

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

Iksekizumab til behandling av
psoriasisartritt hos voksne pasienter
som ikke har hatt adekvat respons
på, eller er intolerante mot, en eller
flere DMARD behandlinger

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

22-06-2018

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 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 iksekizumab (Taltz) i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling: [ID2017_084](#) Iksekizumab (Taltz) til behandling av psoriasisartritt hos voksne pasienter som ikke har hatt adekvat respons på, eller er intolerante mot, en eller flere DMARD behandlinger. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eli Lilly.

Iksekizumab (Taltz) til behandling av plakkpsoriasis vurderes i egen metodevurdering i henhold til bestilling: [ID2015_055](#)

Bakgrunn

Taltz (iksekizumab) er et biologisk legemiddel blant annet til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler. Iksekizumab gis enten alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX). Iksekizumab er et IgG4 monoklonalt antistoff. Den generelle kliniske effekten ved behandling av psoriasisartritt er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

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. Denne metodevurderingen er avgrenset til å vurdere om iksekizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av iksekizumab ved psoriasisartritt er dokumentert gjennom to kliniske studier (SPIRIT-P 1 og SPIRIT-P2) hvor iksekizumab er sammenlignet med adalimumab og placebo. Iksekizumab har vist signifikant forbedring av målinger på sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo og sammenlignbar med adalimumab med hensyn på å redusere sykdomsaktivitet.

Sikkerhet

De viktigste og mest rapporterte bivirkningene med iksekizumab er øvre luftveisinfectionsjoner, reaksjoner på injeksjonsstedet, tineainfeksjon og herpes simplex.

Legemiddelverkets samlede vurdering

Legemiddelverket mener det er dokumentert at iksekizumab ikke har dårligere effekt og sikkerhet enn adalimumab med hensyn på behandling av aktiv psoriasisartritt.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

LIS-anbud

Eli Lilly har levert tilbud på Taltz til LIS TNF/BIO-anbudet. Behandlingskostnader ved bruk av Taltz sammenlignet med øvrige biologiske legemidler i anbefalingene fra anbudet vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	8
1.3 BEHANDLING AV PSORIASISARTRITT	9
1.3.1 <i>Behandling med Iksekizumab (5)</i>	9
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	9
1.3.3 <i>Komparator</i>	10
1.3.4 <i>Behandling med adalimumab</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	16
3.3 KOMPARATOR	16
3.4 UTFALLSMÅL.....	17
3.4.1 <i>Effekt</i>	17
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	19
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	19
4 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING	20
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	21
REFERANSER.....	22

LOGG

Bestilling:	ID2017_084: Iksekizumab (Taltz) til behandling av psoriasisartritt hos voksne pasienter som ikke har hatt adekvat respons på, eller er intolerante mot, en eller flere DMARD behandlinger.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Lilly
Preparat:	Taltz
Virkestoff:	Iksekizumab
Indikasjon:	Alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD).
ATC-nr:	L04A C13
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	03-10-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	20-03-2018
Klinikere kontaktet for første gang	03-05-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	01-06-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	22-06-2018
Saksbehandlingstid:	94 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Ashkan Kourdalipour
Kliniske eksperter:	Bjørge Tilde Svanes Fevang, Tor Magne Madland, Ellen Margrete Apalset
<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

ADA	Adalimumab
ACR	American College of Rheumatology
ASDAS-CRP	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score- C-reactive protein
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
DAPSA	Disease Activity in PSoriatic Arthritis
DMARD	Sykdomsmodfiserende antirevmatiske legemidler
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MAB	Monoklonalt antistoff
MTX	Metotreksat
PsA	Psoriasisartritt
VAS	Visuell analog skala

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Taltz (iksekizumab) alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) er godkjent til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD). Legemiddelverket har vurdert om iksekizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med adalimumab.

