

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2017_108 Tofacitinib
(Xeljanz) til behandling av
psoriasisartritt

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

22-10-2018

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 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 legemidlet Xeljanz (tofacitinib). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt og sikkerhet ved bruk av Xeljanz i henhold til bestilling (ID2017_108 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av psoriasisartritt), godkjent preparatomtale sammenlignet med relevante komparatorer. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer.

Bakgrunn

Xeljanz er et legemiddel til behandling av blant annet psoriasisartritt. Den generelle kliniske effekten ved behandling av psoriasisartritt er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 300 nye pasienter per år er aktuelle for behandling med Xeljanz i kombinasjon med metotreksat. I tillegg vil det finnes pasienter som ikke får tilstrekkelig effekt av TNF-hemmere.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av Xeljanz hos TNF-hemmer naive pasienter og pasienter som ikke får tilstrekkelig effekt av TNF-hemmer behandling er dokumentert gjennom to kliniske studier hvor Xeljanz ble sammenlignet mot placebo. Den relative effekten mot relevante komparatorer er dokumentert gjennom en indirekte sammenligning av typen nettverks metaanalyse.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad da dette ikke er relevant i denne metodevurderingen.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Xeljanz er kostnadseffektiv, kun om det har tilsvarende effekt og sikkerhet som andre legemidler til behandling av psoriasisartritt i TNF/BIO LIS-anbudet. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med Xeljanz kan rettferdiggjøre at dette kan ha høyere pris enn de andre legemidlene i anbudet.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er dokumentert at Xeljanz har sammenlignbar effekt og sikkerhet som de øvrige legemidlene som inngår i LIS-anbudet for psoriasisartritt.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	4
LOGG	5
ORDLISTE	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 PROBLEMSTILLING	7
1.2 PSORIASISARTRITT	7
1.3 BEHANDLING AV PSORIASISARTRITT	9
1.3.1 <i>Behandling med tofacitinib (3)</i>	9
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	10
1.3.3 <i>Komparator</i>	10
1.3.4 <i>Behandling med komparator</i>	10
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	11
3 PICO.....	14
3.1 PASIENTPOPULASJON	14
3.2 INTERVENSJON	14
3.3 KOMPARATOR	14
3.4 UTFALLSMÅL	14
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	16
5 DISKUSJON OG KONKLUSJON.....	17
REFERANSER.....	19
1 APPENDIKS NMA.....	23

LOGG

Bestilling:	ID2017_108 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av psoriasisartritt
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Pfizer AS
Preparat:	Xeljanz
Virkestoff:	Tofacitinib
Indikasjon:	Tofacitinib i kombinasjon med MTX er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig eller som er intolerante overfor en tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD).
ATC-nr:	L04AA29
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	09-11-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	18-04-2018
Klinikere kontaktet for første gang	Klinikere er ikke blitt kontaktet i denne saken
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	Ikke aktuelt
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	Ikke aktuelt
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	ikke aktuelt
Rapport ferdigstilt:	22-10-2018
Saksbehandlingstid:	187 dager.
Saksutredere:	Pilar Martin Vivaldi
Kliniske eksperter:	Ikke aktuelt
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

ACR	American college of rheumatology
DSS	Dactylitis severity score
EPAR	European assessment raport
HAQ-DI	Health assessment questionnaire – disability index
JAK	Janus kinase
LEI	Leeds enthesitis index
LIS	Legemiddel innkjopsamarbeid
MTX	Metotreksat
NMA	Nettverks metaanalyse
PASI75	Psoriasis Area and Severity Index
SF-36	short form-36 health survey
TNF-h	tumor necrosis factor hemmer
TyK2	Tyrosin kinase

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet av ett legemiddel. Disse tre kriteriene vurderes samlet og veies opp mot hverandre.

Tofacitinib er et peroralt legemiddel som anvendes til blant annet behandling av psoriasisartritt (PsA). I denne metodevurderingen sammenlignes tofacitinib med biologiske legemidler til behandling av PsA og Legemiddelverket har i denne metodevurderingen kun vurdert om behandlingen har sammenlignbar effekt og sikkerhet som relevante behandlingsalternativ (infliksimumab, etanercept, sekukinumab, certolizumab og adalimumab).

1.2 PSORIASISARTRITT

Psoriasisartritt (PsA) er en type kronisk spondyloartritt som forekommer hos 8 til 21 % av pasientene med psoriasis. PsA er den nest hyppigste leddgiktssykdommen i befolkningen etter leddgikt (revmatoid artritt, RA). Prevalensen i Norge er ikke fullstendig kartlagt, men ligger på omtrent 0,2 % av befolkningen. Omtrent 85 % av pasienter med PsA har samtidig aktiv psoriasis. PsA er karakterisert av inflammasjon i ledd og omliggende ligamenter og sener. Leddene i hender og vrist er oftest affisert, men også ledd i føtter, ankler, knær, hofter og skuldre kan affiseres og ofte asymmetrisk i motsetning til ved revmatoid artritt. Omtrent 95 % av pasientene har perifer leddmanifestasjon, og 20 til 50 % har samtidig affeksjon av ryggraden. Hudmanifestasjonen er karakterisert av 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 har også kløe.

Det er flere undergrupper av psoriasisartritt med ulike dominerende sykdomstegn:

- Klassisk psoriasisartritt med artritt i småledd, spesielt i ytterledd i hender og føtter.
- Asymmetrisk leddgikt som rammer få ledd, ofte småledd ("pølsefingre").
- Seronegativ, symmetrisk leddgikt som rammer flere enn 5 ledd og ligner revmatoid artritt.
- "Arthritis mutilans" som er en sjelden, men svært deformerende og destruktiv leddgikt.
- "Ankyloserende spondylitt" (betennelse i ryggspylen) med eller uten artritt i andre ledd.

