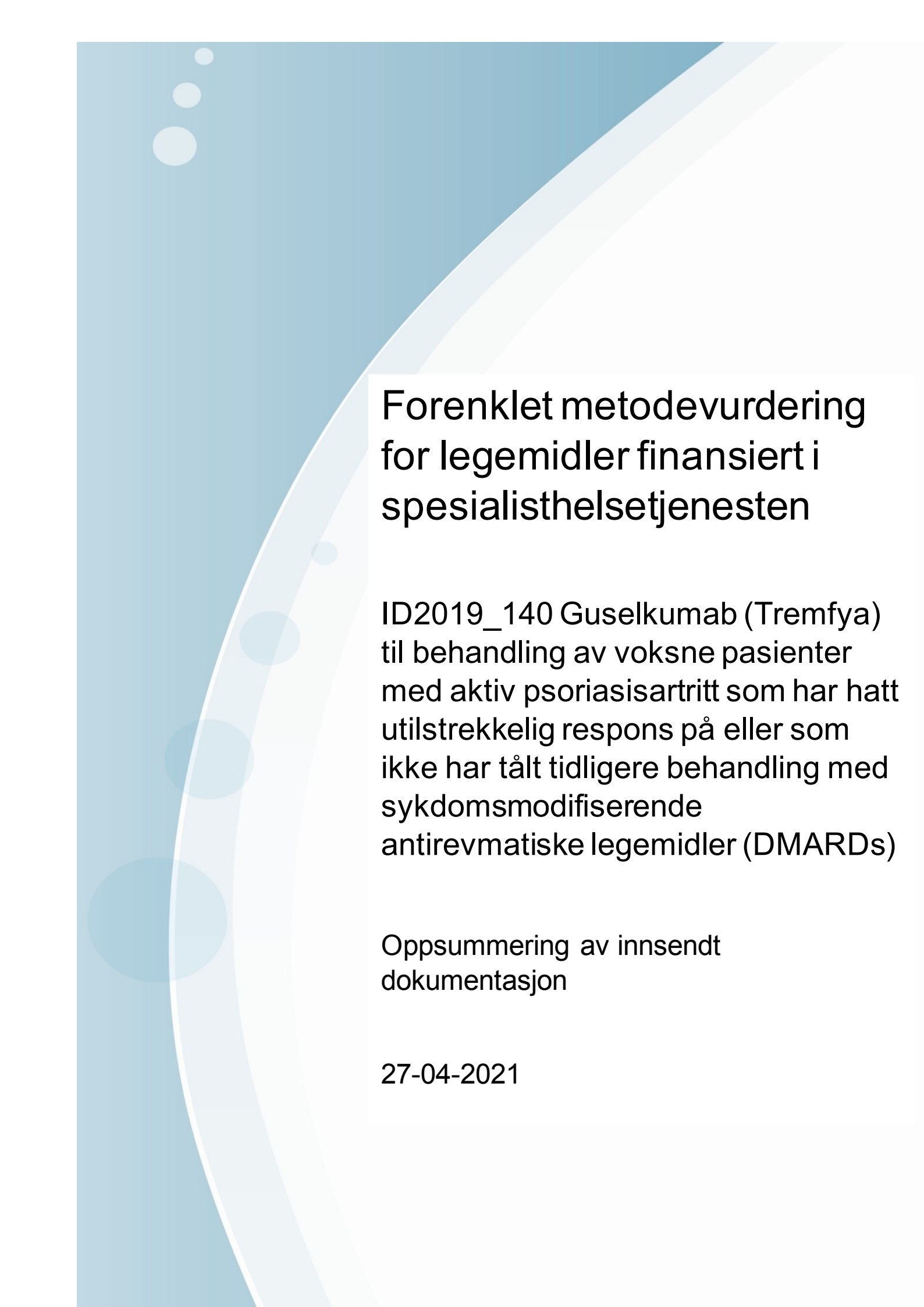




Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_140 Guselkumab (Tremfya)
til behandling av voksne pasienter
med aktiv psoriasisartritt som har hatt
utilstrekkelig respons på eller som
ikke har tålt tidligere behandling med
sykdomsmodifiserende
antirevmatiske legemidler (DMARDs)

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

27-04-2021

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 markedsføringstillatelsesprosedyren. 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 Tremfya (guselkumab). Legemiddelverket har *oppsummert* effekt og sikkerhet ved bruk av Tremfya i henhold til bestilling ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt (PsA) som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Tremfya til behandling av voksne pasienter med aktiv PsA som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med DMARDs. Den generelle kliniske effekten av Tremfya ved behandling av psoriasisartritt er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Behandling av psoriasisartritt i norsk klinisk praksis

NSAIDs er førstevalg ved behov for symptomlindrende behandling. Steroidinjeksjoner er indisert ved mono-/oligoartritt, som tilleggsbehandling av polyartritt samt ved entesitt og daktylitt. Konvensjonelle syntetiske DMARDs (csDMARDs) er indisert ved perifer artritt, særlig ved mange affiserte ledd, forhøyet SR/CRP, daktylitt samt ved påvist leddskade. Metotreksat er førstevalg. Alternativer er leflunomid og sulfasalazin. Ved inadekvat respons etter 3-6 måneder på minst ett csDMARD bør tilleggsbehandling med biologisk DMARD (bDMARD) vurderes. Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)-hemmer er førstevalg. Dersom TNF- α -hemmer er kontraindisert eller ikke ønskelig, er det aktuelt med sekukinumab som hemmer interleukin (IL)-17, iksekizumab som hemmer IL-17A eller ustekinumab som hemmer IL-12/23.

Effektdokumentasjon

Effekten av guselkumab ved psoriasisartritt er dokumentert gjennom to kliniske studier (DISCOVER-1 og DISCOVER-2) hvor guselkumab er sammenlignet med placebo. ACR20-respons i uke 24 ble oppnådd hos 59 %, 52 % og 22 % av pasientene i gruppene som ble behandlet med henholdsvis guselkumab 100 mg hver 4. uke, guselkumab hver 8. uke og placebo i DISCOVER 1. ACR20-respons i uke 24 ble oppnådd hos 64 %, 64 % og 33 % av pasientene i gruppene som ble behandlet med henholdsvis guselkumab 100 mg hver 4. uke, guselkumab hver 8. uke og placebo i DISCOVER 2. Guselkumab forbedret hudsykdommen og den fysiske funksjonen betydelig sammenlignet med placebo i begge studiene.

Alvorlighet og helsetap

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

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen. Bestillerforum har bestilt et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler i denne saken.