Psoriasisartritt (PsA) er en autoimmun, inflammatorisk leddsykdom som forekommer hos pasienter med psoriasis. Det finnes flere undergrupper av psoriasisartritt. En variant minner om revmatoid artritt, en annen variant frembyr symptomer og funn som ligner på ankyloserende spondyloartritt (AS, Bekhterevs sykdom). Psoriasisartritt klassifiseres alltid som spondyloartritt (1). PsA er karakterisert ved smerter, hevelse og nedsatt bevegelse i angrepne ledd og senefester. Leddbetennelsen er ofte asymmetrisk i motsetning til ved revmatoid artritt (2).

Diagnosen PsA kan stilles ved påvist artritt, daktylitt, entesitt eller spondylartritt hos pasient med psoriasis der differensialdiagnoser er vurdert (3). Diagnosen bør også vurderes ved inflammatorisk leddsykdom som har karakteristika som PsA selv om pasienten ikke har kjent psoriasis. Det finnes ingen spesifikk diagnostisk test for psoriasisartritt. Både CASPAR (Classification criteria for psoriatic arthritis) og ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) kriteriene er etablert for klassifikasjon (høy spesifisitet, lavere sensitivitet), men kan brukes til hjelp i diagnostikk.

PsA er like vanlig hos kvinner som hos menn. Cirka 2% av befolkningen har psoriasis og ca. 5-10% av disse får PsA. Sykdommen starter oftest i alderen mellom 30 og 50 år (2, 4).

1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektivitet er dokumentert ved en kostnad-effekt analyse. Denne metodevurderingen er avgrenset til å vurdere om iksekizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.3 BEHANDLING AV PSORIASISARTRITT

1.3.1 Behandling med Iksekizumab (5)

- Indikasjon

Iksekizumab alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) er godkjent til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD).

Iksekizumab er også godkjent til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Denne indikasjonen metodevurderes i egen rapport.

- Virkningsmekanisme

Iksekizumab er et IgG4 monoklonalt antistoff som bindes med høy affinitet og spesifisitet til interleukin 17A (både IL-17A og IL-A/F). Forhøyede konsentrasjoner av IL-17A har vært involvert i patogenesen av psoriasis ved å fremme proliferasjon og aktivering av keratinocytter, og i patogenesen av psoriasisartritt. Nøytralisering av IL-17A med iksekizumab hemmer disse prosessene.

- Dosering

Anbefalt dose er 160 mg som subkutan injeksjon (to injeksjoner á 80 mg) ved uke 0, etterfulgt av 80 mg (én injeksjon) hver 4. uke. Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 16 til 20 uker med behandling. Enkelte pasienter som har delvis respons ved oppstart av behandling kan fortsatt få bedring ved behandling utover 20 uker.

- Bivirkninger

De viktigste og mest rapporterte bivirkningene med iksekizumab er øvre luftveisinfeksjoner, reaksjoner på injeksjonsstedet, tineainfeksjon og herpes simplex.

1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av PsA. Behandlingen har fellestrekk med de retningslinjer som brukes ved revmatoid artritt og aksial spondyloartritt (AS, Bekhterevs sykdom). I tillegg refererer klinikere til Fagnotat om psoriasisartritt hvor det er gitt anbefalinger for diagnostisering og behandling av PsA (3).

Behandlingen av psoriasisartritt må være individuelt tilpasset, hvor det tas hensyn til både psoriasis sykdommen og leddlidelsen. NSAID utgjør basisbehandlingen i den symptommodifiserende terapien. Blant sykdomsmodifiserende legemidler er det særlig aktuelt med sulfasalazin og metotreksat.

Biologiske DMARDs av typen TNF-blokkerende legemidler (adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept og infliksimab) samt interlevkin-12/23-hemmerne ustekinumab og sekukinumab er aktuelle hos pasienter som har aktiv sykdom og som ikke har respondert på syntetiske DMARD. Lokale glukokortikoidinjeksjoner er viktig ved lokale leddinflammasjoner (1).

Sykehusinnkjøp HF har inngått LIS-avtale for behandling av psoriasisartritt. LIS-TNF/BIO spesialistgruppens anbefalinger for preparatvalg gis ut fra legemiddelkostnad de to første år basert på mottatte tilbud for godkjente indikasjoner og anbefalte doseringer i legemidlets preparatomtale (Figur 1). Biologiske legemidler til bruk i autoimmune sykdommer kjøpes inn av sykehusene gjennom et anbud. I utgangspunktet skal det billigste legemiddelet i anbudet brukes. Ved spesielle forhold kan behandlende lege velge å avvike fra den prioriterte rekkefølgen i anbudet.