Vanligvis opptrer PsA i alderen mellom 30 og 50 år, og forekomsten er likt fordelt mellom kvinner og menn. Sykdommen kan ha en gradvis utvikling over tid, men også raskt innsettende med rask progresjon forekommer.

Det antas at PsA er underdiagnostisert og at omtrent 50 % av pasientene med psoriasis har udiagnostisert PsA. Psoriasisartritt regnes som en autoimmun sykdom, og det antas at sykdommen skyldes både arvelige (genetiske), miljømessige og immunologiske faktorer (1, 2).

Det er usikkerhet knyttet til hvor mange pasienter som kan være aktuelle for behandling med tofacitinib. Pfizer har beregnet at det er omtrent 400 nye pasienter per år som får diagnosen PsA. Av disse antar

Pfizer at mellom 200-300 pasienter kan være aktuelle for behandling med tofacitinib i kombinasjon med metotreksat. Dette er pasienter som enten har respondert utilstrekkelig på tradisjonell behandling eller som er intolerante overfor tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD).

1.3 BEHANDLING AV PSORIASISARTRITT

1.3.1 Behandling med tofacitinib (3)

- Indikasjon

Tofacitinib er indisert til behandling av følgende:

Revmatoid artritt

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.

Ulcerøs kolitt

Tofacitinib er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (UK) som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller var intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Psoriasisartritt

Tofacitinib i kombinasjon med MTX er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig eller som er intolerante overfor en tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD).

Det er kun den siste indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen

- Virkningsmekanisme
Tofacitinib er en potent, selektiv hemmer av JAK-familien. I enzymanalyser hemmer tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TyK2. Disse kinasene formidler signaler fra en rekke cytokiner og vekstfaktorer, og er derfor viktige, 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
Den anbefalte dosen er 5 mg to ganger daglig. Legemiddelverket anser at bruken i norsk klinisk praksis ikke vil avvike fra den anbefalte doseringen i preparatomtalen.
- Bivirkninger
Svært vanlige ($\geq 1/10$): Infeksiøse: Nasofaryngitt. Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Blod/lymfefeilfunksjon: Leukopeni, anemi. Gastrointestinale: Magesmerter, oppkast, diaré, kvalme, gastritt, dyspepsi. Hjerte/kar: Hypertensjon. Hud: Utslett. Infeksiøse: Pneumoni, influensa, herpes zoster, urinveisinfeksjon, sinusitt, bronkitt, faryngitt. Luftveier: Dyspné, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i muskler og skjelett, artralgi. Nevrologiske: Hodepine. Psykiske: Søvnløshet. Stoffskifte/ernæring: Dyslipidemi, hyperlipidemi. Undersøkelser: Økt leverenzym, økt blodkolesterol, vektøkning, økt CK i blod. Øvrige: Feber, perifert ødem, fatigue.

Reaktivering av virus og tilfeller av reaktivering av herpesvirus (f.eks. herpes zoster) ble observert i kliniske studier med tofacitinib. Hos pasienter som behandles med tofacitinib ser risikoen for herpes zoster ut til å være forhøyet hos blant annet pasienter behandlet med 10 mg to ganger daglig.

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen for Xeljanz (4).

1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Pfizer henviser kun til EULAR (5) (European league against rheumatism) og GRAPPA (6) (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) anbefalingene for behandling av PsA. Biologiske betennelsesdempende legemidler (infliksimab, etanercept, sekukinumab, ustekinumab, certolizumab, golimumab, adalimumab, apremilast og tofacitinib) er godkjent til behandling av voksne med PsA som ikke har respondert på annen systemisk behandling.

Det finnes ikke oppdaterte nasjonale retningslinjer for Norge, men klinisk praksis er i samsvar med retningslinjene utarbeidet av EULAR. Valg av legemiddel styres hovedsakelig av det årlige TNF/BIO LIS-anbudet, der det billigste preparatet i utgangspunktet har blitt satt som førstevalg for nye pasienter eller ved endring i behandlingen.

Per i dag er følgende legemidler godkjent for bruk til behandling av PsA, og inngår i TNF/BIO LIS-anbudet:

Infliksimab, etanercept, sekukinumab, certolizumab, og adalimumab.

1.3.3 Komparator

De biologiske legemidlene infliksimab, etanercept, sekukinumab, ustekinumab, certolizumab, golimumab og adalimumab inngår i det eksisterende TNF/BIO LIS-anbudet for PsA, og Legemiddelverket mener at disse er relevante som komparatorer. I TNF/BIO LIS-anbudet blir det antatt tilsvarende effekt mellom disse ulike biologiske legemidlene. Tofacitinib skiller seg fra de andre legemidlene ved at det er en oral formulering.

1.3.4 Behandling med komparator

Det henvises til preparatomtalene for infliksimab, etanercept, sekukinumab, ustekinumab, certolizumab, golimumab og adalimumab for en nærmere beskrivelse av godkjent indikasjon, virkningsmekanisme, dosering og bivirkningsprofil for disse legemidlene. (7-12)

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Pfizer har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Litteratursøket er en del av en nettverks metaanalyse. Dette er presentert i appendiks 1.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Tofacitinib ble undersøkt i flere studier. De mest relevante studiene for å dokumentere nytte/ risiko balanse er OPAL Broaden (13) og OPAL Beyond (14).

