

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_080 Upadacitinib (Rinvoq) til
behandling av aktiv psoriasisartritt
hos voksne pasienter som har
respondert utilstrekkelig på eller er
intolerante overfor ett eller flere
DMARDs

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

28-04-2021

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 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 Rinvoq (upadacitinib). Legemiddelverket har *oppsummert* (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av Rinvoq i henhold til ID2020_080: Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs, og godkjent preparatomtale. Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AbbVie.

Bakgrunn

Denne rapporten omhandler Rinvoq til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA). Den generelle kliniske effekten av Rinvoq ved behandling av PsA er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Rinvoq er en JAK-hemmer og et nytt alternativ til behandlingen av PsA som vil øke utvalget av de pasientadministrerte biologiske legemidlene. Rinvoq er tabletter som tas én gang daglig. Det antas likevel at Rinvoq ikke vil utvide bruken av biologiske legemidler ved PsA i vesentlig grad, men hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for biologiske legemidler.

Behandling av psoriasisartritt i norsk klinisk praksis

NSAIDs og glukokortikoider utgjør basisbehandlingen i den symptommodifiserende lindringen. Konvensjonell syntetisk sykdomsmodifiserende behandling (csDMARDs), som salazopyrin og metotreksat, startes dersom NSAIDs ikke gir sykdomskontroll. Biologiske sykdomsmodifiserende behandling (bDMARDs), TNF-hemmere og interleukinhemmere, anbefales dersom csDMARDs ikke gir ønsket effekt. Biologiske og målrettede syntetiske DMARDs vurderes ut ifra effekt og bivirkningsprofil som faglig likeverdige. Det foreligger et LIS-anbud på biologiske DMARDs til behandling av PsA, og Rinvoq vil kunne inngå i dette anbudet.

Effektdokumentasjon

Effekten av Rinvoq hos pasienter med alvorlig PsA er dokumentert gjennom to fase III-studier, hvor Rinvoq ble sammenlignet mot placebo og adalimumab. I følge EMA viste Rinvoq bedre effekt enn placebo og ikke dårligere effekt (non-inferiority) sammenlignet med adalimumab, som er dagens førstevalg i LIS TNF/BIO-anbudet.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av Rinvoq. Legemiddelverket har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

LIS-anbud

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

INNHALDSFORTEGNELSE

| | |
|--|-----------|
| FORORD..... | 2 |
| OPPSUMMERING | 3 |
| INNHALDSFORTEGNELSE | 4 |
| LOGG | 5 |
| ORDLISTE | 6 |
| 1 BAKGRUNN..... | 7 |
| 1.1 PROBLEMSTILLING | 7 |
| 1.2 PSORIASISARTRITT (PSA) | 7 |
| 1.2.1 Pasientgrunnlag..... | 7 |
| 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP..... | 8 |
| 1.4 BEHANDLING AV PSORIASISARTRITT..... | 8 |
| 1.4.1 Behandling med upadacitinib | 8 |
| 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis | 9 |
| 1.4.3 Plassering av upadacitinib i behandlingstilbudet | 10 |
| 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON | 11 |
| 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER | 11 |
| REFERANSER..... | 20 |
| VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT..... | 21 |

LOGG

| | |
|--|---|
| Bestillings-ID: | ID2020_080 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs. |
| Ordlyd i bestilling: | En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) |
| Forslagstiller: | Statens legemiddelverk |
| Legemiddelfirma: | AbbVie |
| Preparat: | Rinvoq |
| Virkestoff: | upadacitinib |
| Indikasjon: | 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. |
| ATC-nr: | L04AA44 |
| Prosess | |
| Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen | 22-01-2021 |
| Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket | 26-10-2020 |
| Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket | 22-12-2020 |
| LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket. | 10-02-2021 |
| Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon | - |
| Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket | - |
| Rapport ferdigstilt: | 28-04-2021 |
| Saksbehandlingstid: | 127 dager |
| Saksutredere: | Solveig Bryn |

ORDLISTE

| | |
|----------|---|
| ACR | American College of Rheumatology |
| bDMARDs | Biologiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler |
| csDMARDs | Konvensjonelle syntetiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler |
| DMARDs | Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler |
| EMA | Den europeiske legemiddelmyndigheten |
| EPAR | European public assessment report |
| FACIT-F | Functional Assessment of Chronic Illness Therapy– Fatigue |
| HAQ-DI | Health Assessment Questionnaire – Disability Index |
| JAK | Janus-kinase |
| LDI | Leeds Dactylitis Index |
| LIS | Sykehusinnkjøp HF – divisjon for legemidler |
| MDA | Minimal Disease Activity |
| NRS | Numeric Rating Scale |
| NSAIDs | Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler |
| PASI | Psoriasis Area Severity Index |
| PCS | Physical Component Summary |
| PsA | Psoriasisartritt |
| SAPS | Self-Assessment of Psoriasis Symptoms |
| SF-36 | 36-Item Short Form Health Survey |
| SHS | Sharp/van der Heijde Score |
| SiGA 0/1 | Static Investigator Global Assessment of Psoriasis of 0 or 1 and at least 2-point improvement from baseline |
| SJC | Swollen joint count |
| TJC | Tender joint count |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| tsDMARDs | Målrettede (targeted) syntetiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler |

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Denne forenklete metodevurderingen omhandler upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* av effekt og sikkerhet ved bruk av upadacitinib sammenlignet med placebo og adalimumab i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum ([ID2020 080](#)). En vurdering av nytte/risiko-forholdet er gjort av EMA ved utstedelse av markedsføringstillatelse.

Upadacitinib fikk opprinnelig markedsføringstillatelse for behandling av aktiv revmatoid artritt desember 2019. Denne vurderingen omfatter følgende indikasjonsutvidelse: *Rinvoq 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 (desember 2020) (1).*

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av upadacitinib til behandling av PsA vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp.