Figur 1: LIS-TNF/BIO spesialistgruppens anbefalinger for psoriasisartritt (6).

Preparat	Dosering	Admin. form
Infliksimab Inflectra *	5 mg/kg. Induksjon uke 0, 2 og 6, deretter hver 8. uke.	Infusjon
Etanercept Benepali *	50 mg én gang pr uke, eller 25 mg to ganger pr uke.	S.c. injeksjon
Sekukinumab Cosentyx	Andre pasienter (anti-TNF-naive): 1 dose (150 mg) hver uke i 5 uker, deretter en dose hver måned.	S.c. injeksjon
Sekukinumab Cosentyx	Pasienter med samtidig moderat til alvorlig plakkpsoriasis eller som ikke har respondert tilstrekkelig på anti-TNF: 1 dose (300 mg) hver uke i 5 uker, deretter en dose hver måned.	S.c. injeksjon
Certolizumab pegol Cimzia	400 mg ved start uke 0, 2 og 4, deretter 200 mg hver 2. uke (eller 400 mg hver 4. uke).	S.c. injeksjon
Adalimumab Humira	40 mg annenhver uke.	S.c. injeksjon

1.3.3 Komparator

Siden produsenten ber om å få delta i anbudet på lik linje som de andre biologiske legemidlene, mener Legemiddelverket at alle de biologiske legemidlene vil være relevant som komparator. Siden det finnes direkte sammenlignende studier mellom iksekizumab og adalimumab, velger Legemiddelverket adalimumab som hovedkomparator i den videre analysen.

1.3.4 Behandling med adalimumab

- **Indikasjon**
Behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.
- **Virkningsmekanisme**
Adalimumab er et monoklonalt antistoff som virker ved å binde seg til proteinet tumor nekrosefaktor (TNF), og dermed hindre det fra å utøve sin aktivitet. TNF er involvert i betennelsesprosesser i kroppen, og når dets aktivitet blokkeres av adalimumab reduseres betennelsesnivået og andre sykdomssymptomer.
- **Dosering**
80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 1, og deretter 40 mg hver 2. uke. Behandling >16 uker bør vurderes nøye ved manglende respons innen denne perioden. Utover 16 uker, kan pasienter med utilstrekkelig respons ha nytte av en økning i doseringsfrekvens til 40 mg hver uke. Fordel/risiko ved fortsatt ukentlig behandling bør revurderes nøye ved utilstrekkelig respons etter økning i doseringsfrekvens. Dersom tilstrekkelig respons oppnås med økt doseringsfrekvens, kan dosen deretter reduseres til 40 mg hver 2. uke.
- **Bivirkninger**
De vanligste bivirkningene er infeksjoner, reaksjoner på injeksjonsstedet, hodepine og bensmerter.

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for adalimumab (7).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studiene som inngår i den innsendte dokumentasjonen er de samme som utgjorde dokumentasjonsgrunnlaget for at iksekizumab fikk innvilget markedsføringstillatelse.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Sikkerhet og effekt av iksekizumab ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase III-studier hos 780 pasienter med aktiv psoriasisartritt (8, 9). Pasientene i disse studiene hadde hatt diagnosen psoriasisartritt (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR]-kriterier).

