

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_120 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)

Oppsummering av innsendt dokumentasjon

10-07-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

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 systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». 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. 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.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. 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. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Cosentyx (sekukinumab). Legemiddelverket har *oppsummert* (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av Cosentyx i henhold til bestilling ID2019_120 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), og godkjent preparatomtale.

Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis.

Bakgrunn

Denne rapporten omhandler Cosentyx til behandling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (Nr Ax Spa), en revmatisk sykdom som kjennetegnes av betennelse i rygg- og bekkenledd. Den generelle kliniske effekten Cosentyx ved behandling av Nr Ax Spa er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 700 pasienter er aktuelle for behandling med et av de biologiske legemidlene for Nr Ax Spa hvert år i Norge.

Behandling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt i norsk klinisk praksis

NSAIDs er førstevalg ved medikamentell behandling og skal lindre symptomer og bedre funksjon i leddene(1). NSAIDs gir ofte god effekt, men enkelte kan ha behov for andre legemidler som salazopyrin, metotreksat, eller kortisonsprøyter. Dersom to ulike NSAIDs ikke har gitt tilfredsstillende effekt er biologiske DMARDS anbefalt(2).

Cosentyx er ment som et nytt alternativ i behandlingen av Nr Ax Spa og vil øke utvalget av de pasientadministrerte biologiske legemidlene. Det antas likevel at sekukinumab ikke vil utvide bruken av biologiske legemidler ved Nr Ax Spa i vesentlig grad, men hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for biologiske legemidler. Det foreligger et LIS-anbud på biologiske DMARDS til behandling av Nr Ax Spa, og Cosentyx er vil kunne inngå i dette anbudet.

Effektdokumentasjon

Sekukinumab er et monoklonalt antistoff som hemmer interleukin 17A (IL-17A).

I kliniske studier har sekukinumab vist en klinisk relevant effekt på tegn og symptomer ved Nr Ax Spa sammenligner med placebobehandling. ASAS40 respons ved uke 16 var hhv. 41.5 %, 42.2 % og 29.2 % for sekukinumab 150 mg uten loading, sekukinumab 150 mg med loading og placebo. Tilsvarende resultater ble også observert etter 52 uker. Risiko for infeksjoner var økt ved sekukinumab-behandling.

Direkte sammenliknende studier mellom sekukinumab og andre biologiske legemidler ved Nr Ax Spa finnes ikke. Novartis har derfor gjort en indirekte sammenligning. Legemiddelverket har ikke vurdert den indirekte sammenligningen, men har laget en oppsummering som ligger vedlagt i [appendiks 1](#).

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen. Det vil utarbeides et prisnotat av Sykehusinnkjøp HF, LIS i denne saken.

LIS-anbud

Sekukinumab vil kunne inngå i LIS TNF/BIO-anbudet. Ytterligere informasjon vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHOLDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 IKKE-RADIOGRAFISK AKSIAL SPONDYLOARTRITT	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	9
1.4 BEHANDLING AV IKKE-RADIOGRAFISK AKSIAL SPONDYLOARTRITT	9
1.4.1 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	9
1.4.2 <i>Plassering av sekukinumab i behandlingstilbudet</i>	9
1.4.3 <i>Behandling med sekukinumab</i>	10
1.4.4 <i>Pasientgrunnlag</i>	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
REFERANSER.....	21
APPENDIKS 1 : INDIREKTE SAMMENLIGNING	22
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	24

LOGG

Bestillings-ID:	ID2019_120: Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).
Ordlyd i bestilling:	Forenklet metodevurdering
Forslagstiller:	Myndighet, Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Novartis
Preparat:	Cosentyx
Virkestoff:	Sekukinumab
Indikasjon:	Behandling av aktiv Nr Ax Spa med synlige inflammasjonstegn indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans (MR)-funn hos voksne med utilstrekkelig respons på konvensjonell behandling (NSAID).
ATC-nr:	L04AC10
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	16-12-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-03-2020
Klinikere kontaktet for første gang	22-05-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	08-06-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	07-04-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	16-04-2020
Rapport ferdigstilt:	10-07-2020
Saksbehandlingstid:	120 dager hvorav 9 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 111 dager.
Saksutredere:	Victoria Richardsdóttir Fife Anette Grøvan
Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
Ax Spa	Spondyloartritt
AE	Adverse event
AUP	Apotekenes utsalgpris
Nr As Spa	Ikke-radiografisk aksial spondyloartritt
SpA	Spondyloartritter
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
AS	Ankyloserende Spondylitt
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis International Society
ASQoL	Ankylosing spondylitis quality of life
axSpA	Axial spondyloarthritis
BASDAI	The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	The Bath AS Metrology Index
bDMARD	Biologisk sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel
BL	Baseline
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DMARD	Konvensjonelt syntetisk sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel
EMA	European Medicines Agency
EAIR	Exposure adjusted incidence rate
FDA	US Food and Drug Administration
HLA-B27	Human leucocyte antigen B27
IR	Inadequate response
NSAID	Ikke-steroid antiinflammatoriske legemiddel
Nr Ax Spa	Ikke-radiografisk aksial spondyloartritt
PsA	Psoriasisartritt
PsO	Plakkpsoriasis
s.c.	Subkutan
SF-36	Short Form-36 survey
TNF α	Tumornekrosefaktor alfa
TNF-ir	Pasient med utilstrekkelig respons på TNF alfa hemmer
TNF-naive	Pasient som ikke har blitt behandlet tidligere med TNA alfa hemmer