Study (acronym, id nr.)	Reference	Population	Intervention	Comparator/Active control
OPAL Broaden, NCT01877668	Mease et al. 2017 [27]	Patients with a diagnosis of PsA, with incomplete response to DMARD, TNFi naive (2.Line)	Tofacitinib 5mg b.i.d Tofacitinib 10 mg b.i.d.	Placebo Active control arm: Adalimumab 40mg every 14 days.
OPAL Beyond NCT01882439	Gladman et al. 2017 [26]	TNFi incomplete responders (3.Line)	Tofacitinib 5mg b.i.d Tofacitinib 10 mg b.i.d.	Placebo

OPAL Broaden var ikke utformet til å vise statistisk signifikante forskjeller mot adalimumab (inferior eller superior).

Tabell 1: Andel (%) PsA-pasienter som hadde klinisk respons og gjennomsnittlig endring fra baseline i OPAL BROADEN- og OPAL BEYOND-studiene

Behandlings- gruppe	Utilstrekkelig respons ^a på konvensjonelt syntetisk DMARD (TNFi-naiv)			Utilstrekkelig respons ^b på TNFi	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Måned 3	33 %	50 % ^{d*}	52 % [*]	24 %	50 % ^{d,***}
Måned 6	NA	59 %	64 %	NA	60 %
Måned 12	NA	68 %	60 %	-	-
ACR50					
Måned 3	10 %	28 % ^{e,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{e,*}
Måned 6	NA	38 %	42 %	NA	38 %
Måned 12	NA	45 %	41 %	-	-
ACR70					
Måned 3	5 %	17 % ^{e,*}	19 % [*]	10 %	17 %
Måned 6	NA	18 %	30 %	NA	21 %
Måned 12	NA	23 %	29 %	-	-
Δ LEI ^f					
Måned 3	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
Måned 6	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
Måned 12	NA	-1,7	-1,6	-	-
Δ DSS ^f					
Måned 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
Måned 6	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
Måned 12	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g	15 %	43 % ^{d,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
Måned 3	NA	46 %	55 %	NA	34 %
Måned 6	NA	56 %	56 %	-	-
Måned 12					

^{*} Nominell p<0,05; ^{**} Nominell p<0,001; ^{***} Nominell p<0,0001 for aktiv behandling versus placebo ved måned 3.

Forkortelser: BSA = body surface area (kroppsoverflate); Δ LEI = endring fra baseline i Leeds Enthesitis Index; Δ DSS = endring fra baseline i Dactylitis Severity Score; ACR20/50/70 = American College of Rheumatology \geq 20 %, 50 %, 70 % forbedring; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (konvensjonelt syntetisk sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel); N = antall randomiserte og behandlede pasienter; NA = not applicable (ikke relevant), siden data for placebobehandling ikke er tilgjengelig etter måned 3 pga. overgang fra placebo til tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller tofacitinib 10 mg to ganger daglig; SC q2w = subkutant én gang annenhver uke; TNFi = tumour necrosis factor inhibitor (tumornekrosefaktorhemmer); PASI = Psoriasis Area and Severity index (psoriasis areal- og alvorlighetsindeks); PASI75 = \geq 75 % forbedring i PASI.

^a Utilstrekkelig respons på minst 1 csDMARD pga. manglende effekt og/eller intoleranse.

^b Utilstrekkelig respons på minst 1 TNFi pga. manglende effekt og/eller intoleranse.

^c OPAL BEYOND varte i 6 måneder.

^d Oppnådde en statistisk signifikans globalt ved p \leq 0,05 iht. den forhåndsspesifiserte nedtrappings-testprosedyren (step-down testing procedure).

^e Oppnådd statistisk signifikans i ACR-familien (ACR50 og ACR70) ved p \leq 0,05 iht. den forhåndsspesifiserte nedtrappings-testprosedyren (step-down testing procedure).

^f For pasienter med baselinescore > 0.

^g For pasienter med baseline BSA \geq 3 % og PASI > 0.

Disse to studiene lå til grunn for markedsføringstillatelsen og en mer utfyllende beskrivelse kan finnes i EPAR for tofacitinib (15).

Dokumentasjon for å vise relativ effekt mot de relevante komparatorene er basert på en nettverks metaanalyse. Denne er nærmere beskrevet i appendiks 1.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket anser innsendt dokumentasjon som tilstrekkelig til å vise den relative effekten mellom tofacitinib og de relevante komparatorene.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Pasientpopulasjonen er basert på flere studier for intervensjon og de ulike komparatorene. Disse er blitt vurdert ved andre metodevurderinger (se www.legemiddelverket.no) og Legemiddelverket mener at pasientpopulasjonen fra kliniske studier kan gjenspeile den som vil bruke tofacitinib dersom den blir tatt i bruk.

3.2 INTERVENSJON

Tofacitinib forventes å bli brukt i henhold til godkjent preparatomtale med hensyn til godkjent indikasjon og dosering. Dosering og behandlingsvarighet av tofacitinib i studiene samsvarer med anbefalingene beskrevet i preparatomtalen.

3.3 KOMPARATOR

Pasienter som ikke har fått tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling, behandles i dag med biologiske legemidler. Valg av legemiddel for nye pasienter eller ved bytte av behandling styres hovedsakelig av det årlige TNF/BIO LIS-anbudet, der det billigste preparatet som hovedregel blir satt som førstevalg.

