

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	15-05-2023

Hva saken omhandler i korte trekk

ID2022_136: Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Bakgrunn for saken

Legemiddelverket viser til beslutning i sak 126-22 i møte i Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022: *Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjeningsprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklete metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.*

Abbvie har etter avtale med Legemiddelverket ikke levert inn dokumentasjon til en metodevurdering i bestillingen ID2022_136. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22, har Legemiddelverket vurdert at det er hensiktsmessig at utredningen i sak ID2022_136 forenkles, og har derfor ikke etterspurt dokumentasjon fra Abbvie.

Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for det aktuelle legemiddelet til andre indikasjoner, og disse er innført av Beslutningsforum. Det er også innført andre legemidler for tilsvarende indikasjon og disse er inkludert i et anbud.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at upadacitinib har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Behandlingsprinsippet er kjent fra før. En eventuell innføring av upadacitinib ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om upadacitinib til behandling av Crohns sykdom.

Handelsnavn	Rinvog
Virkestoff	Upadacitinib
ATC-nr.	L04AA44
Legemiddelfirma	Abbvie
Aktuell indikasjon	Rinvog er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	<p><u>Revmatoid artritt</u></p> <p>Rinvog er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Rinvog kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.</p> <p>ID2019_098: Upadacitinib (Rinvog) – besluttet innført på bakgrunn av en forenklet metodevurdering den 31.08.2020. Inngår i LIS-anbudet for revmatoid artritt (2206a og 2206b TNF BIO).</p> <p><u>Psoriasisartritt</u></p> <p>Rinvog er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs. RINVOQ kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.</p> <p>ID2020_080: Upadacitinib (Rinvog) – besluttet innført på bakgrunn av en forenklet metodevurdering den 21.06.2021. Inngår i LIS-anbudet for psoriasisartritt (2206a og 2206b TNF BIO).</p> <p><u>Ankyloserende spondylitt</u></p> <p>Rinvog er indisert til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.</p> <p>ID2020_081: Upadacitinib (Rinvog) – besluttet ikke innført på bakgrunn av en forenklet metodevurdering den 30.08.2021.</p> <p><u>Atopisk dermatitt</u></p> <p>Rinvog er indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år, som er kandidater for systemisk behandling.</p> <p>ID2021_085: Upadacitinib (Rinvog) – besluttet innført på bakgrunn av en forenklet metodevurdering den 18.10.2022.</p> <p><u>Ulcerøs kolitt</u></p> <p>Upadacitinib (Rinvog) er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons,</p>