LIS-anbud

Janssen-Cilag kan levere tilbud på guselkumab til kommende LIS TNF/BIO-anbud. Ytterligere informasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 PSORIASISARTRITT	8
1.2.1 Pasientgrunnlag	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	9
1.4 BEHANDLING AV VOKSNE PASIENTER MED AKTIV PSA SOM HAR HATT UTILSTREKKELIG RESPONS PÅ ELLER SOM IKKE HAR TÅLT TIDLIGERE BEHANDLING MED DMARDS	10
1.4.1 Behandling med guselku mab	10
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	10
1.4.3 Plassering av guselku mab i behandlingstilbudet	12
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
REFERANSER	22
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)	24

LOGG

Bestillings-ID:	ID2019_140
Ordlyd i bestilling:	En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for guselkumab (Tremfya) til behandling av psoriasisartritt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Janssen-Cilag
Preparat:	Tremfya
Virkestoff:	guselkumab
Indikasjon:	Psoriasisartritt
ATC-nr:	L04A C16
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	20-11-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	19-12-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	26-02-2021
Rapport ferdigstilt:	27-04-2021
Saksbehandlingstid:	61 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 59 dager.
Saksutredere:	Silvia Herdlevær

ORDLISTE

ACR20/50/70	American College of Rheumatology, ≥ 20 %/50%/70% forbedring
ALAT	Alaninaminotransferase
APT	Absolutt prognosetap
AS	Ankolyserende Spondyloartritt
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis International Society
ASAT	Aspartataminotransferase
bDMARDs	Biologiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler
CASPAR	Classification criteria for psoriatic arthritis
CRP	C-reaktivt protein
csDMARDs	Konvensjonelle syntetiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler
DAS28	Disease Active Score 28 ledd
DMARDs	Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire - Disability Index
IGA	Investigator's Global Assessment
IL-12/23/17/17A	Interleukin 12/23/17/17A
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
MTX	Metotreksat
NorArtritt	Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer
NSAIDs	Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler
PASI75/90/100	Psoriasis Area and Severity Index, poengsummen falt med 75/90/100 prosent som et resultat av behandlingen
PsA	Psoriasisartritt
q4w/q8w	hver 4. uke/hver 8. uke
Sc.	Subkutan
SF-36	Short-form Health Survey-36
SR	Senkningsreaksjon
TNF- α	Tumormekrosefaktor-alfa
TNF/BIO-anbud	Anbud for Legemidler mot betennelsesykdommer innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Guselkumab (Tremfya) er et legemiddel til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt (PsA) som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* av effekt og sikkerhet ved bruk av guselkumab i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum og mer konkret voksne pasienter med aktiv PsA som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med DMARDs (1).

Guselkumab er et nytt virkestoff innen behandling av PsA og virker gjennom å binde til IL-23 og blokkerer IL-23-mediert signaloverføring, aktivering og cytokinkaskader som vanligvis bidrar til inflammatoriske sykdommer som f.eks. PsA (2).

Tremfya (guselkumab) fikk markedsføringstillatelse (MT) 10.11.2017 (3) med indikasjonen moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling, og godkjent indikasjonsutvidelse 20.11.2020 (4) for indikasjonen Tremfya alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX), til behandling av aktiv PsA hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med DMARDs (2).

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av guselkumab til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

1.2 PSORIASISARTRITT

Psoriasisartritt (PsA) er en autoimmun, inflammatorisk leddsykdom som forekommer hos pasienter med psoriasis. Det finnes flere varianter 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 (5).

PsA utvikles oftest over mange år med leddsmerter, hevelse, ømhet og bevegelsesinnskrenkning i de angrepne leddene. Dessuten kan det oppstå smerter ved festene for sener og leddbånd i hender og føtter, og i ryggsøylen. Det er typisk at leddbetennelsen ikke er symmetrisk på kroppen, i motsetning til ved vanlig leddgikt. Ofte ser man også betennelse i de ytterste fingerleddene, hvilket er uvanlig ved leddgikt. Betennelser i en hel finger eller tå (daktylitt) er relativt vanlig. Andre funn som forekommer ved psoriasisartritt er negleforandringer, betennelsessykdom i øynene eller tarm, og hælsmarter (betennelse i et senefeste) (6). Ca. 70 % av pasientene som får PsA har allerede diagnosen psoriasis, men hos 15-20 % kommer hudsykdommen etter leddbetennelsen. Hos resten oppstår det samtidig (6).

Diagnosen PsA kan stilles ved påvist artritt, daktylitt, entesitt eller spondylartritt hos pasient med psoriasis der differensialdiagnoser er vurdert. Diagnosen bør også vurderes ved inflammatorisk leddsykdom som har karakteristika som PsA selv uten kjent psoriasis (7). Både CASPAR- (Classification criteria for psoriatic arthritis) og ASAS-kriteriene (Assessment of Spondyloarthritis International Society) ble etablert for klassifikasjon (høy spesifisitet, lavere sensitivitet), men bør være veiledende i diagnostikk (7, 8).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Prevalensen for PsA i Norge er ca. 0,1–0,2 % og er like vanlig hos kvinner som hos menn (7, 8). Det tilsvarer ca. 5 000–11 000 pasienter. Sykdommen starter oftest i alderen mellom 30 og 50 år (6). I følge årsrapport for 2019 fra Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt) brukte 43 % av PsA-pasientene et biologisk legemiddel ved siste kontroll (8).

Janssen-Cilag har levert et estimat av pasientgrunnlaget i innsendt dokumentasjon. De antar at bare omtrent halvparten av PsA-pasientene vil være mottakelige for biologiske legemidler. Siden det finnes andre biologiske behandlingsalternativer, forventes få pasienter bruke guselkumab. Basert på dette antar Janssen-Cilag at maksimum 200 pasienter per år kan være aktuelle for behandling med guselkumab i løpet av de første 5 årene i bruk, og de antar at det vil være særlig aktuelt for en subpopulasjon med PsA-pasienter med aktiv moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Legemiddelverket har ikke gjort en grundig vurdering av det estimerte pasientgrunnlaget.

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.

Janssen-Cilag har levert beregninger av alvorlighetsgrad. Dette kriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektivitet vurderes ved hjelp av en kostnad-per-QALY analyse. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke gjort en grundig vurdering av beregnet prognosetap fra Janssen-Cilag eller utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

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 ingen klar sammenheng mellom alvorlighetsgraden av psoriasis og graden av eventuell leddaffeksjon (9).

1.4 BEHANDLING AV VOKSNE PASIENTER MED AKTIV PSA SOM HAR HATT UTILSTREKKELIG RESPONS PÅ ELLER SOM IKKE HAR TÅLT TIDLIGERE BEHANDLING MED DMARDs

1.4.1 Behandling med guselkumab

- Indikasjon

Guselkumab alene eller i kombinasjon med MTX, er indisert til behandling av aktiv PsA hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med DMARDs (2).

Guselkumab har også indikasjon: behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling. Denne indikasjonen er meto devurdert i egen rapport (10).

- Virkningsmekanisme

Guselkumab er et humant IgG1 λ , monoklonalt antistoff som binder selektivt til IL-23 og blokkerer IL-23-mediert signaloverføring, aktivering og cytokinkaskader som vanligvis bidrar til inflammatoriske sykdommer som f.eks. PsA (2).

- Dosering

Den anbefalte dosen av guselkumab er 100 mg som subkutan injeksjon ved uke 0 og 4, etterfulgt av en vedlikeholdsdose hver 8. uke. Hos pasienter med høy risiko for leddskade basert på klinisk vurdering, kan en dose på 100 mg hver 4. uke vurderes (2).

- Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene med guselkumab i kliniske studier samt etter markedsføring er hodepine, diaré, leddsmerte, reaksjoner på stikkstedet, luftveisinfeksjoner og økte transaminaser (2).

For utfyllende informasjon om guselkumab henvises det til godkjent preparatomtale for Tremfya (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av PsA. Det finnes en nasjonal veileder i revmatologi med et kapittel om PsA (7).