I studien SPIRIT-P1 ble pasienter med aktiv psoriasisartritt som var naive for biologisk behandling, randomisert til subkutane placeboinjeksjoner, adalimumab 40 mg én gang hver 2. uke, iksekizumab 80 mg én gang hver 2. uke eller 80 mg én gang hver 4. uke. 85,3 % av pasientene i denne studien hadde tidligere fått behandling med ≥ 1 cDMARD og 53 % av pasientene brukte MTX samtidig med gjennomsnittlig ukentlig dose på 15,8 mg. Studien SPIRIT-P2 inkluderte pasienter som tidligere hadde fått behandling med et anti-TNF-preparat, og som seponerte behandlingen med anti-TNF-preparatet på grunn av enten manglende effekt eller intoleranse. Pasientene ble randomisert til subkutane placeboinjeksjoner, iksekizumab 80 mg én gang hver 2. uke eller 80 mg én gang hver 4. uke. Begge iksekizumab-regimene inkluderte en startdose på 160 mg. 56 % og 35 % av pasientene hadde hatt utilstrekkelig respons på henholdsvis 1 anti-TNF eller ≥ 2 anti-TNF. SPIRIT-P2 inkluderte 363 pasienter hvor 41 % brukte MTX samtidig.

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Studiens varighet
SPIRIT-P1 (8)	Pasienter med aktivpsoriasisartritt, naive for biologisk behandling (N=417) Alder: ≥ 18	IXE 80 mg hver 2. uke ^a IXE 80 mg hver 4. uke ^a	Placebo og adalimumab	ACR 20 respons ved uke 24.	mTSS ved uke 24 Endring i HAQ-DI ved uke 24 ACR 20 og PASI 75 ved uke 12 Endring i LEI skåring ved uke 12 Endring i Itch NRS ved uke 12 ACR20, ACR50, og ACR70 etter 52 uker (SF-36 PCS) -score	Total varighet på 156 uker
SPIRIT- P2 (9)	Pasienter som tidligere hadde fått behandling med et anti-TNF-preparat, og som seponerte behandlingen med anti-TNF-preparatet på grunn av enten manglende effekt eller intoleranse (N=363), Alder: ≥ 18	IXE 80 mg hver 2. uke ^a IXE 80 mg hver 4. uke ^a	Placebo	ACR 20 respons ved uke 24.	Endring i HAQ-DI ved uke 24 ACR 20 og PASI 75 ved uke 12 Endring i LEI skåring ved uke 12 ACR20, ACR50, og ACR70 etter 52 uker (SF-36 PCS) -score	Total varighet på 156 uker

IXE: Iksekizumab.

^a startdose på 160 mg.

ADA: adalimumab.

ACR20: ACR (American College of Rheumatology)-respons på 20.

LEI: Leeds Enthesitis Index.

mTSS: modified Total Sharp Score

HAQ-DI: Health assessment Questionnaire-Disability Index.

SF-36 PCS-score: Physical Component Summary of Short Form-36 Health Survey.

Pågående studier

SPIRIT-P3: er en pågående randomisert placebokontrollert studie, som vurderer vedlikeholdsbehandlingseffekten av iksekizumab. Studievarigheten er på 104 uker.

SPIRIT-H2H: er en pågående randomisert studie, som sammenligner iksekizumab med adalimumab hos pasienter med aktiv PsA som er biologisk naive. Studievarigheten er på 52 uker.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekten av iksekizumab er dokumentert gjennom to randomiserte, kontrollerte, dobbelblindete, kliniske fase III-studier. Legemiddelverket mener den foreliggende kliniske dokumentasjonen er tilstrekkelig som grunnlag for vurdering av relativ effekt og sikkerhet i en metodevurdering. Studien SPIRIT-P1 viser effekt og sikkerhet av iksekizumab sammenlignet med adalimumab som er et relevant biologisk legemiddel i norsk klinisk praksis. Studien SPIRIT-P2 viser effekt og sikkerhet av iksekizumab sammenlignet med placebo hos pasienter som tidligere hadde fått behandling med et anti-TNF-preparat, og som seponerte behandlingen med anti-TNF-preparatet på grunn av enten manglende effekt eller intoleranse (anti-TNF-IR-pasienter). Legemiddelverket mener at det er en styrke at det er brukt aktiv komparator i kontrollarmen (adalimumab) i SPIRIT-P1 studien. Dette gjør det mulig å vurdere effekten av iksekizumab sammenlignet med andre biologiske legemidler for pasienter med psoriasisartritt.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt henviser til Fagnotat om psoriasisartritt som brukes i (3) norsk klinisk praksis. Sykdomsaktivitet måles ved det sammensatte målet DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), samt BASDAI/ASDAS-CRP hos pasienter med aksial affeksjon. Man skal også ta hensyn til daktylitt, entesitt og hudaffeksjon, i vurderingen av behandling. DAPSA innbefatter evaluering av 66/68 hovne/ømme ledd (66/68-leddtelling), pasientens VAS for smerte og sykdomsaktivitet samt CRP. Foreslåtte grenser for DAPSA remisjon er: 4 eller lavere og for lav sykdomsaktivitet 4-14.