3.4 UTFALLSMÅL

Tofacitinib er blitt sammenlignet med alle de relevante komparatorene gjennom en nettverksmetaanalyse. Resultatene for de mest relevante utfallsmålene er presentert i appendiks 1. Kort oppsummert har tofacitinib bedre effekt enn placebo. Når det gjelder sammenligningen mot komparatorene er det slik at tofacitinib har varierende effekt avhengig av hvilke utfallsmål og/eller hvilken komparator det sammenliknes mot.

Bivirkningsprofilen til tofacitinib er godt kjent siden tofacitinib har vært i bruk siden 2013. Bivirkningsprofilen for pasienter med PsA er sammenlignbar med de bivirkningene som allerede er observert for tofacitinib ved bruk i andre indikasjoner.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket anser innsendt dokumentasjon som relevant til å vise den relative effekten og sikkerhetsprofilen i forhold til de relevante komparatorene. Resultatene fra NMA viser at relativ effektstørrelse varierer noe avhengig av hvilke utfallsmål man ser på og mot hvilken komparator, men at effekten er sammenlignbar med de relevante komparatorene.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at tofacitinib trolig har sammenliknbar effekt og bivirkninger som de øvrige legemidlene i TNF/BIO LIS-anbudet.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Tofacitinib kan være et alternativ til de biologiske legemidlene som allerede er omfattet av TNF/BIO LIS-
anbudet. Det antas likevel at tofacitinib ikke vil utvide bruken av legemidler ved PsA i vesentlig grad, men
hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for biologiske legemidler.

Innføring av tofacitinib vil derfor ikke gi vesentlige budsjettkonsekvenser.

5 DISKUSJON OG KONKLUSJON

Pfizer har sendt inn en analyse hvor tofacitinib sammenlignes med de øvrige biologiske legemidlene i anbudet for biologiske legemidler (TNF/BIO LIS-anbudet). Basert på dette legges legemiddelkostnader til grunn for beslutningen om hvorvidt legemidlet kan tas i bruk. På grunn av at prisen på legemidlene som inngår i TNF-BIO anbudet varierer fra år til år har Legemiddelverket ikke vurdert om behandling med tofacitinib er kostnadseffektiv, kun om det har tilsvarende effekt og sikkerhet som andre legemidler til behandling av PsA i TNF/BIO anbudet.

I TNF-BIO anbudene antas det lik effekt og sikkerhet for alle legemidlene som inngår. Tofacitinib kan derfor kun inngå i fremtidige anbud dersom det er dokumentert at tofacitinib har sammenliknbar effekt og sikkerhet som de andre legemidlene i anbudet.

Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at tofacitinib trolig har sammenliknbar effekt og bivirkninger som de legemidlene som omfattes av dagens TNF-BIO anbud ved behandling av PsA.

Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med tofacitinib kan rettferdiggjøre at dette legemidlet kan ha høyere pris enn de andre legemidlene i anbudet. Dersom eventuelle effektforskjeller mellom tofacitinib og øvrige biologiske legemidler skal kunne brukes for å forsvare en eventuell høyere pris for tofacitinib, må i tilfelle forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse. Dette foreligger ikke per dags dato.

Budsjettvirkningene vil variere fra år til år ettersom prisene på disse legemidlene vil variere i anbudsprosessene.

Statens legemiddelverk, 22-10-2018

Camilla Hjelm (e.f.)
lagleder

Pilar Martin Vivaldi

REFERANSER

1. Norsk elektronisk legehåndbok. Psoriasisartritt. 2015.
2. Norsk legemiddelhåndbok. Psoriasisartritt 2015 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/21389/?ids=21390#i21390>.
3. Preparatomtale Xeljanz 2018 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf.
4. Preparatomtale Xeljanz 2018 [
5. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2015.
6. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta - Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(5):1060-71.
7. Preparatomtale etanercept (Enbrel) 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_no.pdf.
8. Preparatomtale sekukinumab 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_no-0.pdf.
9. Preparatomtale ustekinumab 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/stelara-epar-product-information_no.pdf.
10. Preparatomtale certolizumab 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_no.pdf.
11. Preparatomtale golimumab 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/simponi-epar-product-information_no.pdf.
12. Preparatomtale adalimumab 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_no.pdf.
13. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537-50.
14. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1525-36.
15. European Medicines Agency. Assessment report Xeljanz. 2018.
16. Nash P, Ohson K, Walsh J, Delev N, Nguyen D, Teng L, et al. Early onset of efficacy with apremilast monotherapy in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: a phase IIIb, randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatology Conference: american college of*

rheumatology/association of rheumatology health professionals annual scientific meeting, ACR/ARHP. 2016;68:2132-4.

17. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(10):3279-89.
18. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(2):163-8.
19. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(9):1550-8.
20. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *The New England journal of medicine*. 2015;373(14):1329-39.
21. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1137-46.
22. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(5):1040-50.
23. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety Results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis and Rheumatism*. 2009;60(4):976-86.
24. Kavanaugh A, McInnes IB, Krueger GG, Gladman D, Beutler A, Gathany T, et al. Patient-reported outcomes and the association with clinical response in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab: findings through 2 years of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(10):1666-73.
25. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(4):1227-36.
26. Antoni C, Krueger GG, De Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: Results of the IMPACT 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(8):1150-7.
27. Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, et al. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(4):471-7.
28. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9227):385-90.

29. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(7):2264-72.
30. Mease PJ, Woolley JM, Singh A, Tsuji W, Dunn M, Chiou CF. Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1221-7.
31. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, Kivitz AJ, Ritchlin C, Tak PP, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(4):939-48.
32. Kavanaugh A, Cutolo M, Mease P, Gladman D, Adebajo A, Gomez-Reino J, et al. OP0078 Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, is Associated with Long-Term (52-WEEK) Improvement in Measures of Disease Activity in Patients with Psoriatic Arthritis: Results from 3 Phase 3, Randomized, Controlled Trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(Suppl 2):90-1.
33. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, Liote F, Diaz-Gonzalez F, Van Den Bosch F, et al. Long-term (52-week) results of a phase 3, randomized, controlled trial of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis (PALACE 2). *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(25).
34. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(6):1065-73.
35. Wells AF, Edwards CJ, Adebajo AO, Kivitz AJ, Bird P, Shah K, et al. Apremilast in the treatment of DMARD-naive psoriatic arthritis patients: Results of a phase 3 randomized, controlled trial (PALACE 4). *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65 (12):3320-1.
36. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *The Lancet*. 2013;382(9894):780-9.
37. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(6):990-9.
38. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(1):48-55.
39. Mease PJ, Van Der Heijde D, Ritchlin CT, Cuchacovich R, Shuler CL, Lee CH, et al. A randomized, double-blind, active-and placebo-controlled phase 3 study of efficacy and safety of ixekizumab, adalimumab, and placebo therapy in patients naive to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs with active psoriatic arthritis. *Arthritis and Rheumatology Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP*. 2015;67(no pagination).

40. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, 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. *Lancet (london, england)*. 2017;389(10086):2317-27.

1 APPENDIKS NMA

Pfizer har sendt inn en indirekte sammenligning av type NMA for å dokumentere den relative effekten mellom tofacitinib og relevante komparatorer hos pasienter med aktiv PsA. Det er blitt utført og presentert på en transparent måte.

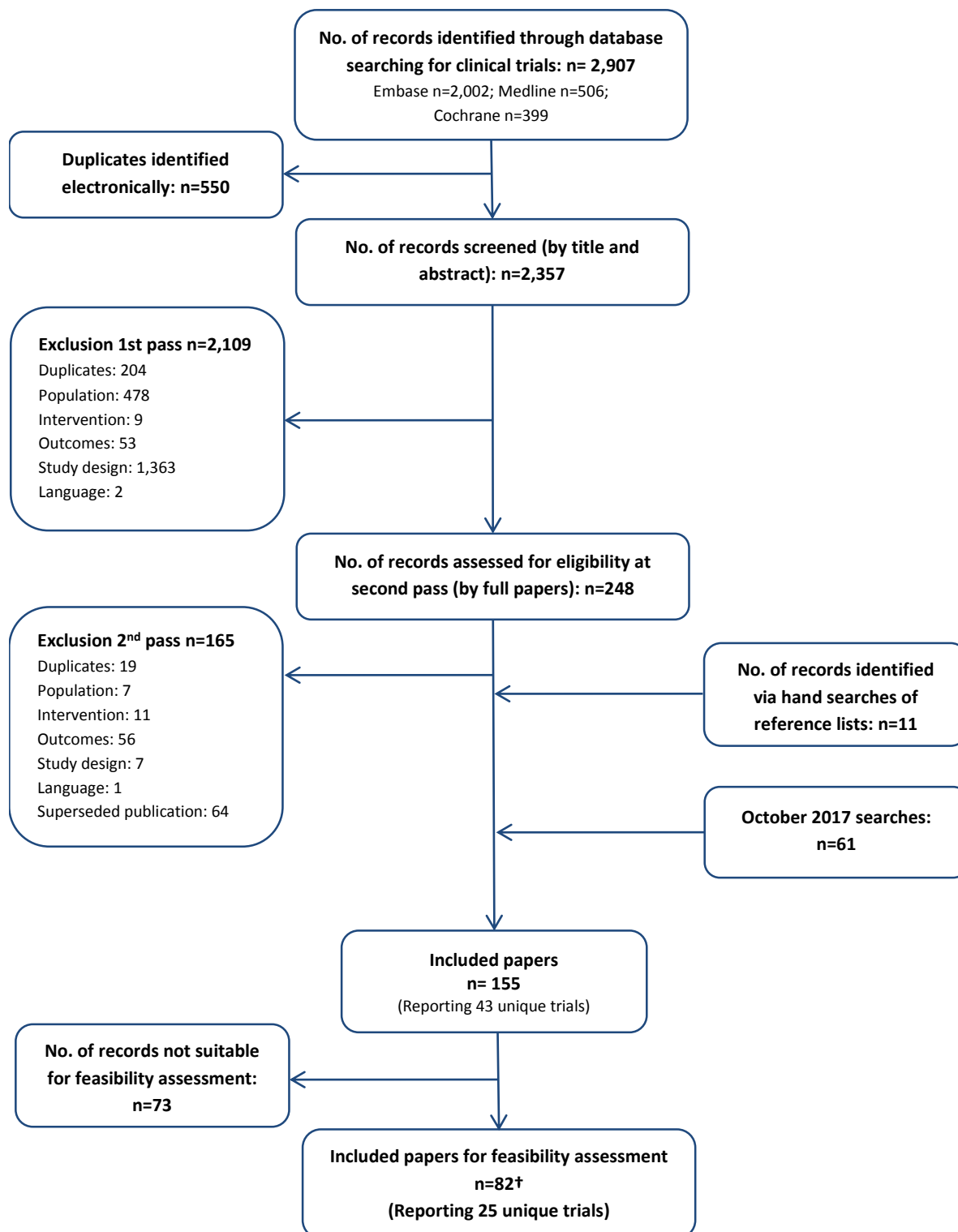
Litteratur søket er blitt utført og oppdatert i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Resultatene fra litteratursøket og tilhørende Prisma diagram vises henholdsvis i Tabell 2 og Figur 1 under