	<p>mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.</p> <p>ID2022_044: Upadacitinib (Rinvoq) – besluttet ikke innført på bakgrunn av et notat den 12.12.2022.</p>																																							
MT legemiddel	16.12.2019																																							
MT aktuell indikasjon	12.04.2023																																							
Virkningsmekanisme	JAK-hemmer																																							
Dosering og administrasjonsmåte	<p>Induksjon: 45 mg én gang daglig i 12 uker. For pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig terapeutisk nytte etter de første 12 ukene med induksjonsbehandling, kan forlenget induksjon i ytterligere 12 uker med en dose på 30 mg én gang daglig vurderes. Hos disse pasientene bør upadacitinib seponeres dersom det ikke vises tegn på terapeutisk nytte etter 24 uker med behandling</p> <p>Vedlikehold: 15 mg eller 30 mg én gang daglig, basert på den enkelte pasientens tilstand.</p>																																							
Klinisk effekt	<p>Effekt og sikkerhet av upadacitinib hos voksne pasienter med Crohns sykdom er vurdert i tre multisenter, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske fase III-studier: to induksjonsstudier, CD-1 (U-EXCEED) og CD-2 (U-EXCEL), og en vedlikeholdsstudie CD-3 (U-ENDURE). I CD-1 og CD-2 ble 1021 pasienter randomisert 2:1 til upadacitinib 45 mg én gang daglig eller placebo i 12 uker.</p> <p>De ko-primære endepunktene var klinisk remisjon og endoskopisk respons ved uke 12 for CD-1 og CD-2, hvor resultatene er vist i tabellen under.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">CD-1</th> <th colspan="2">CD-2</th> </tr> <tr> <th>Placebo (n=171)</th> <th>Upadacitinib 45 mg (n=324)</th> <th>Placebo (n=176)</th> <th>Upadacitinib 45 mg (n=350)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Klinisk remisjon* ved uke 12</i></td> <td>14 %</td> <td>40 %</td> <td>22 %</td> <td>51 %</td> </tr> <tr> <td>Tidligere biologisk svikt</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>14 %</td> <td>47 %</td> </tr> <tr> <td>Uten tidligere biologisk svikt</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>29 %</td> <td>54 %</td> </tr> <tr> <td><i>Endoskopisk respons** ved uke 12</i></td> <td>4 %</td> <td>35 %</td> <td>13 %</td> <td>46 %</td> </tr> <tr> <td>Tidligere biologisk svikt</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>9 %</td> <td>38 %</td> </tr> <tr> <td>Uten tidligere biologisk svikt</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>16 %</td> <td>52 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Gjennomsnittlig daglig SF \leq 2,8 og APS \leq 1,0 og ingen av dem større enn baseline ** Reduksjon i SES-CD > 50 % fra baseline i induksjonsstudien (eller for pasienter med SES-CD på 4 ved baseline i induksjonsstudien, minst 2-poengs reduksjon fra baseline i induksjonsstudien)</p> <p>Effektanalysen for vedlikeholdsstudien (CD-3) ble evaluert hos 502 pasienter som oppnådde klinisk iht. SF/APS med 12-ukers induksjonsbehandling (CD-1 og -2) med upadacitinib 45 mg én gang daglig.</p>		CD-1		CD-2		Placebo (n=171)	Upadacitinib 45 mg (n=324)	Placebo (n=176)	Upadacitinib 45 mg (n=350)	<i>Klinisk remisjon* ved uke 12</i>	14 %	40 %	22 %	51 %	Tidligere biologisk svikt	NA	NA	14 %	47 %	Uten tidligere biologisk svikt	NA	NA	29 %	54 %	<i>Endoskopisk respons** ved uke 12</i>	4 %	35 %	13 %	46 %	Tidligere biologisk svikt	NA	NA	9 %	38 %	Uten tidligere biologisk svikt	NA	NA	16 %	52 %
	CD-1		CD-2																																					
	Placebo (n=171)	Upadacitinib 45 mg (n=324)	Placebo (n=176)	Upadacitinib 45 mg (n=350)																																				
<i>Klinisk remisjon* ved uke 12</i>	14 %	40 %	22 %	51 %																																				
Tidligere biologisk svikt	NA	NA	14 %	47 %																																				
Uten tidligere biologisk svikt	NA	NA	29 %	54 %																																				
<i>Endoskopisk respons** ved uke 12</i>	4 %	35 %	13 %	46 %																																				
Tidligere biologisk svikt	NA	NA	9 %	38 %																																				
Uten tidligere biologisk svikt	NA	NA	16 %	52 %																																				