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Sekukinumab (Cosentyx) er et nytt legemiddel mot ikke-radiografisk aksial spondyloartritt som virker ved å hemme interleukin 17A. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* (ikke vurdering) av effekt og sikkerhet ved bruk av sekukinumab i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum ID2019_120(3).

Sekukinumab har fått markedsføringstillatelse i Europa for følgende indikasjonsutvidelse: *Cosentyx er indisert til behandling av aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med synlige tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans (MR)- funn hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)(4).*

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av sekukinumab til behandling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp.

1.2 IKKE-RADIOGRAFISK AKSIAL SPONDYLOARTRITT

Spondyloartritter (SpA) er en gruppe revmatiske sykdommer som er kjennetegnet av betennelse i rygg- og bekkenledd eller betennelse i ledd og sener i armer og bein (perifer SpA). Ved typiske symptomer på aksial spondyloartritt, uten at det kan påvises synlige forandringer på røntgen, blir sykdommen kalt for ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (Nr Ax SpA).

Sykdommen rammer generelt før 40 års alder og påvirker pasientenes daglige funksjon og mobilitet. Tilstanden kjennetegnes vanligvis av smerter og stivhet i rygg og rundt korsben. Smertene tiltar ofte på natta, slik at søvnen forstyrres. Dette fører til en betydelig svekking av pasientenes helserelaterte livskvalitet. Stivhet og smerter blir vanligvis bedre ved aktivitet. Denne sykdommen kan gå tilbake av seg selv, men hos en andel av pasientene vil den over tid utvikle seg til radiografisk aksial spondyloartritt (Ax SpA), tidligere kalt Bekhterevs sykdom, som vil si at sykdommen kan påvises ved hjelp av røntgenbilder.

Det eksisterer ikke diagnostiske kriterier for Nr Ax SpA, men ASAS klassifikasjonskriterier fra 2009 for aksial spondyloartritt benyttes sammen med røntgen for å ekskludere Ax SpA i diagnostiseringen av Nr Ax SpA.

Det anslås at ca. 0.3–0.7 % av Norges befolkning er diagnostisert med Ax Spa(5). Størrelsen på pasientpopulasjonen med den ikke-radiografiske varianten er ikke kjent, men det er rapportert mellom 1000-2000 pasienter med Nr Ax Spa blant en større andel av landets revmatologiske avdelinger(6).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene 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 Novartis dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Nr Ax Spa er en kronisk, autoimmun, genetisk betinget sykdom og medfører lidelse og redusert livskvalitet hos pasientene som har dette. Det finnes ingen kurativ behandling og det er et behov for flere behandlingstilbud hos pasienter som ikke oppnår symptomlindring av nåværende behandlingstilbud.

1.4 BEHANDLING AV IKKE-RADIOGRAFISK AKSIAL SPONDYLOARTRITT

1.4.1 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

I Norsk klinisk praksis gis medikamentell behandling dersom fysioterapi og treningsprogram ikke er tilstrekkelig for symptomlindring. NSAIDs er førstevalg ved behov for medikamentell behandling og skal lindre symptomer og bedre funksjon i leddene(1). NSAIDs gir ofte god effekt, men enkelte kan ha behov for andre legemidler som salazopyrin, metotreksat, eller kortisonsprøyter. Dersom to ulike NSAIDs ikke har gitt tilfredsstillende effekt er biologiske DMARDS anbefalt(2).