Tabell 2 Overview of the evidence network feasible and the number of studies included for each network

Outcome	Population at study baseline		
	All-comers†	TNFi naïve	TNFi-IR
ACR20	✓ 25 studies	✓ 21 studies	✓ 11 studies
ACR50	✓ 24 studies	✓ 17 studies	✓ 8 studies
ACR70	✓ 24 studies	✓ 17 studies	✓ 8 studies
PSARC	✓ 13 studies	✓ 9 studies	Not feasible
ΔHAQ-DI	✓ 19 studies	✓ 10 studies	✓ 5 studies
PASI75	✓ 21 studies	✓ 13 studies	✓ 6 studies
ΔDSS	✓ 4 studies	✓ 2 studies	Not feasible
ΔLEI	✓ 5 studies	✓ 2 studies	✓ 2 studies
ΔSF-36 (PCS)	✓ 12 studies	✓ 8 studies	✓ 3 studies
ΔSF-36 (PF)	✓ 6 studies	✓ 4 studies	Not feasible

Abbreviations: Δ, change from baseline; ACR, American College of Rheumatology; DSS, Dactylitis Severity Score; HAQ-DI, Health assessment questionnaire disability index; LEI, Leeds Enthesitis Index; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PSARC, Psoriatic Arthritis Response Criteria; SF-36 (PF), 36-Item Short Form Health Survey Physical Functioning domain score; SF-36 (PCS), 36-Item Short Form Health Survey Physical Component Summary. † All-comers analysis will use pooled Pfizer trial data from two studies - each are counted separately as opposed to one study in this table. For PsARC, data from OPAL-Broaden and OPAL-Beyond were included separately as the pooled data was not available.

Figur 1 PRISMA diagram



Statistiskanalyse: NMAen er utført med en Bayesiansk tilnærming ved bruken av WinBUGs. Det er derfor at resultatene presenteres med CrI (Credible intervals for kontinuelig (ikke binære utfallsmål)). Ikke informative priors er blitt benyttet hovedsakelig. Både fixed effects model og random effects model er blitt utført. Legemiddelverket mener random effects model er mer egnet grunnet antagelsene som skal legges til grunn for fixed effects model ikke er til stede.

Både inkonsistens og heterogenitet er adressert og presentert på en transparent måte.

Tabell 3 viser en oppsummering av de studiene som er inkludert i innsendt NMA.

Tabell 3 Summary of study designs. Shaded rows of treatment arms represent unlicensed doses which will be omitted from analyses

Trial	Treatment arms	Number of patients randomised	Duration of randomised treatment	Rescue therapy/details of cross-over/treatment details post placebo controlled phase	Duration of follow up
ACTIVE (16) Phase IIIb RCT	Apremilast 30 mg BID for 24 weeks	110	16 weeks	NR	52 weeks (at week 24 all patients started treatment with APR)
	Placebo	109			
ADEPT (17, 18) Double-blind RCT 50 Sites in Austria, Belgium, Canada, France, Germany, Italy, UK, and USA	Adalimumab 40 mg SC every 2 weeks	151	24 weeks	After week 12, patients who failed to have at least a 20% decrease in both swollen and tender joint counts on 2 consecutive visits could receive rescue therapy with corticosteroids or DMARDs	24 week study but all patients were eligible for an open label extension
	Placebo	162			
ASTRAEA (NCT01860976) (19) Phase III, double-blind RCT	Abatacept ABA 125 mg SC weekly	213	24 weeks	Patients who had not achieved $\geq 20\%$ improvement in swollen and tender joint counts from baseline to week 16 were switched to open-label abatacept weekly	52 weeks
	Placebo	211			

Trial	Treatment arms	Number of patients randomised	Duration of randomised treatment	Rescue therapy/details of cross-over/treatment details post placebo controlled phase	Duration of follow up
				(early escape (EE)) for 28 weeks	
FUTURE 1 (NCT01392326) (20)	Secukinumab 10 mg/kg at baseline, week 2, and week 4 then 75 mg SC every 4 weeks	202	52 weeks (16 weeks placebo controlled)	Patients originally randomised to placebo were randomised to secukinumab 150 mg or 75 mg at week 16 (non-responders) or 24 (responders)	52 weeks (16 weeks for the placebo controlled period)
Double-blind RCT	Secukinumab 10 mg/kg at baseline, week 2, and week 4 then 150 mg SC every 4 weeks	202			
104 sites in Asia, Australia, Middle East, North America, South America, and Europe	Placebo	202			
FUTURE 2 (NCT01752634) (21)	Secukinumab 75 mg SC weekly for 4 weeks then every 4 weeks	99	52 weeks (16 weeks placebo controlled)	Patients originally randomised to placebo were randomised to secukinumab 300 or 150 mg at week every 4 weeks from week 16 (non-responders) or 24 (responders)	52 weeks
Double-blind RCT	Secukinumab 150 mg SC weekly for 4 weeks then every 4 weeks	100			
76 sites in Asia, Australia, North America, and Europe	Secukinumab 300 mg SC weekly for 4 weeks then every 4 weeks	100			
	Placebo	98			
Genovese 2007 (22)	Adalimumab 40 mg SC every 2 weeks	51	12 weeks	NR	After 12 weeks open label adalimumab therapy for 12 weeks. Study visits occurred at baseline and weeks 2, 4, 8,
Phase III, double-blind RCT 16 Sites in Canada and USA	Placebo	49			