	<p>Pasientene ble re-randomisert (1:1:1) til å motta upadacitinib 15 mg, 30 mg eller placebo én gang daglig i opptil 52 uker.</p> <p>Resultatet for det primære endepunktet for CD-3 er vist i tabellen under.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">CD-3</th> </tr> <tr> <th>Placebo (n=165)</th> <th>Upadacitinib 15 mg (n=169)</th> <th>Upadacitinib 30 mg (n=168)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Klinisk remisjon* ved uke 52</i></td> <td>14 %</td> <td>36 %</td> <td>46 %</td> </tr> <tr> <td>Tidligere biologisk svikt</td> <td>9 %</td> <td>32 %</td> <td>43 %</td> </tr> <tr> <td>Uten tidligere biologisk svikt</td> <td>33 %</td> <td>44 %</td> <td>59 %</td> </tr> <tr> <td><i>Endoskopisk respons** ved uke 52</i></td> <td>7 %</td> <td>28 %</td> <td>40 %</td> </tr> <tr> <td>Tidligere biologisk svikt</td> <td>4 %</td> <td>23 %</td> <td>39 %</td> </tr> <tr> <td>Uten tidligere biologisk svikt</td> <td>18 %</td> <td>40 %</td> <td>44 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Gjennomsnittlig daglig SF \leq 2,8 og APS \leq 1,0 og ingen av dem større enn baseline. ** Reduksjon i SES-CD > 50 % fra baseline i induksjonsstudien (eller for pasienter med SES-CD på 4 ved baseline i induksjonsstudien, minst 2-poengs reduksjon fra baseline i induksjonsstudien)</p> <p>Pasienter som ikke hadde klinisk respons iht. SF/APS på induksjon med upadacitinib i uke 12 i CD-1 og CD-2 (122 pasienter) fikk upadacitinib 30 mg én gang daglig i ytterligere 12 uker. Av disse pasientene oppnådde 53 % klinisk respons ved uke 24. Av pasientene som responderte i den forlengede behandlingsperioden og fortsatte å få vedlikeholdsbehandling med upadacitinib 30 mg, oppnådde 25 % klinisk remisjon og 22 % oppnådde endoskopisk respons ved uke 52.</p> <p>EMA vurderer at de undersøkte utfallsmålene i studiene viser at upadacitinib har bedre effekt enn placebo til å indusere remisjon innen 12 uker. Resultatene var statistisk signifikante og klinisk relevante for voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom.</p>				CD-3			Placebo (n=165)	Upadacitinib 15 mg (n=169)	Upadacitinib 30 mg (n=168)	<i>Klinisk remisjon* ved uke 52</i>	14 %	36 %	46 %	Tidligere biologisk svikt	9 %	32 %	43 %	Uten tidligere biologisk svikt	33 %	44 %	59 %	<i>Endoskopisk respons** ved uke 52</i>	7 %	28 %	40 %	Tidligere biologisk svikt	4 %	23 %	39 %	Uten tidligere biologisk svikt	18 %	40 %	44 %
	CD-3																																	
	Placebo (n=165)	Upadacitinib 15 mg (n=169)	Upadacitinib 30 mg (n=168)																															
<i>Klinisk remisjon* ved uke 52</i>	14 %	36 %	46 %																															
Tidligere biologisk svikt	9 %	32 %	43 %																															
Uten tidligere biologisk svikt	33 %	44 %	59 %																															
<i>Endoskopisk respons** ved uke 52</i>	7 %	28 %	40 %																															
Tidligere biologisk svikt	4 %	23 %	39 %																															
Uten tidligere biologisk svikt	18 %	40 %	44 %																															
Bivirkninger	<p>Sikkerhetsprofilen observert hos pasienter med Crohns sykdom var generelt konsistent med den som ble observert hos pasienter med ulcerøs kolitt. Det er utarbeidet et «kjære helsepersonell»-brev for alle JAK-hemmer, med oppdaterte anbefalinger på grunn av alvorlige bivirkninger.</p>																																	
Dagens behandling	<p>Sykehusinnkjøp HF har avtaler på legemidler til behandling av Crohns sykdom i legemiddelanbudene 2206a og 2206b TNF BIO:</p> <ul style="list-style-type: none"> – TNF-α hemmere: adalimumab og infliksimab. – IL-hemmer: ustekinumab (IL-12 og IL-23) (ID2016_065). – VDZ: Entyvio (vedolizumab) (tarmselektivt immunsuppressivt biologisk legemiddel) (ID2014_037). 																																	
Kostnader	<p>En oppsummering av behandlingkostnader ved bruk av upadacitinib til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p>																																	

Kilder[Preparatomtale Rinvog](#)[EMA – EPAR – Assessment report Rinvog](#)**Anbefaling til Bestillerforum**

Legemiddelverket anser at en grundigere utredning av metoden ikke vil opplyse saken ytterligere. I lys av dagens situasjon med mange saker i kø og beslutningen fra Bestillerforum i sak 126-22, anbefaler Legemiddelverket at oppdraget gitt Legemiddelverket i ID2022_136, kvitteres ut med dette notatet.

Statens legemiddelverk, 15-05-2023

Anette Grøvan

Enhetsleder