Biologiske betennelsesdempende legemidler (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab) er tatt i bruk til behandling av pasienter med aktiv inflammatorisk sykdom som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling(7).

1.4.2 Plassering av sekukinumab i behandlingstilbudet

Sekukinumab er et nytt alternativ i behandlingen av Nr Ax Spa og vil supplere de andre pasientadministrerte biologiske legemidlene. Det antas likevel at sekukinumab ikke vil utvide bruken av biologiske legemidler ved Nr Ax Spa i vesentlig grad, men hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for biologiske legemidler. LIS spesialistgruppe for TNF/BIO er godt kjent med bruk av sekukinumab innenfor andre indikasjoner. De anser sekukinumab som faglig likeverdig på en slik måte at den bør kunne inkluderes i en anbudskonkurranse med adalimumab, etanercept, certolizumab og golimumab.

1.4.3 Behandling med sekukinumab

Indikasjon

Plakkpsoriasis: Cosentyx er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

Psoriasisartritt: Cosentyx alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter, når respons på tidligere sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddelbehandling (DMARD) ikke har vært tilstrekkelig (se pkt. 5.1).

Ankyloserende spondylitt: Cosentyx er indisert til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på konvensjonell behandling. Virkningsmekanisme

Ikke-radiografisk aksial spondyloartritt: Cosentyx er indisert til behandling av aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med synlige tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans (MR)-funn hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Virkningsmekanisme

Sekukinumab er et monoklonalt antistoff som hemmer interleukin 17A (IL-17A). IL-17A er et naturlig forekommende cytokin som er involvert i vanlige betennelses- og immunresponser. IL-17A er oppregulert i synovialt vev hos pasienter med Nr Ax Spa. Ved å binde seg til og blokkere IL-17A, vil sekukinumab redusere immunaktiviteten og dermed redusere tegn og symptomer ved Nr Ax Spa.

Dosering

Anbefalt dose er 150 mg subkutan injeksjon

Behandlingen innledes med ukentlige doseringer i ukene 0, 1, 2 og 3, og etterfølges av månedlig vedlikeholdsdoseringer fra uke 4.

Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 16 uker med behandling.

Pasienter som har fått opplæring i subkutan injeksjonsteknikk, kan injisere sekukinumab selv. Sekukinumab finnes i ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn.

Bivirkninger

Sekukinumab kan øke risikoen for infeksjoner. De hyppigste rapporterte bivirkningene er øvre luftveisinfeksjoner. Andre vanlige bivirkninger er munnherpes, rennende nese og diaré. Sekukinumab har vist en økning av candidainfeksjoner, noe som er forventet pga. virkningsmekanismen.

Når det gjelder immunogenitet, var det i kliniske studier mindre enn 1 % av pasientene som utviklet antistoffer mot sekukinumab etter inntil 52 uker behandling. Omtrent halvparten av antistoffene var nøytraliserende, men dette var ikke forbundet med tap av effekt eller farmakokinetiske avvik.

Det vises til preparatomtalen for utfyllende informasjon (8)

1.4.4 Pasientgrunnlag

Novartis har estimert at rundt 700 pasienter fikk behandling med biologiske legemidler for Nr Ax Spai 2018. Estimater er basert på tall fra Bio Rheuma rapporten fra 2018(6). Firma viser til at samme rapport oppgir at ca. 50 pasienter har allerede mottatt sekukinumab for denne indikasjonen, og anslår at etter vedtak om refusjon så vil antallet pasienter vil øke til opp mot 150 de neste fem årene.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