Trial	Treatment arms	Number of patients randomised	Duration of randomised treatment	Rescue therapy/details of cross-over/treatment details post placebo controlled phase	Duration of follow up
					12, 14, 18 and 24 for safety and efficacy outcomes.
GO-REVEAL (NCT00265096) (23, 24) Phase III, double-blind RCT 58 sites in USA, UK, and Canada	Golimumab 50 mg SC at week 0, 4, 8, 12, 16 and 20	146	24 weeks	After 16 weeks patients with <10% improvement in both swollen and tender joint counts entered early escape with dose escalations	24 weeks (active treatment for all patients provided at 24 weeks)
	Golimumab 100 mg at week 0, 4, 8, 12, 16 and 20	146			
	Placebo	113			
IMPACT (25) Double-blind RCT 36 Sites in Europe, USA, and Canada	Infliximab infusion 5 mg/kg at week 0, 2, 6, and 14	52	16 weeks	NR	Optional blinded active treatment for 34 weeks for all patients
	Placebo	52			
IMPACT 2 (26, 27) Phase III, double-blind RCT 36 Sites in Europe, USA, and Canada	Infliximab infusion 5 mg/kg at week 0, 2, 6, 14 and 22	100	24 weeks	After 16 weeks patients originally randomised to placebo with <10% improvement in both swollen and tender joint counts entered early escape and received infliximab at weeks 16, 18 and 22. To maintain the blinding, patients randomised to infliximab who had <10% improvement received additional	52 weeks
	Placebo	100			

Trial	Treatment arms	Number of patients randomised	Duration of randomised treatment	Rescue therapy/details of cross-over/treatment details post placebo controlled phase	Duration of follow up
				placebo infusions at weeks 16 and 18.	
Mease 2000 (28) Double-blind RCT USA	Etanercept 25 mg SC twice weekly	30	12 weeks	NR	12 weeks
	Placebo	30			
Mease 2004 (NCT00317499) (29, 30) Double-blind RCT 17 Sites in USA	Etanercept 25 mg SC twice weekly	101	24 weeks	After the 24 week blinded phase was complete all patients were eligible to receive etanercept in the 48 week extension	24 weeks blinded phase followed by a 48 week open label extension
	Placebo	104			
Mease 2011 (NCT00534313) (31) Phase II, double-blind RCT	Abatacept 3 mg/kg as 30-minute IV infusions on days 1, 15, and 29, and every 28 days thereafter	45	6 month	Patients across all treatment arms who completed the 6-month double-blind period were given the weight-tiered dose of 10 mg/kg, administered monthly starting on day 169, for the duration of the 18-month open label period.	18 months
	Abatacept ABA 10 mg/kg as 30-minute IV infusions on days 1, 15, and 29, and every 28 days thereafter	40			
	Abatacept 30/10 mg/kg as 30-minute IV infusions on days 1, 15, and 29, and every 28 days thereafter	43			
	Placebo as 30-minute IV infusions on days 1, 15, and 29, and every 28 days thereafter	42			

Trial	Treatment arms	Number of patients randomised	Duration of randomised treatment	Rescue therapy/details of cross-over/treatment details post placebo controlled phase	Duration of follow up
PALACE 1 (NCT01172938) (32) Phase III, double-blind RCT 83 sites in 13 countries	Apremilast 20 mg oral twice daily	168	4.5 years (24 weeks for placebo controlled period)	After week 16 patients without ≥20% reduction in swollen and tender joint counts were required to be re- randomised equally to either apremilast dose if initially randomised to placebo or remained on their initial apremilast dose	5 years (as per the trial design but available data up to 24 weeks)
	Apremilast 30 mg oral twice daily	168			
	Placebo	168			
PALACE 2 (NCT01212757) (33) Phase III	Apremilast 20 mg twice daily	163	52 weeks (24 weeks placebo controlled)	At week 16, pts with <20% reduction in swollen and tender joint counts qualified for protocol-defined early escape; those on placebo were re- randomised to apremilast and those on apremilast remained on the initial dose. At week 24, all remaining placebo patients were re-randomised to apremilast through week 52.	52 weeks
	Apremilast 30 mg twice daily	162			
	Placebo	159			
PALACE 3 (NCT01212770) (34) Phase III, double-blind RCT	Apremilast 20 mg twice daily	169	52 weeks (16 weeks placebo controlled)	Patients whose swollen and tender joint counts had not improved by ≥ 20% at week 16 were randomised to apremilast 20 or 30 mg BID if originally randomised to placebo or continued on their	52 weeks (16 week placebo controlled period)
	Apremilast 30 mg twice daily	167			
	Placebo	169			

Trial	Treatment arms	Number of patients randomised	Duration of randomised treatment	Rescue therapy/details of cross-over/treatment details post placebo controlled phase	Duration of follow up
				initial apremilast dose. At 24 weeks the remaining placebo patients were randomised to active treatments.	
PALACE 4 (35) Phase III RCT	Apremilast 20 mg twice daily	175	52 weeks (16 weeks placebo controlled)	At week 16 patients with <20% reduction in swollen and tender joint counts were randomised to the apremilast doses. At 24 weeks all remaining placebo patients were re-randomised through week 52	52 weeks (16 week placebo controlled phase)
	Apremilast 30 mg twice daily	176			
	Placebo	176			
PSUMMIT 1 (NCT01009086) (36) Double-blind RCT 104 Sites in Australia, Austria, Canada, Finland, Germany, Hungary, Latvia, Lithuania, New Zealand, Poland, Russia, Spain, UK, and USA	Ustekinumab 45 mg SC at baseline, week 4 and then every 12 weeks	205	52 weeks (16 weeks placebo controlled)	At week 16, patients with less than 5% improvement in both tender and swollen joint counts entered masked early-escape and were given 45 mg ustekinumab (if in the placebo group) or 90 mg ustekinumab (if in the 45 mg group). At week 24, all remaining patients in the placebo group received ustekinumab 45 mg, which they continued at week 28 and every 12 weeks thereafter	52 weeks
	Ustekinumab 90 mg SC at baseline, week 4 and then every 12 weeks†	204			
	Placebo	206			

