsvarende andel i etanerceptgruppen ved uke 12. Andelen pasienter i tildrakizumab 200 mg-gruppen som oppnådde PGA 0 eller 1, med forbedring på ≥ 2 grader fra baseline var statistisk signifikant høyere enn i etanerceptgruppen ved uke 12. For tildrakizumab 100 mg-gruppen var punktestimatet for andel pasienter som oppnådde PGA 0 eller 1 ved uke 12 høyere enn i etanerceptgruppen, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Ved uke 28 var andelen pasienter som oppnådde PASI 75, PASI 90, PASI 100 og PGA 0 eller 1 i begge tildrakizumabgruppene statistisk signifikant høyere enn tilsvarende pasientandel i etanerceptgruppen.

Etter uke 28 gikk studiedeltakerne i tildrakizumabarmene som ble klassifisert som delvis respondere eller respondere (dvs. hadde oppnådd minst PASI 50-respons) over i en oppfølgingsfase som varte frem til uke 52. Resultater fra denne oppfølgingsfasen viste at responsraten for respondere som ble observert frem til uke 28 generelt var stabil og ble opprettholdt frem til uke 52 for de viktigste kliniske endepunktene. Over halvparten av delvis respondere ved uke 28 oppnådde status som responder (dvs. hadde oppnådd minst PASI 75-respons) frem til uke 52.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at tildrakizumab har minst like god effekt som etanercept med hensyn på å redusere sykdomsaktivitet ved behandling av plakkpsoriasis, målt 12 og 28 uker etter oppstart med behandling. De primære utfallsmålene PASI og PGA anses som relevante og anerkjente, og er anbefalt brukt i kliniske studier av kronisk plakkpsoriasis (10). Dokumentasjonsgrunnlaget er fra en direkte sammenlignende studie, og er derfor rimelig robust. Legemiddelverket anser det som en styrke at det foreligger direkte sammenlignende data mellom tildrakizumab og etanercept fram til uke 28, da kliniske studier av legemidler til behandling av plakkpsoriasis sjelden har slike data fra et såpass «sent» tidspunkt.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Samlede sikkerhetsdata fra studiene reSURFACE 1, reSURFACE 2 og fase IIb-studien P05459 er oppsummert og analysert i en publisert artikkel av Blauvelt et al. (11). I løpet av de 16 første ukene av studieperioden var de hyppigst rapporterte bivirkningene blant pasientene som ble behandlet med tildrakizumab nasofaryngitt, hodepine, hoste, kløe, artralgi, utmattethet og smerter på injeksjonsstedet. Bivirkningsprofilen til etanercept var generelt lik som tildrakizumab, men med en høyere frekvens av ulike reaksjoner på injeksjonsstedet. Andelen pasienter som opplevde alvorlige bivirkninger, og som avsluttet behandlingen som følge av bivirkninger var generelt lav, og like mellom behandlingsgruppene.

Den eksponeringsjusterte analysen av hele studieperioden (opp til uke 64 i reSURFACE 1 og uke 52 i reSURFACE 2 og fase IIb-studien) peker i retning av at tildrakizumab kan ha en noe gunstigere bivirkningsprofil enn etanercept (11).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det ikke er dokumentert vesentlige forskjeller i bivirkningsprofilen mellom tildrakizumab og etanercept.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Innvirkning på helse relatert livskvalitet ble i reSURFACE 2 målt ved det pasientrapporterte utfallsmålet DLQI. Dette er en sykdomsspesifikk metode for å måle livskvalitet ved hudsykdommer. Ved uke 12 var andelen pasienter i tildrakizumab 200 mg-gruppen som oppnådde DLQI-skår på 0 eller 1 statistisk signifikant høyere enn tilsvarende andel i etanercept-gruppen. Punkttestimatet for andelen pasienter med DLQI-skår på 0 eller 1 i tildrakizumab 100 mg-gruppen var høyere enn i etanercept-gruppen, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Etter 28 ukers behandling var andelen pasienter med DLQI-skår på 0 eller 1 i begge tildrakizumabgruppene statistisk signifikant høyere enn i etanerceptgruppen.

Legemiddelverkets vurdering

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal dokumentasjon på helserelatert livskvalitet som hovedregel være basert på generiske preferansebaserte måleinstrumenter (12). Dette kravet er mindre relevant i denne saken ettersom denne metodevurderingen kun har som formål å vurdere om det foreligger vesentlige forskjeller mellom behandlingsarmene, og ikke skal brukes til å sammenligne effekt på tvers av terapiområder. Siden resultatene ikke skal brukes i en kostnad-effektanalyse er det akseptabelt med sykdomsspesifikke måleinstrumenter.

Legemiddelverket mener det virker rimelig at studiedeltakernes forbedring i helserelaterte livskvalitet gjenspeiler forbedringen som ble demonstrert i de kliniske utfallsmålene i studien. Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at behandling med tildrakizumab har minst like god innvirkning på pasientenes helserelatert livskvalitet som behandling med etanercept.

4 OPPSUMMERING

Legemiddelverket mener den kliniske effekten og sikkerheten av tildrakizumab sammenlignet med etanercept er tilstrekkelig dokumentert gjennom den dobbeltblindete, randomiserte fase III-studien reSURFACE 2. Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at effekten av tildrakizumab er minst like god som etanercept inntil minst 28 uker etter behandlingsstart. Legemiddelverket mener det er lite sannsynlig at dette bildet vil endre seg vesentlig ved lengre oppfølgingstid enn dette. Den kliniske effekten som ble observert i studiene ble også gjenspeilet i forbedret helse relatert livskvalitet blant studiepopulasjonen, målt ved sykdomsspesifikke pasientrapporterte utfallsmål. Tildrakizumab ble generelt godt tolerert, med en bivirkningsprofil som ikke skilte seg vesentlig fra etanercept.

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med tildrakizumab er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen har ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med tildrakizumab, for eksempel bedre effekt eller lavere doseringshyppighet enn annen anbefalt biologisk behandling, kan rettferdiggjøre at tildrakizumab kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Statens legemiddelverk, 28-02-2019

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Morten Søndena
Saksutreder

REFERANSER

1. Norsk legemiddelhåndbok. T16.4 Psoriasis 2018 [Available from: <http://gammel.legemiddelhandboka.no/Terapi/søker/+%2Bpsoriasis/20286>.
2. European Medicines Agency. Preparatomtale - Ilumetri 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_no.pdf.
3. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering av brodalumab (Kyntheum) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis 2017 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Kyntheum_plakkpsoriasis_2017.pdf.
4. Sykehusinnkjøp divisjon legemidler. LIS-1906 TNF BIO - Legemidler mot betennelsesykdommer i ledd, tarm og hud - Anbefaling per 01. februar 2019 2019 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/TNF%20BIO-anbefaling%202019.pdf>.
5. European Medicines Agency. Preparatomtale - Benepali 2016 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benepali-epar-product-information_no.pdf.
6. European Medicines Agency. Ilumetri - European Public Assessment Report 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ilumetri-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaci D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2017;390(10091):276-88.
8. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering av iksekizumab (Taltz) til behandling av plakkpsoriasis. 2018 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Taltz_plakkpsoriasis_2018.pdf.
9. Papp KA, Lebwohl MG. Onset of Action of Biologics in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2017;17(3):247-50.
10. European Medicines Agency. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS 2004 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf.
11. Blauvelt A, Reich K, Papp KA, Kimball AB, Gooderham M, Tying SK, et al. Safety of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):615-22.
12. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20151018.pdf>.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Almirall har ikke vedlagt kommentarer til denne metodevurderingen.