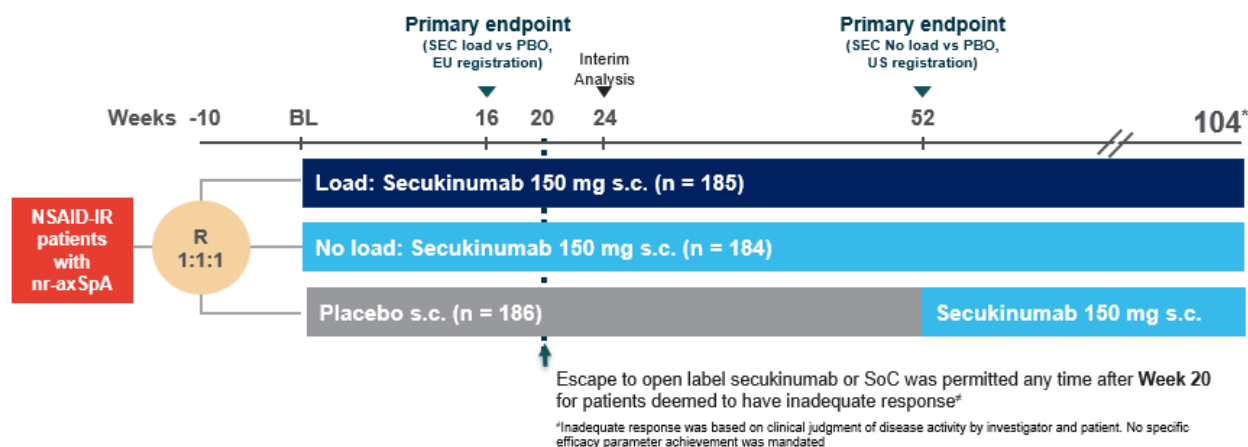
Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
PREVENT (H2315) NCT02696031 , Fase III-studie.	Voksne med aktiv Nr ax spa. Pasientene må ha blitt behandlet med minst 2 ulike NSAIDs uten adekvat respons. Pasienter som er tidligere behandlet med TNF-alfa-hemmer må ha opplevd inadekvat respons (N=555).	Gruppe 1: Sekukunimab 150 mg subkutant administrert hver uke i 4 uker, etterfulgt av 150 mg administrert subkutant hver måned. Gruppe 2: Sekukinumab 150 mg administrert subkutant hver måned.	Placebo

PREVENT(4, 9) er en trearmet studie som følger to analyseplaner.

Gruppe 1 mottar en *loading dose* med 150 mg sekukinumab intravenøst hver uke i 4 uker etterfulgt av månedlig dosering på 150 mg subkutant. I gruppe 1 er doseringen av sekukinumab i tråd med godkjent preparatomtale. Gruppe 2 mottar ikke loading dose og gruppe 3 mottar placebobehandling.

Analyseplan A tar sikte på å måle korttidseffekten av sekukinumab (primærendepunkt målt ved 16 uker men analyse etter 24 uker) mens analyseplan B måler langtidseffekten (opp til 52 uker).

Det er PREVENT som beskrives videre. Fra PREVENT presenteres resultater fra analyseplan A og B, altså 16- og 52-ukers oppfølgingsdata og resultater



Figur 1: PREVENT studiedesign, analyseplan A og B versus placebo.

Merk: Treatment modifications (NSAIDs, corticosteroids and DMARDs) to treat signs/symptoms of nr-axSpA were allowed only after week 16. At Week 104, all patients who finish the core phase per protocol on study medication will be asked to continue in an extension phase.

Forkortelser: BL, baseline; R, randomization; s.c., subcutaneous, SEC, secukinumab; SoC, standard of care; PBO, placebo; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; DMARD, disease modifying anti-rheumatic drugs; nr-axSpA, non-radiographic axial spondyloarthritis

Tabell 1 Metode PREVENT

Design	Randomisert, dobbeltblindet, parallelle grupper, multisenter, fase 3 Primært utfallsmål ved uke 16. Total oppfølgingstid 5 år. Avsluttes desember 2020.
Inklusjonskriterier	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pasienter ≥ 18 år ▪ Ax SpA diagnose ved oppfylte ASAS 2009 kriterier ▪ Objektive tegn på inflammasjon ved forhøyet CRP og/eller MRI ▪ Tegn på aktiv sykdom (BASDAI ≥ 4 cm på en skala fra 0-10 cm) ▪ Spinal smerte (BASDAI Q.2 ≥ 4 cm på en skala fra 0-10 cm) ▪ Total ryggsmerte (VAS ≥ 40 mm på en skala fra 0-100 mm) ▪ Biologisk-naïve eller utilstrekkelig respons (IR) på ikke mer enn én TNFα-hemmer.
Pasientpopulasjon	Den totale pasientpopulasjonen N = 555 (1:1:1): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gjennomsnittsalder: 36,4 år ▪ Andel menn: 45,9% ▪ Tid siden diagnose: 2,6 år ▪ Andel TNFα-hemmer naive: 90.3% ▪ Andel HLBA-27 positive: 68,8%
Intervensjon	Gruppe 1 (med loading): sekukinumab 150 mg Dosering s.c. uke 0, 1, 2 og 3, deretter hver 4. uke fra uke 4 (n = 185) Gruppe 2 (uten loading): sekukinumab 150 mg dosering uke 0 etterfulgt av placebo uke 1, 2, og 3. Sekukinumab 150 mg hver 4. uke fra uke 4 (n = 185)
Komparator	Gruppe 3 (Placebo): placebo s.c. uke 0, 1, 2, 3 og 4, deretter hver 4. uke fra uke 4 (n = 185)
Primære utfallsmål	Andel TNF-naive pasienter som når ASAS40-respons etter 16 og 52 uker
Sekundære utfallsmål	Ved uke 16 og/eller 52: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BASDAI ▪ BASDAI50 ▪ BASFI ▪ SF-36 ▪ ASQoL