Trial	Treatment arms	Number of patients randomised	Duration of randomised treatment	Rescue therapy/details of cross-over/treatment details post placebo controlled phase	Duration of follow up
PSUMMIT 2 (NCT01077362) (37) Double-blind RCT 104 sites in Australia, Europe, and North America	Ustekinumab 45 mg SC at baseline, week 4 and then every 12 weeks	103	52 weeks (16 weeks placebo controlled)	At week 16, patients with <5% improvement in tender and swollen joints entered blinded early escape; patients receiving placebo switched to ustekinumab 45 mg, those receiving ustekinumab 45 mg increased to 90mg and patients receiving ustekinumab 90mg continued with blinded 90 mg dosing. Placebo patients who did not EE crossed over to receive ustekinumab 45 mg at week 24, week 28 and week 40.	60 weeks
	Ustekinumab 90 mg SC at baseline, week 4 and then every 12 weeks†	105			
	Placebo	104			
RAPID-PsA (NCT01087788) (38) Double-blind RCT to week 24, dose-blind to week 48, and then open-label to week 216 92 Sites in Europe, North America, and Latin America	Certolizumab 400 mg SC at week 0, 2, and 4 then 200 mg SC every 2 weeks	138	216 weeks (16 weeks placebo controlled)	Placebo patients who failed to achieve a 10% improvement from baseline in both swollen and tender joints at weeks 14 and 16 underwent mandatory escape to active treatment in a blinded manner. These patients were re-randomised to active treatment at week 16 in a 1:1 ratio, receiving loading doses at	216 weeks (16 weeks placebo controlled)
	Certolizumab 400 mg SC at week 0, 2, and 4 then 400 mg SC every 4 weeks	135			
	Placebo	136			

Trial	Treatment arms	Number of patients randomised	Duration of randomised treatment	Rescue therapy/details of cross-over/treatment details post placebo controlled phase	Duration of follow up
				weeks 16, 18 and 20. All CZP patients continued to receive the initially assigned dose.	
SPIRIT-P1 (NCT01695239) (39) Double blind phase III	Adalimumab 40 mg once every 2 weeks	101	24 weeks	NR	24 weeks
	Ixekizumab 80mg every 2 weeks following 160mg initial dose	103			
	Ixekizumab 80mg every 4 weeks following 160mg initial dose	107			
	Placebo	106			
SPIRIT-P2 (NCT02349295) (40) Phase III RCT, double blind study 109 centres across ten countries in Asia, Australia, Europe, and North America	Ixekizumab 80 mg every 4 weeks following 160 mg initial dose	122	24 weeks	Patients with an inadequate response at week 16 were required to add or modify concomitant drugs. Inadequate responders continued taking their originally assigned dose of ixekizumab or, if receiving placebo, were re-randomised to ixekizumab every 2 weeks or every 4 weeks in a 1:1 ratio	24 weeks
	Ixekizumab 80 mg every 2 weeks following 160 mg initial dose	123			
	Placebo	118			
A3921091 OPAL BROADEN Double-blind, Phase III RCT 94 sites from 16 countries	Tofacitinib 5 mg BID	100	3 months	After 3 months patients in the placebo arm were advanced to tofacitinib 5 mg or 10 mg BID (determined by group at randomisation)	12 months for the double blind active extension period (3 month double blind placebo controlled)
	Tofacitinib 10 mg BID	100			
	Adalimumab 40mg SC every 2 weeks	100			
	Placebo (two groups of 65 patients at randomisation)	100			

Trial	Treatment arms	Number of patients randomised	Duration of randomised treatment	Rescue therapy/details of cross-over/treatment details post placebo controlled phase	Duration of follow up
					At month 12 eligible subjects could enrol into the open-label long-term extension
A3921125 OPAL BEYOND Double-blind, Phase III RCT 103 sites from 14 countries	Tofacitinib 5 mg BID	130	3 months	After 3 months patients in the placebo arms were advanced to tofacitinib 5 mg or 10 mg BID (determined by group at randomisation)	6 months for the double blind extension period (3 month double blind placebo controlled)
	Tofacitinib 10 mg BID	130			
	Placebo (two groups of 65 patients at randomisation)	130			

Følgende utfallsmål ble undersøkt:

- ❖ ACR20
- ❖ ACR50
- ❖ ACR70
- ❖ PSARC
- ❖ Δ HAQ-DI
- ❖ PASI75
- ❖ Δ DSS
- ❖ Δ LEI
- ❖ Δ SF-36 (PCS)
- ❖ Δ SF-36 (PF)

Legemiddelverket mener at, selv om noen svakheter i utførelsen av NMA er avdekket (f.eks ikke utført grey litteratur, at noen studier eller armer fra studier er blitt ekskludert a posteriori grunnet heterogenitet) kan NMA godtas som dokumentasjon for å vise relativ effekt mot relevante komparatorer.

I tabellen under presenteres resultatene fra random effects analysen for de primære utfallsmål fra kliniske studier for tofacitinib delt for TNF-h naive pasienter og Pasienter som ikke responderer tilstrekkelig til TNF-h.

[REDACTED]	[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]