Det er ikke definert spesifikke krav til sykdomsaktivitet for at biologisk behandling skal være indisert, men i fagprosedyren angis at «behandlingsmålet er remisjon/ inaktiv sykdom definert som fravær av klinisk og laboratoriemessig signifikant inflammatorisk sykdomsaktivitet». Det angis i fagnotatet at ved inadekvat respons etter 3-6 måneder med minst ett syntetisk DMARD bør tilleggsbehandling med biologisk DMARD vurderes. Det er derimot ikke helt opplagt hva som ligger i inadekvat respons, men man sikter altså mot remisjon/lav sykdomsaktivitet, og dersom iallfall lav sykdomsaktivitet ikke oppnås innen seks måneder vil biologisk behandling være aktuelt. Individuell klinisk vurdering veier også tungt, f.eks. dårlige prognostiske faktorer (røntgenologisk artrittforandring), og i noen tilfeller kan sykdomsaktivitetsmålene være høyere enn faktisk sykdomsaktivitet tilsier (f.eks. målt ved antall hovne ledd) på grunn av samtidig fibromyalgi.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene som deltok i denne studien oppfylte klassifiseringskriteriene for psoriasisartritt (CASPAR); hadde aktiv PsA, definert som tilstedeværelse av minst 3/68 ømme ledd og minst 3/66 hovne ledd; og hadde aktive psoriasis-skader eller dokumentert påvist PsA. Videre måtte pasientene ha enten ≥ 1 sykdomsrelatert hånd- eller foterosjon på røntgenbilde eller C-reaktive proteiner (CRP) > 6 mg/L for å sikre at pasientpopulasjon hadde aktiv PsA, inkludert de med underliggende erosiv sykdom og en tilbøyelighet til radiografisk progresjon.

Når det gjelder eksklusjonskriteriene i studiene, var de svært strenge. Pasientene skal ikke ha brukt andre bDMARDs – og hvis det skulle være tilfelle i Norge, vil de fleste ha forsøkt en TNFi. Pasientene skulle ikke ha fått intraartikulære injeksjoner siste 6 uker – mens aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis vil svært ofte ha fått det. Videre er pasienter som har hatt medikamentutløst psoriasis ekskludert fra studiene – dette skjer ikke så sjelden under bruk av TNFi og det vil være aktuelt å forsøke iksekizumab hos slike pasienter. Likevel mener klinikere at dersom iksekizumab blir godkjent, så kan det være aktuelt å forsøke å iksekizumab for pasientgrupper som har vært ekskludert fra studiene.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at studiepopulasjonen er tilstrekkelig lik den som det er forventet vil være aktuell for behandling med iksekizumab. Inklusjonskriteriene i de kliniske studiene var med hensyn på sykdomsaktivitet og -varighet – nokså like kriteriene for behandling med biologiske legemidler som benyttes i norsk klinisk praksis. Når det gjelder eksklusjonskriteriene i studiene, var de svært strenge, men klinikere Legemiddelverket har kontaktet mener pasientgrupper som har vært ekskludert fra studiene vil være aktuelle for behandling med iksekizumab i Norge

3.2 INTERVENSJON**Norsk klinisk praksis**

I henhold til godkjent preparatomtale skal iksekizumab gis som 160 mg som subkutan injeksjon (to injeksjoner á 80 mg) ved uke 0, etterfulgt av 80 mg (én injeksjon) hver 4. uke (5).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I studiene SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2 ble pasientene behandlet med både iksekizumab 80 mg hver 2. uke og iksekizumab 80 mg hver 4. uke. Pasientene ble fulgt opp i 156 uker.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener iksekizumab vil bli brukt i henhold til godkjent preparatomtale og de kliniske studiene, det vil si 160 mg som subkutan injeksjon (to injeksjoner á 80 mg) ved uke 0, etterfulgt av 80 mg (én injeksjon) hver 4. uke. Legemiddelverket antar at pasientene vil stå på behandling med iksekizumab så lenge de har god effekt av behandlingen, uten uakseptable bivirkninger.