Forkortelser: ASAS40, Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria; ASQoL, Ankylosing spondylitis quality of life; BASDAI, The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index;

Pasientene var stratifisert på om de var tidligere behandlet med TNF α -hemmer eller ikke. Revmatologisk avdeling i Moss og Kongsvinger var norske investigatører i studien.

Tabell 2: Baseline pasient- og sykdomskarakteristikka

Karakteristikka Gjennomsnitt (SD), med mindre annet er spesifisert	Sekukinumab 150 mg med loading (n = 185)	Sekukinumab 150 mg uten loading (n = 184)	Placebo (n= 186)
Alder	39.1 (11.5)	39.8 (11.7)	39.3 (11.5)
Menn	43.2%	45.7 %	48.9 %
TNF-naïve (ikke tidligere behandlet med TNF α -hemmer)	88.6%	90.2%	48.9%
Tidligere behandling med TNF α -hemmer			
= 0	164 (88.6)	166 (90.2)	171 (91.9)
= 1	21 (11.4)	18 (9.8)	15 (8.1)
Sykdomsaktivitet (median, 0-100 mm)	73.0	72.0	67.5
Sykdomskarakteristikka ved baseline			
Total ryggsmerte (median, 0-100 mm)	74.0	72.5	71.0
BASDAI score	7.08 (1.3)	6.93 (1.4)	6.76 (1.24)
BASFI score	6.2 (2.0)	5.9 (2.0)	5.9 (1.9)
Forhøyet CRP, %-andel av pasienter	56.2	58.2	56.5
Synlig sacroiliac leddinflammasjon på MRI, %-andel	71.4	72.8	74.7
HLA B-27 positiv, %-andel	73.5	63.6	69.4

n, totale antall randomiserte pasienter; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; CRP, C-reactive protein; HLA, human leukocyte; MRI, Magnetic resonance imaging

Sykdomshistorie og baselinekarakteristikka var godt balansert på tvers av behandlingsgruppene (Tabell 2). Gjennomsnittlig tid siden opptakten av ryggsmerte var 8,56 år og gjennomsnittstid siden diagnose for Nr Ax Spa var 2,61 år. Flertallet av pasientene (90,3%) var naive mot TNF-alfa-hemmere, og 9,7% av pasientene hadde tidligere blitt behandlet med en form for TNF-alfa-hemmer. Det var ingen pasienter med radiografisk bevis for sacroiliitt i henhold til de modifiserte NY-kriteriene for AS. Grenseverdiene for andre variabler, inkludert totale ryggsmerte, nattlige ryggsmerte og ESR var like på tvers av behandlingsgruppene.