Behandlingen har fellestrekk med de retningslinjer som brukes ved revmatoid artritt og aksial spondyloartritt (AS, Bekhterevs sykdom). Selv om mye er felles i behandling av disse sykdommene, bør PsA ha diagnosespesifikk behandling hvor det tas hensyn til både psoriasissykdommen og leddlidelsen.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) kan benyttes ved behov for symptomlindrende behandling. Steroidinjeksjoner er indisert ved mono-/oligoartritt, som tilleggsbehandling av polyartritt samt ved entesitt og daktylitt. csDMARDs er indisert ved perifer artritt, særlig ved mange affiserte ledd, forhøyet SR/CRP, daktylitt samt ved påvist leddskade. MTX er førstevalg. Alternativene leflunomid og

sulfasalazin forventes å ha mindre effekt på hud. Ved inadekvat respons etter 3-6 måneder på minst ett csDMARD bør tilleggsbehandling med bDMARDs vurderes. TNF- α -hemmer er førstevalg. Aktuelle legemidler i LIS TNF/BIO-anbud: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab eller infliximab. Dersom TNF- α -hemmer er kontraindisert eller ikke ønskelig, er det aktuelt med sekukinumab som hemmer IL-17, iksekizumab som hemmer IL 17A eller ustekinumab som hemmer IL-12/23. Pasient som har aktiv entesitt og/eller daktylitt med utilstrekkelig effekt av NSAIDs eller lokal behandling som steroidinjeksjoner er aktuell for behandling med bDMARD, fortrinnsvis TNF- α -hemmer siden det er lengre erfaring med disse enn med sekukinumab/iksekizumab/ustekinumab. Ved manglende respons på behandling med bDMARD bør det vurderes bytte til annet bDMARD, inkludert bytte mellom TNF- α -hemmer (7).

Sykehusinnkjøp HF har inngått LIS-avtale for behandling av psoriasisartritt i TNF/BIO-anbudene med : anbefalinger for psoriasisartritt (i Tabell 1) per 1. februar 2020 (11, 12).

Tabell 1:: Anbefalinger for psoriasisartritt per 1. februar 2020 gjelder for Helse Nord RHF og Helse Sør-Øst RHF presentert til venstre (11). Tilsvarende anbefalinger for Helse Midt-Norge RHF og Helse Vest RHF er presentert til høyre (12).

Psoriasis artritt

Produkt	Dosering	Adm. form	Produkt	Dosering	Adm. form
Adalimumab Hyrimoz	40 mg annenhver uke.	S.c.	Adalimumab Hyrimoz	40 mg annenhver uke.	S.c.
Infliximab Zessly	5 mg/kg. Induksjon uke 0, 2 og 6, deretter hver 8. uke.	I.V.	Etanercept Enbrel	50 mg én gang pr uke. Eller 25 mg to ganger pr uke	S.c.
Etanercept Enbrel	50 mg én gang pr uke.	S.c.	Infliximab Flixabi	5 mg/kg. Induksjon uke 0, 2 og 6, deretter hver 8. uke.	Infusjon
Etanercept Enbrel	25 mg to ganger pr uke.	S.c.	Sekukinumab Cosentyx	Andre pasienter (TNF α -naive): 1 dose (150 mg) hver uke i 5 uker, deretter en dose hver måned.	S.c.
Sekukinumab Cosentyx	Andre pasienter (TNF α -naive): 1 dose (150 mg) hver uke i 5 uker, deretter en dose hver måned.	S.c.	Iksekizumab Taltz	2 x 80 mg uke 0, deretter 80 mg hver 4. uke.	S.c.
Iksekizumab Taltz	2 x 80 mg uke 0, deretter 80 mg hver 4. uke.	S.c.	Sekukinumab Cosentyx	Pasienter med samtidig moderat til alvorlig plakkpsoriasis eller som ikke responderer tilstrekkelig på TNF α : 1 dose (300 mg) hver uke i 5 uker, deretter en dose hver måned.	S.c.
Certolizumab Cimzia	400 mg ved start uke 0, 2 og 4, deretter 200 mg hver 2. uke (eller 400 mg hver 4. uke).	S.c.	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.
Sekukinumab Cosentyx	Pasienter med samtidig moderat til alvorlig plakkpsoriasis eller som ikke responderer tilstrekkelig på TNF α : 1 dose (300 mg) hver uke i 5 uker, deretter en dose hver måned.	S.c.	Ustekinumab Stelara 45mg	Pasienter $\leq$ 100kg: 45 mg ved uke 1 og 5, deretter 45 mg hver 12. uke.	S.c.
Ustekinumab Stelara 45mg	Pasienter $\leq$ 100kg: 45 mg ved uke 1 og 5, deretter 45 mg hver 12. uke.	S.c.	Ustekinumab Stelara 90mg	Pasienter > 100kg: 90 mg ved uke 1 og 5, deretter 90 mg hver 12. uke.	S.c.
Ustekinumab Stelara 90mg	Pasienter > 100kg: 90 mg ved uke 1 og 5, deretter 90 mg hver 12. uke.	S.c.	Golimumab Simponi 50mg	50 mg en gang i måneden, samme dato hver måned.	S.c.
Golimumab Simponi 50mg	50 mg en gang i måneden, samme dato hver måned.	S.c.	Golimumab Simponi 100mg	Manglende effekt ved vekt over 100 kg: 50 mg første 4 mnd, deretter 100 mg hver mnd.	S.c.
Golimumab Simponi 100mg	Manglende effekt ved vekt over 100 kg: 50 mg første 4 mnd, deretter 100 mg hver mnd.	S.c.			

1.4.3 Plassering av guselkumab i behandlingstilbudet

Guselkumab fikk MT for indikasjonen: alene eller i kombinasjon med MTX, til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med DMARDs, i 2020 (2). Dette er samme bruksområde for de andre biologiske legemidlene som allerede inngår i TNF/BIO-anbudene i dag (11, 12). Guselkumab vil kunne supplere de andre pasientadministrerte biologiske legemidlene.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier.

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
DISCOVER-1 (NCT03162796)	Pasienter ≥18 år med aktiv PsA til tross for tidligere behandling med ikke-biologisk DMARD, apremilast og/eller NSAID N=383	Gruppe 1: Guselkumab 100 mg subkutant (SC) en gang hver 4. uke (q4w) fra uke 0-48 Gruppe 2: Guselkumab 100 mg SC ved uke 0 og 4, deretter guselkumab og placeboinjeksjoner annenhver gang q4w til uke 48 (guselkumab q8w) Gruppe 3: Placebo SC q4w fra uke 0-20, guselkumab 100 mg SC q4w uke 24-48	Placebokontrollert periode uke 0-24 (jf. Gruppe 3 under intervensjon)	Andel pasienter som oppnår ACR20-respons ved uke 24	De viktigste sekundære utfallsmålene er: IGA-respons i uke 24 HAQ-DI endring fra baseline, og > 0,35 i uke 24 SF-36 endring fra baseline i uke 24 ACR20-respons i uke 16 ACR50-respons i uke 16+24 ACR70-respons i uke 24 DAS28-CRP endring fra baseline i uke 24 PASI75/90/100 i uke 24 Se NCT03162796 for øvrige sekundære utfallsmål.
DISCOVER-2 (NCT03158285)	Pasienter ≥18 år med aktiv PsA til tross for tidligere behandling med ikke-biologisk DMARD, apremilast og/eller NSAID, naive til biologisk behandling N=741	Gruppe 1: Guselkumab 100 mg subkutant (sc.) en gang hver 4. uke (q4w) fra uke 0-100 Gruppe 2: Guselkumab 100 mg sc. ved uke 0 og 4, deretter guselkumab og placeboinjeksjoner annenhver gang q4w til uke 100 (guselkumab q8w) Gruppe 3: Placebo sc q4w fra uke 0-20, guselkumab 100 mg sc q4w uke 24-100	Placebokontrollert periode uke 0-24 (jf. Gruppe 3 under intervensjon).	Andel som oppnår ACR20-respons ved uke 24	De viktigste sekundære utfallsmålene er: IGA-respons i uke 24 HAQ-DI endring fra baseline, og > 0,35 i uke 24 SF-36 endring fra baseline i uke 24 ACR20-respons i uke 16 ACR50-respons i uke 16+24 ACR70-respons i uke 24 DAS28-CRP endring fra baseline i uke 24 PASI75/90/100 i uke 24 Se NCT03158285 for øvrige sekundære utfallsmål.