3.3 KOMPARATOR**Norsk klinisk praksis**

LIS-TNF/BIO spesialistgruppens anbefalinger etter et årlig anbud er førende for valget av et foretrukket biologisk legemiddel for nye pasienter og ved behov for bytte av behandling. I det gjeldende anbudet fra 2018 er infliksimab (Inflecta) førstevalg.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den kliniske studien SPIRIT-P1 ble iksekizumab sammenlignet med adalimumab, en TNF-hemmer som inngår i LIS-anbudet for biologiske legemidler til behandling av psoriasisartritt. Pasientene i kontrollarmen fikk adalimumab 40 mg én gang hver 2. uke

Legemiddelverkets vurdering

I de gjeldende LIS-anbefalingene antas det at alle legemidlene som inngår i anbudet har omtrent tilsvarende effekt og sikkerhet, og valg av behandling skal derfor primært styres av pris. LIS-TNF/BIO spesialistgruppens anbefalinger for preparatvalg gis ut fra legemiddelkostnad de to første år basert på mottatte tilbud for godkjente indikasjoner og anbefalte doseringer i legemidlets preparatomtale. Iksekizumab alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) er til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler. Legemiddelverket har oppfattet det slik at anbefalingene i LIS-anbudet i stor grad følges av klinikere ved valg av behandling, og godtar adalimumab som komparator i denne metodevurderingen.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

De viktigste effektresultatene fra SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2 er oppsummert i tabellen under.

Tabell 2: Oppsummering av de viktigste effektresultatene fra de kliniske studiene.

Endepunkter	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz 80 mg hver 4. uke (N = 107)	Taltz 80 mg hver 2. uke (N = 103)	ADA (N = 101)	Forskjell i responsrate fra placebo (95 % KI)		PBO (N = 118)	Taltz 80 mg hver 4. uke (N = 122)	Taltz 80 mg hver 2. uke (N = 123)	Forskjell i responsrate fra placebo (95 % KI)		
				Taltz 80 mg hver 4. uke	Taltz 80 mg hver 2. uke				Taltz 80 mg hver 4. uke	Taltz 80 mg hver 2. uke		
ACR 20 respons, n (%)												
Uke 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0, 40,6) ^c	31,9 (19,1, 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4, 45,2) ^c	28,5 (17,1, 39,8) ^c	
ACR 50 respons, n (%)												
Uke 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6, 36,6) ^c	31,5 (19,7, 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8, 39,5) ^c	28,3 (19,0, 37,5) ^c	
ACR 70 respons, n (%)												
Uke 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6, 26,8) ^c	28,3 (18,2, 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8, 29,5) ^c	12,2 (6,4, 18,0) ^c	
Minste sykdomsaktivitet (MDA), n (%)												
Uke 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8, 25,8) ^a	25,7 (14,0, 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9, 33,1) ^c	20,2 (12,0, 28,4) ^c	
ACR 50 og PASI 100 hos pasienter med psoriasis med BSA \geq 3 % involvering av kroppsoverflate ved baseline, n (%)^d												
Uke 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5, 38,1) ^c	30,7 (18,4, 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6, 26,7) ^c	14,7 (6,3, 23,1) ^c	

Forkortelser: ACR 20/50/70 = American College of Rheumatology 20 %/50 %/70 % responsrate,

ADA = adalimumab, BSA = kroppsoverflate (Body Surface Area), KI = konfidensintervall.

N = antall pasienter i analysepopulasjonen, n = antall pasienter i den spesifiserte kategorien,

NRI = ikke-respondere (non-responder imputation), PASI 100 = Psoriasis Area and Severity Index 100 % forbedring, PBO = placebo.