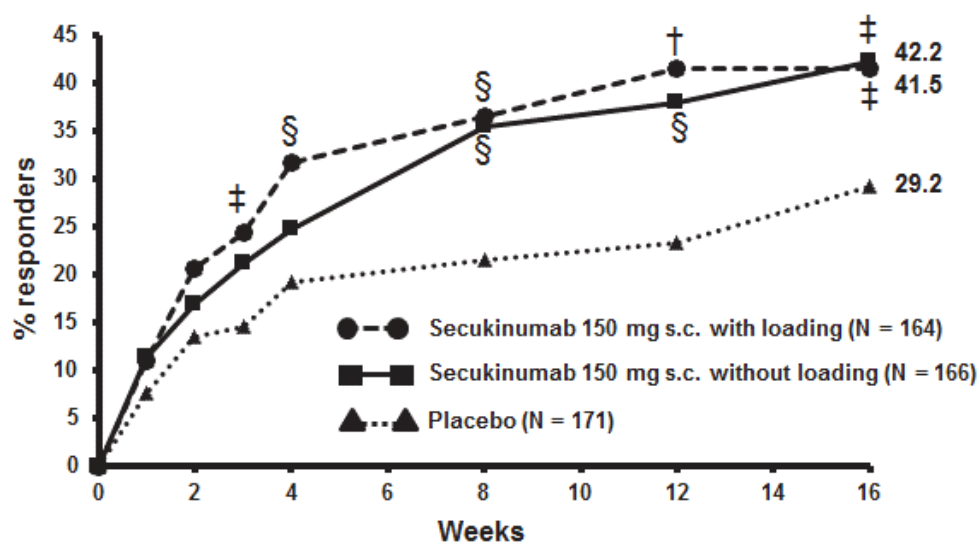
Resultater effektmål

Alle deltakere fullførte behandling i analyseplan A. PREVENT viste signifikant effekt av sekukinumab både med og uten loading dose sammenlignet med placebo på forbedring av tegn og symptomer ved Nr Ax Spa. Det primære endepunktet for ASAS40-respons hos TNF-naïve pasienter i uke 16 var signifikant høyere for begge sekukinumab 150 mg med oppstartsfase (41,5%, $p = 0,0197$) og 150 mg Ingen oppstartsfase (42,2%, $p = 0,0146$) sammenlignet med placebo (29,2%), med en rask virkning fra uke 1.

For de sekundære endepunktene i uke 16, viste begge sekukinumabgruppene signifikant høyere ASAS40-respons, ASAS5 / 6-respons, BASDAI50-respons, ASAS-delvis remisjon og ASAS20-respons, samt signifikante endringer fra baseline i BASDAI, hsCRP, BASFI, SI-ledd ødem på MR, SF-36 PCS og ASQoL, sammenlignet med placebogruppen. Responseeffekten var raskt og vedvarende på tvers av disse variablene, med større forskjeller i forhold til placebo sett så tidlig som i uke 1 og vedvarte gjennom uke 16.

Langtidseffekt fra analyseplan B viste at begge sekukinumabgruppene opprettholdt bedre respons i primærendepunktene sammenlignet med placeboarmen.

Figure: ASAS40 response in anti-TNF-naïve patients through Week 16



† $p < 0.001$; § $p < 0.01$ and ‡ $p < 0.05$ vs placebo. (p values at Week 16 are adjusted for multiplicity of testing). Data presented as non-responder imputation. N, number of anti-TNF-naïve patients randomized ASAS, Assessment of Spondyloarthritis International Society; s.c., subcutaneous

- Begge behandlingsarmer viste bedre effekt enn placebo på alle endepunkter, ved uke 16.
- Behandling med intensivert oppstartsfase ga raskere effekt enn uten oppstartsfase



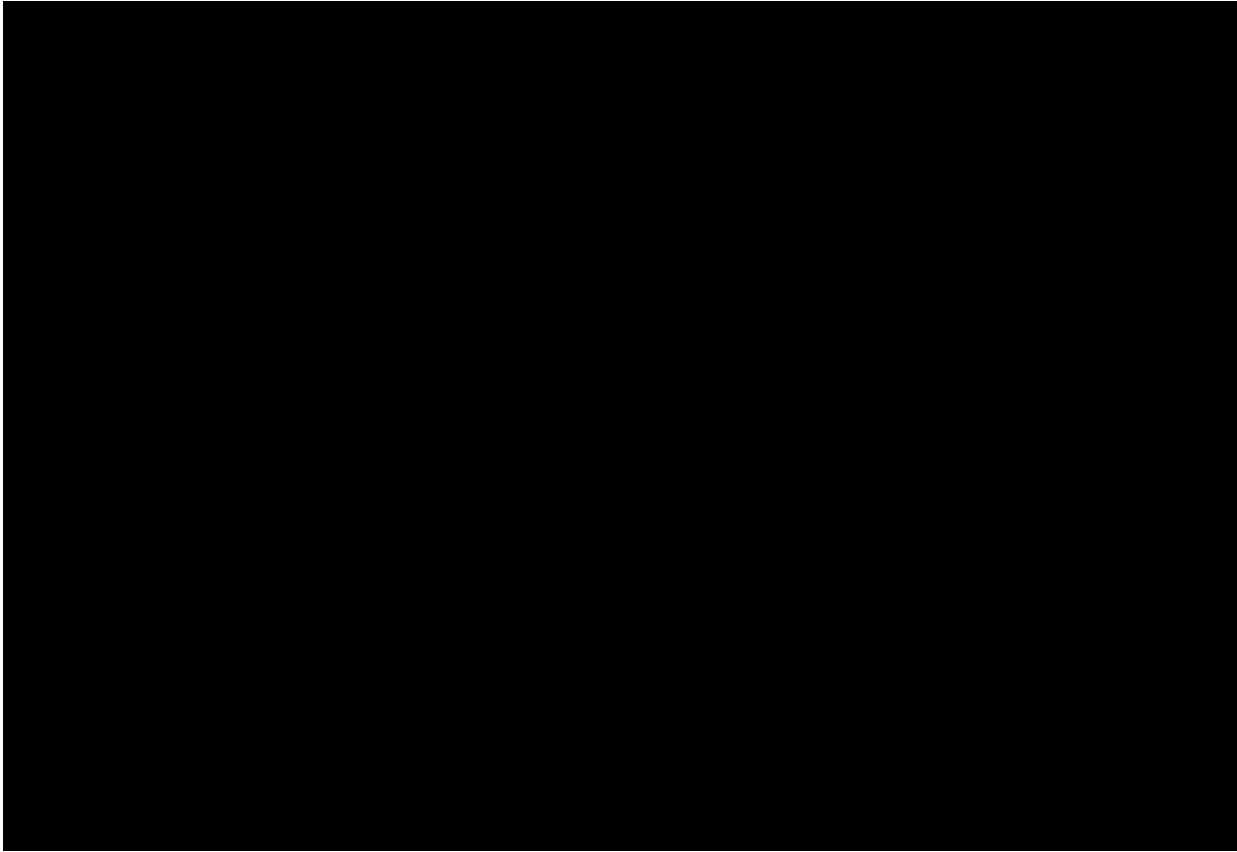
Tabell 3: Resultater* av primært og sekundære utfallsmål, ved uke 16 (alle pasienter)