Forkortelser: ACR20/50/70 = American College of Rheumatology ≥ 20 %/50%/70% forbedring; DAS28 = Disease Activity Score 28 ledd; DMARD = Disease Modifying Antirheumatic Drug; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; IGA = Investigator's Global Assessment; NSAID = Non-steroidal Antiinflammatory Drug; PASI75/90/100 = Psoriasis Area and Severity Index, poengsummen falt med 75/90/100 prosent som et resultat av behandlingen. PsA = Psoriasisartritt; sc. = subkutan; SF-36 = Short-form Health Survey-36; q4w = hver 4. uke; q8w = hver 8. uke.

Studier som pågår

Det er ingen relevante studier som pågår.

Innsendt klinisk dokumentasjon

DISCOVER-1

DISCOVER-1 er en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert fase III-studie som sammenligner 2 regimer: 100 mg guselkumab subkutan hver 4. uke; og guselkumab 100 mg subkutan i uke 0, 4 og deretter hver 8. uke; mot placebo. I studien ble det inkludert 383 pasienter med pasienter ≥ 18 år med aktiv PsA til tross for tidligere behandling med ikke-biologisk DMARD (metotreksat, sulfasalazin, hydroksyklorokin eller leflunomid), apremilast og/eller NSAID. Pasientene ble randomisert 1:1:1 i 3 grupper: Gruppe 1: guselkumab 100 mg subkutan hver 4. uke i uke 0-48; Gruppe 2: guselkumab 100 mg subkutan uke 0 og 4, deretter guselkumab 100 mg og placebo subkutan annenhver gang hver 4. uke, uke 8-48 (tilsvarende guselkumab 100 mg hver 8. uke); Gruppe 3/Placebogruppen: placebo subkutan hver 4. uke, uke 0-20 og deretter guselkumab 100 mg hver 4. uke, uke 24-48.

Baseline-karakteristika for studiepopulasjonen var godt balansert mellom alle 3 gruppene i studien. Inkluderte pasienter hadde en gjennomsnittsalder på 48,4 år og hadde en jevn fordeling av menn og kvinner. Pasientene i studien hadde levd med PsA i gjennomsnitt i 6,9 år. 31 % hadde tidligere blitt behandlet med TNF-hemmere, hvorav ca. 1/3 av pasientene hadde ikke respondert på behandlingen.

Inntil uke 24 avbrøt flere pasienter i placebo- enn i guselkumab-gruppene studiebehandlingen, de fleste på grunn av utilstrekkelig effekt. 362 av 381 pasienter (95%) i DISCOVER-1-studien fortsatte behandlingen frem t.o.m. uke 24.

Det primære endepunktet var andelen pasienter med ACR20-respons i uke 24. Viktigste sekundære endepunkter var ACR50- og ACR70-respons, endring fra baseline i DAS28-CRP.

Studien oppfylte det primære endepunktet, hvor en signifikant større andel pasienter oppnådde en ACR20-respons i uke 24 i Gruppe 1 (76 [59%] av 128 [95% KI 50-68]) og Gruppe 2 (66 [52%] av 127 [95% KI 43-61]) sammenlignet med placebogruppen (28 [22%] av 126 [95% KI 15-30]).

ACR70-responsraten i uke 24 var signifikant høyere i Gruppe 1 enn i placebogruppen, men responsraten i Gruppe 2 var lik den i placebogruppen.

Forbedringer (least square mean difference) i DAS28-CRP i uke 24 i Gruppe 1 (-1,61 [95% KI -1,80 til -1,42]) og Gruppe 2 (-1,43 [95% KI -1,61 til -1,24]) var større enn med placebo (-0,70 [95% KI -0,89 til -0,51]).

Andre viktige sekundære utfall inkluderer klinisk meningsfull forbedring ($> 0,35$) i HAQ-DI-score blant de med baseline HAQ-DI på minst 0,35; forbedring i PASI-score på minst 75% (PASI75), 90% (PASI90) eller 100% (PASI100) blant pasienter med mild til alvorlig psoriasis ved baseline. Se oversikt over resultater fra DISCOVER-1 i Tabell 3.

Tabell 3:: Oversikt over resultater fra DISCOVER-1 (13).

	Guselkumab 100 mg		Placebo (n=126)
	Every 4 weeks (n=128)	Every 8 weeks (n=127)	
Primary endpoint			
ACR20 response at week 24	76 (59%)	66 (52%)	28 (22%)
Percentage difference vs placebo	37% (26 to 48)	30% (19 to 41)	--
US procedure-adjusted p value	<0.0001	<0.0001	--
Major secondary endpoints controlled by US procedure			
Investigator's global assessment response at week 24*	67/89 (75%)	47/82 (57%)	12/78 (15%)
Percentage difference vs placebo	60% (48 to 72)	42% (29 to 55)	--
US procedure-adjusted p value	<0.0001	<0.0001	--
HAQ-DI, least squares mean change at week 24	-0.40 (-0.48 to -0.31)	-0.32 (-0.41 to -0.24)	-0.07 (-0.16 to 0.01)
Least squares mean difference vs placebo	-0.32 (-0.44 to -0.21)	-0.24 (-0.36 to -0.13)	--
US procedure-adjusted p value	<0.0001	<0.0001	--
Short form-36 physical component summary, least squares mean change at week 24	6.87 (5.60 to 8.14)	6.10 (4.83 to 7.37)	1.96 (0.69 to 3.24)
Least squares mean difference vs placebo	4.91 (3.19 to 6.63)	4.14 (2.42 to 5.85)	--
US procedure-adjusted p value	<0.0001	<0.0001	--
Major secondary endpoints not controlled by US procedure			
ACR20 response at week 16	77 (60%)	66 (52%)	32 (25%)
Percentage difference vs placebo	35% (24 to 46)	27% (15 to 38)	--
Unadjusted p value	<0.0001	<0.0001	--
ACR50 response at week 24	46 (36%)	38 (30%)	11 (9%)
Percentage difference vs placebo	27% (18 to 37)	21% (12 to 31)	--
Unadjusted p value	<0.0001	<0.0001	--
ACR70 response at week 24	26 (20%)	15 (12%)	7 (6%)
Percentage difference vs placebo	15% (7 to 23)	6% (-0.3 to 13)	--
Unadjusted p value	0.0005	0.069	--
ACR50 response at week 16	34 (27%)	29 (23%)	16 (13%)
Percentage difference vs placebo	14% (4 to 23)	10% (1 to 19)	--
Unadjusted p value	0.0057	0.036	--
Resolution of dactylitis at week 24	24/38 (63%)	32/49 (65%)	27/55 (49%)
Percentage difference vs placebo	13% (-7 to 34)	17% (-2 to 35)	--
Unadjusted p value	0.21	0.088	--
Resolution of enthesitis at week 24	35/73 (48%)	29/72 (40%)	24/77 (27%)
Percentage difference vs placebo	20% (5 to 35)	13% (-2 to 28)	--
Unadjusted p value	0.013	0.094	--
DAS28-CRP, least squares mean change at week 24	-1.61 (-1.80 to -1.42)	-1.43 (-1.61 to -1.24)	-0.70 (-0.89 to -0.51)
Least squares mean difference vs placebo	-0.91 (-1.16 to -0.66)	-0.73 (-0.98 to -0.48)	--
Unadjusted p value	<0.0001	<0.0001	--
Short form-36 mental component summary, least squares mean change at week 24	3.60 (2.17 to 5.02)	3.20 (1.78 to 4.63)	2.37 (0.93 to 3.81)
Least squares mean difference vs placebo	1.23 (-0.71 to 3.16)	0.83 (-1.10 to 2.77)	--
Unadjusted p value	0.21	0.40	--