Merk: pasienter som fikk tilleggsbehandling ved uke 16 eller som avbrøt behandlingen eller hadde manglende data ble kategorisert som ikke-respondere i analysene ved uke 24.

Samtidig cDMARD inkluderte MTX, leflunomid og sulfasalazin.

^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$ sammenlignet med placebo.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at iksekizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet som adalimumab i behandling av psoriasisartritt, vist ved relevante og anerkjente kliniske utfallsmål. Sammenligningen kommer fra direkte sammenlignende studier, og er derfor rimelig robust.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Den kliniske dokumentasjonen fra SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2 tyder på at iksekizumab ble generelt godt tolerert, og at bivirkningsfrekvensen er sammenlignbar med adalimumab. Infeksjoner og reaksjoner på injeksjonsstedet var de vanligste bivirkningene for begge legemidlene. Det var ingen forskjell av betydning i andel pasienter som avsluttet behandling som følge av bivirkninger mellom iksekizumab og adalimumab.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det ikke er dokumentert vesentlige forskjeller i bivirkningsprofilen mellom iksekizumab og adalimumab.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I både SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2 viste pasienter behandlet med iksekizumab 80 mg hver 2. uke ($p < 0,001$) og iksekizumab 80 mg hver 4. uke ($p < 0,001$) signifikant forbedring i fysiske funksjoner, sammenlignet med pasienter som fikk placebo, vurdert etter Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) ved uke 24 og opprettholdt ved uke 52 i SPIRIT-P1-studien. Iksekizumab-behandlede pasienter rapporterte forbedring av helserelatert livskvalitet, målt ved Physical Component Summary av Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) -score ($p < 0,001$). Det var også forbedring av fatigue, vurdert etter Fatigue severity NRS-score ($p < 0,001$).

4 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING

Legemiddelverket mener den kliniske effekten og sikkerheten av iksekizumab sammenlignet med adalimumab og placebo er tilstrekkelig dokumentert gjennom de to dobbelblindete, radomisererte fase III-studiene SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2. Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at effekten av iksekizumab er sammenlignbar med adalimumab, med hensyn på å redusere sykdomsaktivitet hos pasienter med aktiv psoriasisartritt.

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med iksekizumab er kostnadseffektiv. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med iksekizumab, for eksempel bedre effekt eller lavere doseringshyppighet enn annen anbefalt biologisk behandling, kan rettferdiggjøre at iksekizumab kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Kommentar til Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

Iksekizumab (Taltz) til behandling av psoriasisartritt

Lilly ønsker å takke Legemiddelverket for gjennomgangen av dokumentasjonsgrunnlaget og god dialog under arbeidet med metodevurderingen for Taltz til behandling av psoriasisartritt.

Vi vil benytte anledningen til å nevne at vi ser frem til å diskutere resultatene fra vår pågående sammenlikningsstudie, SPIRIT H2H, i lys av norsk klinisk praksis.

På vegne av Eli Lilly Norge AS,

Aleksander Lim Kristensen, MSc. Pharm., PRA Manager

Hanne Lund, MSc. Pharm., PhD, Sr CRS

Morten Auscher, Corporate Affairs Director

REFERANSER

1. Norsk legemiddelhåndbok. Psoriasisartritt 2018 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/terapi/21389>].
2. BMJ. Psoriatic arthritis 2018 [Available from: <http://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/524>].
3. Madland TM. Fagnotat om psoriasisartritt, PsA. 2016.
4. Hoff M, Gulati AM, Romundstad PR, Kavanaugh A, Haugeberg G. Prevalence and incidence rates of psoriatic arthritis in central Norway: data from the Nord-Trøndelag health study (HUNT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;annrhumdis-2013-203862.
5. SLV/EMA. Preparatomtale Taltz. 2018.
6. spesialistgruppe L-TB. LIS-1806 TNF BIO, Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud 2018 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2018/TNF%20BIO-anbefalinger%20justert%2025%20april.pdf>].
7. SLV/EMA. Preparatomtale adalimumab 2003.
8. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;annrhumdis-2016-209709.
9. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester G-R, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10086):2317-27.