	Sekukinumab 150 mg med loading (n = 185)	Sekukinumab 150 mg uten loading (n = 184)	Placebo (n= 186)
ASAS40, %-andel med respons	40.0*	40.8*	28.0
Total BASDAI, LS gjennomsnittlig endring fra baseline	-2.4*(0.2)	-2.4*(0.2)	-1.5 (0.2)
BASDAI50, %-andel med respons	37.3*	37.5*	21.0
SF-36 PCS	5.7* (0.7)	5.6* (0.7)	2.9 (0.7)
ASQoL	-3.5* (0.4)	-3.6*(0.4)	-1.8 (0.4)
BASFI	-1.8* (0.2)	-1.6* (0.2)	-1.0 (0.2)
ASAS delvis remisjon, %-andel respons	21.6 *	21.2 *	7.0

*Forhåndsdefinerte primære og sekundære endepunkter ble analysert etter et statistisk hierarki. Endepunkter er listet i rekkefølgen testingen foregikk. N, tilsvarende totalt antall randomiserte pasienter i hver subpopulasjon.

** p < 0,05 vs. placebo (p-verdier er justert for multiplicity of testing). Data presentert som non-responder imputation (binære variabler) og MMRM (kontinuerlige variabler).

Forkortelser: ASAS: Assessment of spondyloarthritis International Society; ASQoL, Ankylosing Spondylitis Quality of Life; LS, least square; MMRM, mixed-model repeated measures; SE, standard error; SF-36 PCS, Short Form-36 physical component score.



Bivirkninger

Behandlingsopptredende bivirkninger i sekukinumab -gruppene ble rapportert med høyere total forekomst sammenlignet med placebogruppen over hele behandlingsperioden (sekukinumab -gruppe: 74,2%; placebogruppe: 63,4%). De vanligste bivirkningene rapportert for secukinumab var: Infeksjoner (sekukinumab: 52,7% mot placebo: 41,9%), fulgt av muskel- og bindevevssykdommer (sekukinumab: 22,9% mot placebo: 15,1%), gastrointestinale lidelser (sekukinumab: 21,4% mot placebo: 12,9%) og nervesystemet (sekukinumab: 14,5% mot placebo: 7,0%).

De fleste behandlingsrelaterte bivirkningene i løpet av hele behandlingsperioden var milde eller moderate i alle behandlingsgrupper. Alvorlige hendelser forekom sjeldent i behandlingsgruppene, men var noe vanligere i sekukinumab-gruppene (sekukinumab: 5,3% mot placebo: 1,6%). De hyppigste alvorlige bivirkningene som ble rapportert for sekukinumab-gruppene var muskel- og bindevevssykdommer (1,5%), Forstyrrelser i nervesystemet (1,1%), gastrointestinale lidelser (0,8%) og infeksjoner og infestasjoner (0,8%).