Additional secondary endpoints not controlled by US procedure			
HAQ-DI improvement ≥ 0.35 at week 24†	63/110 (57%)	57/112 (51%)	32/110 (29%)
Percentage difference vs placebo	28% (16 to 40)	22% (9 to 34)	--
Unadjusted p value	<0.0001	0.0010	--
PASI75 response at week 24*	77/89 (86%)	62/82 (76%)	11/78 (14%)
Percentage difference vs placebo	73% (62 to 83)	62% (50 to 74)	--
Unadjusted p value	<0.0001	<0.0001	--
PASI90 response at week 24*	56/89 (63%)	41/82 (50%)	9/78 (12%)
Percentage difference vs placebo	52% (40 to 64)	39% (26 to 51)	--
Unadjusted p value	<0.0001	<0.0001	--
PASI100 response at week 24*	40/89 (45%)	21/82 (26%)	5/78 (6%)
Percentage difference vs placebo	39% (28 to 50)	20% (10 to 30)	--
Unadjusted p value	<0.0001	0.0005	--
Minimal disease activity at week 24	39 (30%)	29 (23%)	14 (11%)
Percentage difference vs placebo	19% (10 to 29)	12% (3 to 21)	--
Unadjusted p value	0.0002	0.012	--

Data are n (%) or n/N (%) unless otherwise specified. Ranges in parentheses are 95% CIs. One (1%) of 126 patients in the every 4 weeks group, four (3%) of 127 in the every 8 weeks group, and eight (6%) of 128 in the placebo group met treatment failure criteria. Investigator's global assessment data were missing for one every 8 weeks patient, short forms 36 physical or mental component summary scores were missing for one every 4 weeks patient, and minimal disease activity data were missing for one patient in each of the three treatment groups. Unadjusted (nominal) p values are not controlled for multiplicity and should be interpreted only as supportive. ACR20=American College of Rheumatology 20% improvement, ACR50=ACR 50% improvement, ACR70=ACR 70% improvement, DAS28-CRP=28-joint disease activity score based on C-reactive protein, HAQ-DI=health assessment questionnaire-disability index, PASI75=psoriasis area and severity index 75% improvement, PASI90=PSI 90% improvement, PASI100=PSI 100% improvement.

*Assessed in patients with at least 3% body surface area affected by psoriasis and investigator's global assessment score of at least 2 at week 0. †Assessed in patients with HAQ-DI ≥ 0.35 or greater at baseline.

Guselkumab forbedret hudsykdommen og den fysiske funksjonen betydelig sammenlignet med placebo (13).

DISCOVER-2

DISCOVER-2 er en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert fase III-studie som sammenligner 2 regimer: 100 mg guselkumab subkutan hver 4. uke; og guselkumab 100 mg subkutan i uke 0, 4 og deretter hver 8. uke, mot placebo. I studien ble det inkludert 741 pasienter fra 18 år med aktiv PsA til tross for tidligere behandling med ikke-biologisk DMARD, apremilast og/eller NSAID, og som var naive til biologisk behandling. Pasientene ble randomisert 1:1:1 i 3 grupper: Gruppe 1: guselkumab 100 mg subkutan hver 4. uke i uke 0-100; Gruppe 2: guselkumab 100 mg subkutan uke 0 og 4, deretter guselkumab 100 mg og placebo subkutan annenhver gang hver 4. uke, uke 8-100 (tilsvarende guselkumab 100 mg hver 8. uke); Gruppe 3/Placebogruppen: placebo subkutan hver 4. uke, uke 0-20 og deretter guselkumab 100 mg hver 4. uke, uke 24-100.

Baseline-karakteristika for studiepopulasjonen var godt balansert mellom alle 3 gruppene i studien. Inkluderte pasienter hadde en gjennomsnittsalder på 45,7 år og hadde en jevn fordeling av menn og kvinner. Pasientene i studien hadde levd med PsA i gjennomsnitt i 5,5 år.

Det primære endepunktet var ACR20-responsrate i uke 24. Viktigste sekundære endepunkt i uke 24 var ACR50 og ACR70; endringer fra baseline i DAS28-CRP-score; IGA-hudrespons blant pasienter med minst 3% kroppsoverflate av psoriasis og IGA-score på minst 2 ved baseline og endringer i helserelaterte livskvalitetsestimater.

For det primære endepunktet var en signifikant større andel pasienter i Gruppe 1 (156 [64%] av 245 [95% KI 57-70]) og Gruppe 2 (159 [64%] av 248 [95% KI 58-70]) enn i placebogruppen (81 [33%] av 246 [95% KI 27-39]) som oppnådde en ACR20-respons i uke 24.

ACR50- og ACR70-responsraten var også signifikant høyere i begge doseringsregimene for guselkumab sammenlignet med placebo fra uke 12 og fremover.

Andre valgte viktige sekundære utfall var klinisk meningsfull forbedring ($\geq 0,35$) i HAQ-DI-score hos pasienter med baseline HAQ-DI-score på minst 0,35; forbedring i PASI på minst 75% (PASI75), 90% (PASI90) og 100% (PASI100) hos pasienter med mild til alvorlig psoriasis ved baseline; og minimal sykdomsaktivitet, alt i uke 24. Se oversikt over resultater fra DISCOVER-2 i Tabell 4.

Tabell 4: Oversikt over resultater i DISCOVER-2 (14).