Sikkerhetsprofilen ved analyseplan B (uke 52) viste stor grad av overenstemmelse med sikkerhetsprofilen fra analyseplan A (16 uker). De identifiserte risikoene i PREVENT var i samsvar med andre studierapporteringer for preparatet og i tråd med det som beskrives i SPC. Det ble ikke observert nye eller uventede bivirkninger i forhold til den kjente sikkerhetsprofilen til sekukinumab.

Avsluttende merknader

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med sekukinumab.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av sekukinumab til behandling av pasienter med ikke-radiografisk aksial spondyloartritt vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

Statens legemiddelverk, 09-07-2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Victoria Fife
Anette Grøvan

REFERANSER

1. Kroon FPB, van der Burg LRA, Ramiro S, Landewé RBM, Buchbinder R, Falzon L, van der Heijde D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD010952. DOI: 10.1002/14651858.CD010952.pub2.
2. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MMS, Tanjong Ghogomu E, Benkhalti Jandu M, Tugwell P, Wells GA. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 4. Art. No.: CD005468. DOI: 10.1002/14651858.CD005468.pub2.
3. Bestillerforum. Protokoll fra Bestillerforum 16.12.2019 [Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Protokoll_M%c3%b8te%20i%20Bestillerforum%20RHF%2016.%20desember%202019.pdf].
4. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Cosentyx. [Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_no.pdf]
5. Spafo Norge. Ankyloserende spondylitt – radiografisk aksial spondyloartritt (Bekhterevs sykdom) og ikke-radiografisk aksial spondyloartritt. [Lest 03.07.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.spondylitten.no/om-spondyloartritt/aksial-spondyloartritt-bekhterevs-sykdom-ikke-radiografisk-spondyloartritt/>.
6. Vestaby H, Haugeberg G. 2018 BIORHEUMA report. 2019.
7. Sykehusinnkjøp. LIS-1906 TNF BIO Legemidler mot betennelsesykdommer i ledd, tarm og hud - perioden 01.02.2019 - 31.01.2020. Tilgjengelig fra: <https://snykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/TNF%20BIO-anbefaling%202019.pdf>.
8. Preparatomtale Cosentyx: Statens legemiddelverk; 2015 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf].
9. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilova E, van de Sande M, Hall S, Wiksten A, Porter B, Richards H, Haemmerle S, Braun J. Secukinumab 150 mg Significantly Improved Signs and Symptoms of Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: Results from a Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-150-mg-significantly-improved-signs-and-symptoms-of-non-radiographic-axial-spondyloarthritis-results-from-a-phase-3-double-blind-randomized-placebo-controlled-study/>. .

APPENDIKS 1 : INDIREKTE SAMMENLIGNING

Direkte sammenliknende studier mellom sekukinumab og andre godkjente biologiske legemidler til behandling av Nr Ax Spaer ikke funnet. På bakgrunn av et litteratursøk utført av firma ble det identifisert 7 relevante studier som er brukt til å gjennomføre en indirekte sammenlikning av placebo og sekukinumab 150 mg versus de biologiske legemidlene etanercept, adalimumab, golimumab, ixekizumab og certolizumab.

Gjennom nettverksmetaanalyse (NMA) sammenliknes sekukinumab med de ovenfor nevnte legemidler via placebo på følgende utfall for effekt:

- ASAS40 ved uke 12 og 16:
 - Endring i ASAS >40%
- BASDAI
 - Endring i BASDAI fra baseline
 - BASDAI50: Endring i BASDAI >50%
- BASFI CFB

Følgende data for effekt, helserelatert livskvalitet og sikkerhet ble ekstrahert, men ikke analysert:

ASAS partial remission

ASAS 5/6

ASDAS - major improvement

ASDAS - inactive disease

ASDAS CFB

BASMI CFB

MASES CFB

CRP CFB

SF36 MCS CFB

SF36 PCS CFB

ASQoL CFB

Nocturnal back pain CFB

Morning stiffness CFB

Serious AEs

Det ble inkludert 7 studier hvor alle hadde placebo som komparator. Analysen ble begrenset til TNF-alfa-naïve pasienter.

Oppsummert viser resultatene på utfallsmål for effekt ved 16 uker:



PREVENT-studien ble påpekt å ha høy placebo-respons for ASAS40, BASDAI CFB og BASFI CFB endepunkt, noe som vil ha negativ innvirkning på estimater av secukinumab-effektiviteten i en NMA.

Langtidseffekt var ikke mulig å analysere.

Legemiddelverket har ikke vurdert og validert den innleverte NMA.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Novartis har ikke behov for å gi ytterligere kommentarer knyttet til denne metodevurderingen.