	Guselkumab 100 mg		Placebo (n=246)
	Every 4 weeks (n=245)	Every 8 weeks (n=248)	
Primary endpoint			
ACR20 response at week 24	156 (64%)	159 (64%)	81 (33%)
Percentage difference vs placebo	31% (22 to 39)	31% (23 to 40)	-
US procedure-adjusted p value	<0.0001	<0.0001	-
Major secondary endpoints controlled by US procedure			
Investigator's global assessment response at week 24*	126/184 (68%)	124/176 (70%)	35/183 (19%)
Percentage difference vs placebo	50% (41 to 58)	51% (42 to 60)	-
US procedure-adjusted p value	<0.0001	<0.0001	-
HAQ-DI, least squares mean change at week 24	-0.40 (-0.46 to -0.34)	-0.37 (-0.43 to -0.31)	-0.13 (-0.19 to -0.07)
Least squares mean difference vs placebo	-0.27 (-0.35 to -0.19)	-0.24 (-0.32 to -0.15)	-
US procedure-adjusted p value	<0.0001	<0.0001	-
Psoriatic arthritis-modified vdHS, median (IQR) change at week 24	0.00 (-0.50 to 0.50)	0.00 (-0.50 to 1.00)	0.00 (0.00 to 1.00)
Least squares mean change at week 24	0.29 (-0.05 to 0.63)	0.52 (0.18 to 0.86)	0.95 (0.61 to 1.29)
Least squares mean difference vs placebo	-0.66 (-1.13 to -0.19)	-0.43 (-0.90 to 0.03)	-
US procedure-adjusted p value	0.011	0.072	-
Short form-36 physical component summary, least squares mean change at week 24	7.04 (6.14 to 7.94)	7.39 (6.50 to 8.29)	3.42 (2.53 to 4.32)
Least squares mean difference vs placebo	3.62 (2.39 to 4.85)	3.97 (2.75 to 5.20)	-
US procedure-adjusted p value	0.011	0.011	-
Short form-36 mental component summary, least squares mean change at week 24	4.22 (3.14 to 5.29)	4.17 (3.10 to 5.23)	2.14 (1.07 to 3.22)
Least squares mean difference vs placebo	2.07 (0.60 to 3.54)	2.02 (0.56 to 3.49)	-
US procedure-adjusted p value	0.072	0.072	-
Major secondary endpoints not controlled by US procedure			
ACR20 response at week 16	137 (56%)	137 (55%)	83 (34%)
Percentage difference vs placebo	22% (14 to 31)	22% (13 to 30)	-
Unadjusted p value	<0.0001	<0.0001	-
ACR50 response at week 24	81 (33%)	78 (31%)	35 (14%)
Percentage difference vs placebo	19% (12 to 26)	17% (10 to 24)	-
Unadjusted p value	<0.0001	<0.0001	-
ACR70 response at week 24	32 (13%)	46 (19%)	10 (4%)
Percentage difference vs placebo	9% (4 to 14)	14% (9 to 20)	-
Unadjusted p value	0.0004	<0.0001	-
ACR50 response at week 16	51 (21%)	71 (29%)	23 (9%)
Percentage difference vs placebo	12% (5 to 18)	19% (13 to 26)	-
Unadjusted p value	0.0004	<0.0001	-
DAS28-CRP, least squares mean change at week 24	-1.62 (-1.76 to -1.49)	-1.59 (-1.72 to -1.45)	-0.97 (-1.11 to -0.84)
Least squares mean difference vs placebo	-0.65 (-0.83 to -0.47)	-0.61 (-0.80 to -0.43)	-
Unadjusted p value	<0.0001	<0.0001	-

Additional secondary endpoints not controlled by US procedure			
HAQ-DI improvement ≥ 0.35 at week 24	128/228 (56%)	114/228 (50%)	74/236 (31%)
Percentage difference vs placebo	24% (16 to 33)	19% (10 to 27)	–
Unadjusted p value	<0.0001	<0.0001	–
PAS75 response at week 24*	144/184 (78%)	139/176 (79%)	42/183 (23%)
Percentage difference vs placebo	55% (47 to 64)	56% (47 to 64)	–
Unadjusted p value	<0.0001	<0.0001	–
PAS90 response at week 24*	112/184 (61%)	121/176 (69%)	18/183 (10%)
Percentage difference vs placebo	51% (43 to 59)	59% (51 to 67)	–
Unadjusted p value	<0.0001	<0.0001	–
PAS100 response at week 24*	82/184 (45%)	80/176 (45%)	5/183 (3%)
Percentage difference vs placebo	42% (35 to 50)	42% (35 to 50)	–
Unadjusted p value	<0.0001	<0.0001	–
Minimal disease activity response at week 24	46 (19%)	62 (25%)	15 (6%)
Percentage difference vs placebo	13% (7 to 18)	19% (13 to 25)	–
Unadjusted p value	<0.0001	<0.0001	–

Data are n (%) or n/N (%) unless otherwise specified. Ranges in parentheses are 95% CIs unless otherwise specified. 13 (5%) patients in the every 4 weeks group, 12 (5%) in the every 8 weeks group, and 17 (7%) in the placebo group met treatment failure criteria. After application of treatment failure rules ACR20 data were missing for two every 8 weeks and one placebo patients; DAS28-CRP for two every 8 weeks and three placebo patients; Investigator's global assessment for one in each group; HAQ-DI for two every 8 weeks and two placebo patients; vdHS for five every 4 weeks, one every 8 weeks, and one placebo patients; short-form-36 scores for two every 8 weeks and two placebo patients; PASI for one per group; and enthesitis or dactylitis resolution for one every 8 weeks and one placebo patients. Unadjusted (nominal) p values are not controlled for multiplicity and should be interpreted only as supportive. ACR20=American College of Rheumatology 20% improvement. ACR50=ACR 50% improvement. ACR70=ACR 70% improvement. DAS28-CRP=28-joint disease activity score based on C-reactive protein. HAQ-DI=health assessment questionnaire—disability index. PAS75=psoriasis area and severity index 75% improvement. PAS90=PSA 90% improvement. PAS100=PSA 100% improvement. vdHS=van der Heijde Sharp. *Assessed in patients with at least 3% body surface area affected by psoriasis and Investigator's global assessment of psoriasis score of at least 2 at week 0. †Assessed in patients with HAQ-DI of at least 0.35 at week 0.

Guselkumab forbedret hudsykdommen og den fysiske funksjonen betydelig sammenlignet med placebo (14).

Bivirkninger

71 (56%) av 128 pasientene i Gruppe 1, 68 (54%) av 127 i Gruppe 2, og 75 (60%) av 126 pasienter som fikk placebo rapporterte bivirkninger frem til uke 24 i DISCOVER-1. Alvorlige bivirkninger og bivirkninger som førte til seponering av studiebehandling forekom hos et lite antall pasienter med lik fordeling på gruppene.

Bivirkningene rapportert av minst 5% av pasientene i hvilken som helst gruppe var infeksjoner: nasofaryngitt og øvre luftveisinfeksjon samt forhøyede nivåer av alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT). Forhøyede nivåer av ASAT og ALAT var generelt forbigående. 1 pasient i placebogruppen døde av hjertesvikt 166 dager etter første dosen. Ingen dødsfall ble rapportert i guselkumab-gruppene. 1 pasient i studien, i Gruppe 2, ble diagnostisert med malignitet i form av plasmacellemyelom. Utprøver anså ikke hendelsen for å være relatert til eksponering for guselkumab. Hematologiske abnormiteter av grad 3 var reduksjon av lymfocytter ($<0,5-0,2 \times 10^9$ per l) hos tre pasienter i Gruppe 2. Alle tilfeller av grad 3-lymfocytopeni var forbigående, antall lymfocytter gikk tilbake til nivået før behandlingsstart ved neste besøk.

Tabell 5: Oversikt over bivirkninger rapportert i DISCOVER-1 frem til uke 24 (13).

	Guselkumab 100 mg		Placebo (n=126)
	Every 4 weeks (n=128)	Every 8 weeks (n=127)	
Length of follow-up, weeks	23.9 (0.9)	23.9 (0.8)	23.7 (2.4)
Number of administrations	5.9 (0.4)	5.9 (0.5)	5.8 (0.8)
Patients with one or more adverse event	71 (55%)	68 (54%)	75 (60%)
Adverse events occurring in at least 5% of patients in any group (alphabetical order)			
Alanine aminotransferase increased	5 (4%)	8 (6%)	3 (2%)
Aspartate aminotransferase increased	3 (2%)	9 (7%)	3 (2%)
Nasopharyngitis	7 (5%)	16 (13%)	8 (6%)
Upper respiratory tract infection	11 (9%)	7 (6%)	8 (6%)
Patient death	0	0	1 (1%)
Patients with one or more serious adverse event	0	4 (3%)*	5 (4%)†
Patients with adverse event resulting in study drug discontinuation	1 (1%)‡	3 (2%)§	3 (2%)¶
Patients with major adverse cardiovascular event	0	0	1 (1%)
Patients with malignancy	0	1 (1%)	0
Patients with infection	31 (24%)	33 (26%)	32 (25%)
Serious infection	0	0	2 (2%)
Patients with injection-site reaction	1 (1%)	2 (2%)	0
Patients with suicidal ideation	0	1 (1%)	1 (1%)

Data are n (%) or mean (SD). *One patient each with cervical dysplasia, ileus, plasma cell myeloma, and supraventricular arrhythmia. †One patient each with cardiac failure, chronic obstructive pulmonary disease, limb abscess, pain, upper respiratory tract infection. ‡One patient with dyspepsia, gastritis, and hiatus hernia. §One patient each with bronchitis, plasma cell myeloma, and worsened psoriatic arthropathy. ¶One patient with cardiac failure and two patients with worsened psoriasis. ||Adverse events identified by investigators as infections.

Frem til uke 24 ble bivirkninger rapportert av 113 (46%) av 245 pasienter i Gruppe 1, 114 (46%) av 248 i Gruppe 2 og 100 (41%) av 246 pasienter i placebogruppen, i DISCOVER-2.

Alvorlige bivirkninger ble rapportert av 8 (3%) pasienter i Gruppe 1; 3 (1%) pasienter i Gruppe 2 og 7 (3%) pasienter i placebogruppen. Bivirkninger førte til seponering av studiebehandlingen for 6 (2%) pasienter i Gruppe 1; 2 (1%) pasienter i Gruppe 2, og 4 (2%) pasienter i placebogruppen.

Bivirkningene rapportert av minst 3% av pasientene i hvilken som helst behandlingsgruppe var infeksjoner: øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt og bronkitt; og forhøyede nivåer av alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT).

De forhøyede nivåene av ASAT/ALAT resulterte i seponering av studielegemiddel hos 1 placebo-behandlet pasient og 2 pasienter fra Gruppe 1. Disse pasientene var restituert eller i bedring etter siste kontakt.

To pasienter ble diagnostisert med malignitet (melanom in situ i uke 4 i Gruppe 2 og klarcellet nyrecellekarsinom i uke 12 i placebogruppen).

En pasient i Gruppe 1 fikk hadde en alvorlig kardiovaskulær hendelse (major adverse cardiovascular event) i form av iskemisk hjerneslag i uke 20. Behandlingen ble avbrutt og pasienten ble frisk.

To pasienter hadde grad 3- eller grad 4-nøytropeni, 1 pasient i placebogruppen og en pasient i Gruppe 1.

Tabell 6: Oversikt over bivirkninger rapportert i DISCOVER-2 frem til uke 24 (14).

	Guselkumab 100 mg		Placebo (n=246)
	Every 4 weeks (n=245)	Every 8 weeks (n=248)	
Length of follow-up, weeks	23.8 (1.9)	23.9 (1.3)	24.0 (0.5)
Number of administrations	5.9 (0.7)	5.9 (0.5)	5.9 (0.3)
Patients with one or more adverse events	113 (46%)	114 (46%)	100 (41%)
Adverse events occurring in at least 3% of patients in any group (alphabetical order)			
Alanine aminotransferase increased	25 (10%)	15 (6%)	11 (4%)
Aspartate aminotransferase increased	11 (4%)	14 (6%)	6 (2%)
Bronchitis	10 (4%)	1 (<1%)	3 (1%)
Nasopharyngitis	12 (5%)	10 (4%)	9 (4%)
Upper respiratory tract infection	12 (5%)	6 (2%)	8 (3%)
Patients with one or more serious adverse events	8 (3%)*	3 (1%)†	7 (3%)‡
Patients with adverse event resulting in study drug discontinuation	6 (2%)§	2 (1%)¶	4 (2%)
Patients with major adverse cardiovascular event	1 (<1%)	0	0
Patients with malignancy	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Patients with infection**	49 (20%)	40 (16%)	45 (18%)
Serious infection	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Patients with injection-site reaction	3 (1%)	3 (1%)	1 (<1%)
Patients with suicidal ideation	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Data are mean (SD) or n (%). *One patient each with acute hepatitis B, blue toe syndrome, femur fracture, influenza pneumonia, ischaemic stroke, lower limb fracture and metal poisoning, oophoritis, and osteoarthritis. †One patient each with ankle fracture, coronary artery disease, and pyrexia. ‡One patient each with clear cell renal cell carcinoma, isoniazid-induced liver injury, inflammatory bowel disease (suspected), obesity, post-procedural fistula, tubulointerstitial nephritis, and unstable angina. §One patient each with acute hepatitis B (de novo); allergic dermatitis; isoniazid-induced liver injury; ischaemic stroke; rhinovirus infection; and injection-site erythema, swelling, and warmth. ¶One patient each with rash and malignant melanoma in situ. ||One patient each with clear cell renal cell carcinoma, isoniazid-induced liver injury, inflammatory bowel disease (suspected), and tubulointerstitial nephritis. **Events identified by investigators as infections.

Avsluttende merknader

Janssen-Cilag har levert dokumentasjon for forenklet metodevurdering i Løp A. I tillegg presenteres beregninger og en begrunnelse av APT for den totale pasientpopulasjonen med psoriasisartritt og for en underpopulasjon som har tillegg av alvorlig til moderat psoriasis; en oppsummering i av resultater på kostnadseffektivitet hvor guselkumab er sammenlignet med sekukinumab og iksekizumab; samt en oppsummering av resultater fra en nettverksmetaanalyse for å vise effekt relativt til andre DMARDs til behandling av aktiv PsA.

Dette er en forenklet metodevurdering i Løp A (Konkurransetsetting), som samsvarer med bestilling ID2019_140. Indikasjonen PsA har allerede en etablert behandlingspraksis hvor det foreligger en eller flere metodevurderinger og det er god kjennskap til virkningsmekanismene. Janssen-Cilag har ikke dokumentert mereffekt av guselkumab til behandling av PsA. Det er etablert konkurranse på markedet.

Janssen-Cilag har anmodet Bestillerforum om å gjøre om på oppdraget og endre bestillingen fra Løp A til Løp C (Kostnad-nytte vurdering) på guselkumab indikasjon PsA, basert på en subpopulasjon med tillegg av moderat til alvorlig psoriasis. Bestillerforum besluttet å opprettholde tidligere beslutning om forenklet

metodevurdering i Løp A. Resultatene presenter av Janssen-Cilag med hensyn til kostnadseffektiviteten hvor guselkumab sammenlignes med sekukinumab og iksekizumab er derfor ikke vurdert av Legemiddelverket. I Løp A oppsummeres klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med guselkumab. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert relativ effekt til andre DMARDs eller resultater fra presentert nettverksmetaanalyse i dokumentasjon innlevert av Jansen-Cilag, i denne forenklede metodevurderingen. Legemiddelverket har derfor heller ikke gjort en vurdering av beregnet prognosetap fra Janssen-Cilag eller utført beregninger av alvorlighetsgrad.

Legemiddelverket har oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling av voksne pasienter med aktiv PsA som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med DMARDs med guselkumab.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av virkestoff til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

Statens legemiddelverk, 27-04-2021

Einar Andreassen
enhetsleder

Silvia Herdlevær

REFERANSER

1. Bestillerforum. Møteprotokoll fra bestillerforum 23.11.2021. Sak 208-20 Oppdrag: ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av psoriasisartritt. Innspill om endret løp fra leverandør. Til drøfting. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Protokoll_M%c3%b8te%20i%20Bestillerforum%20RHF%2023.%20november%202020.pdf.
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Tremfya. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_no.pdf.
3. European commission, Brussels. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 10.11.2017 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Tremfya - Guselkumab", a medicinal product for human use. [Utstedt: 10. november 2017].
4. European commission, Brussels. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 20.11.2020 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2017)7649(final) for "Tremfya - Guselkumab", a medicinal product for human use. [Utstedt: 20. november 2020].
5. Norsk legemiddelhåndbok. T17.1.3.2 Psoriasisartritt. [Oppdatert: 20. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T17.1.3.2>.
6. Norsk helseinformatikk. Psoriasisartritt. [Sist revidert: 3. november 2020]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hud/psoriasis/psoriasisigikt/?page=all>.
7. Madland T.M. (2020). Nasjonal veilder i revmatologi. Artrittpsykdommer: Psoriasisartritt (PsA). Norsk revmatologi. [Oppdatert 26.11.2020]. Tilgjengelig fra: <https://norskrevmatologi.no/index.php?action=showtopic&topic=MUdYyQ29>.
8. Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt). Årsrapport for 2019 med plan for forbedringstiltak. [Publisert: 30. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2021-02/%C3%85rsrapport%202019%20Norartritt.pdf>.
9. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Psoriasisartritt. [Sist oppdatert: 6. november 2020]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/artritter/psoriasisartritt/>.
10. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten: Guselkumab (Tremfya) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis. [Ferdigstilt: 19. april 2018]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Guselkumab%20-%20hurtigmetode.pdf>.
11. Sykehusinnkjøp, Divisjon legemidler. Anbefaling TNF/BIO (Helse Sør-Øst RHF/Helse Nord RHF): Legemidler mot betennesssykdommer innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. I PERIODEN 2006a: 01.02.2020 - 31.01.2022 for virkestoff med biotilsvarende konkurranse, 2106b: 01.02.2021 – 31.01.2022 for legemidler uten biotilsvarende/ generisk konkurranse. Ref: 2020/396. [Oppdatert: 02.01.2021]. Tilgjengelig fra: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/TNF%20BIO/Anbefaling%20TNF%20BIO%20Helse%20Nord%20og%20Helse%20S%c3%b8r%20%c3%98st.pdf>.

12. Sykehusinnkjøp, Divisjon legemidler. Anbefaling TNF/BIO (Helse Midt-Norge RHF/Helse Vest RHF): Legemidler mot betennelsessykdommer innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. I PERIODEN 2006a: 01.02.2020 - 31.01.2022 for virkestoff med biotilsvarende konkurranse, 2106b: 01.02.2021 – 31.01.2022 for legemidler uten biotilsvarende/ generisk konkurranse. Ref: 2020/396. [Oppdatert: 02.01.2021]. Tilgjengelig fra: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/TNF%20BIO/Anbefaling%20TNF%20BIO%20Helse%20Vest%20og%20Helse%20Midt%20Norge.pdf>.
13. Atul D, Philip SH, Wolf-Henning B, Alexa PK, Elizabeth CH, Ramanand AS, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet. 2020;395(10230):1115-25.
14. Philip JM, Proton R, Alice BG, Alexa PK, Elizabeth CH, Xie LX, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet. 2020;395(10230):1126-36.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)



Oslo, 13.04.21

Som Legemiddelverket beskriver har Janssen-Cilag anmodet Bestillerforum om å gjøre om på oppdraget og endre bestillingen fra Løp A (oppsummering av effekt og sikkerhet) til Løp C (Kostnad-nytte vurdering) på guselkumab indikasjon psoriasis artritt (PsA), basert på en subpopulasjon av pasienter med PSA med tillegg av moderat til alvorlig psoriasis som tidligere har vært behandlet med biologiske legemidler. Guselkumab representerer en ny virkningsmekanisme innen dette terapiområdet. Bestillerforum avviste med begrunnelsen:

«Dette er et terapiområde med mange tilgjengelige legemidler og etablert konkurranse. Det bestilles ikke en kostnadseffektivitetsanalyse for denne subpopulasjonen. Bestillerforum RHF opprettholder tidligere beslutning om forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (A).».

I dette konkrete tilfellet har Janssen utført alvorlighetsberegninger, samt en kostnadseffektivitetsvurdering. Beregningene gir et absolutt prognosetap (APT) på 19 år for den totale pasientpopulasjonen med psoriasis artritt og 21 år for subpopulasjonen som består av pasienter med PSA med tillegg av moderat til alvorlig psoriasis som tidligere har vært behandlet med biologiske legemidler. Analysene tyder på at psoriasis artritt er en svært alvorlig sykdom ettersom sykdommen gjerne debuterer tidlig i livet (snittalder på 47 år antatt) og reduserer livskvalitet betydelig. Det høye prognosetapet finner støtte i litteratur fra andre land¹ samt en studie fra Norge som viser til at psoriasis artritt virker å være mer alvorlig enn tidligere antatt².

Janssen-Cilag mener det ville vært en bedre sakshåndtering, samt bidratt til kunnskap innen terapiområdet, om legemiddelverket i samarbeid med firma kunne etablert både alvorligheten til psoriasis artritt og nyttegevinsten ved innføring av guselkumab, særlig med hensyn til nevnte subpopulasjon.

¹ V Brodsky, M Péntek, PV Bálint, et al., (2010) Comparison of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) questionnaire, the functional status (HAQ) and utility (EQ-5D) measures in psoriatic arthritis: results from a cross-sectional survey, Scandinavian Journal of Rheumatology, 39:4, 303-309, DOI: 10.3109/03009740903468982 og

<https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/VBA-Consultation-Comments.pdf> og <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Illustrative-TA-list-and-QALY-shortfall.pdf>

² Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, Soldal DM, Hansen IJW, Sokka T, et al. (2015) A Comparison of Disease Burden in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis. PLoS ONE 10(4): e0123582.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123582>