1.2 PSORIASISARTRITT (PSA)

Psoriasisartritt (PsA) er en autoimmun, inflammatorisk leddsykdom som ofte forekommer hos pasienter med psoriasis. Sykdommen er karakterisert ved smerter, hevelse og nedsatt bevegelighet i angrepne ledd og senefester. Leddbetennelsen er ofte asymmetrisk i motsetning til ved revmatoid artritt. Diagnosen stilles ved typiske kliniske funn av artritt, daktylitt, entesitt eller spondyloartritt hos pasienter med psoriasis der differensialdiagnoser er vurdert. Siden leddsykdommen debuterer før hudsykdommen hos noen av pasientene (15-20 %), bør diagnosen også vurderes ved inflammatorisk leddsykdom med kjente karakteristika som oppstår ved PsA selv om pasienten ikke har kjent psoriasis (2). CASPAR (classification criteria for psoriatic arthritis)-kriteriene kan brukes veiledende ved diagnostikk (3, 4).

PsA kan være mild og gi kun moderate plager, men hos noen utvikler tilstanden seg til en alvorlig leddgikt med betydelig innvirkning på livskvalitet (5).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Prevalensen av PsA i Norge er på omtrent 0,1-0,2 % (6), dette utgjør om lag 5 000 – 10 000 pasienter. Sykdommen starter oftest i alderen mellom 30 og 50 år og er like vanlig hos kvinner som hos menn (5). I følge tall hentet fra Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt) brukte ca. 43 % av pasienter med PsA et biologisk legemiddel i 2019 (6). AbbVie anslår at 250 til 1 250 pasienter med PsA er forventet å bruke upadacitinib de fem neste årene. Legemiddelverket har ikke validert AbbVies estimer på pasientantall, men synes det er rimelig å anta at upadacitinib ikke vil utvide bruken av biologiske

legemidler ved PsA i vesentlig grad, og hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for biologiske legemidler.

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 AbbVie dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

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

1.4 BEHANDLING AV PSORIASISARTRITT

1.4.1 Behandling med upadacitinib

Indikasjoner:

Psoriasisartritt: Upadacitinib er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs. Upadacitinib kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

Revmatoid artritt: Upadacitinib 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). Upadacitinib kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

Ankyloserende spondylitt: Upadacitinib er indisert til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.

Virkningsmekanisme

Upadacitinib er en selektiv og reversibel hemmer av Januskinase 1 (JAK1). I humane cellulære assay hemmer upadacitinib fortrinnsvis signalveien for JAK1 eller JAK1/3 med funksjonell selektivitet over cytokinreseptorer som har signalvei via par av JAK2. Denne kinasen formidler signaler fra en rekke cytokiner og vekstfaktorer, og er derfor viktig blant annet i regulering av inflammasjon og immunrespons. En hemming av JAK bremser aktiveringen av intracellulære signalveier og reduserer inflammasjonsprosessen.

Dosering

Upadacitinib gis som tabletter. Anbefalt dose er 15 mg én gang daglig.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene fra studier på upadacitinib er øvre luftveisinfeksjoner, bronkitt, kvalme, økt kreatinfosfokinase i blod og hoste. De mest vanlige alvorlige bivirkningene er alvorlige infeksjoner, hvor de hyppigste rapporterte alvorlige infeksjonene inkluderer lungebetennelse og cellulitt.

Sikkerhetsprofilen som er observert hos pasienter med PsA samsvarer med sikkerhetsprofilen observert hos pasienter med revmatoid artritt.

For utfyllende informasjon om upadacitinib henvises det til godkjent preparatomtale for Rinvoq (7).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Formålet med behandling av PsA er å lindre symptomene og dempe/bremse sykdomsaktiviteten.

Behandlingen tilpasses individuelt, hvor det tas hensyn til både psoriasissykdommen og leddlidelsen.

Symptomlindrende behandling består i hovedsak av smertestillende behandling i form av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og generelle analgetika, samt behandling med kortikosteroider.

Den sykdomsmodifiserende behandlingen (disease modifying antirheumatic drugs = DMARDs) kan deles inn i tre grupper (2):

1. Konvensjonelle syntetiske (csDMARDs), hvorav metotreksat anses å være førstevalg ved samtidig psoriasis hudsykdom.
2. Biologiske (bDMARDs) vurderes dersom csDMARDs ikke har gitt ønsket respons. Godkjente medikamenter til bruk i Norge er TNF-hemmere (adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept og infliximab) og interleukinhemmere (ustekinumab, sekukinumab og ilksekizumab)
3. Målrettede syntetiske (tsDMARDs) sidestilles med bDMARDs. Godkjent medikament til bruk i Norge ved PsA er blant annet JAK-hemmeren tofacitinib, men denne er ikke inkludert i dagens anbudsavtale for gruppen TNFBIO i regi av Sykehusinnkjøp, avdeling legemidler (LIS) (Tabell 1).

Legemidlene gjengitt ovenfor har ulike virkningsmekanismer og administrasjonsform (subkutan/infusjon vs. peroral administrasjon). De forskjellige bDMARDs er vurdert å ha tilsvarende effekt og bivirkningsprofil ved behandling av PsA (6), og på bakgrunn av dette har Sykehusinnkjøp opprettet en LIS-anbudsavtale for behandling av PsA. Valg av substans og preparat følger LIS-TNFBIO spesialistgruppens anbefalinger presentert i Tabell 1.

Tabell 1: TNF BIO LIS spesialistgruppens anbefalinger for psoriasisartritt per 1. februar 2020 for Helse Nord RHF og Helse Sør-Øst RHF (8) til venstre og for Helse Midt-Norge RHF og Helse Vest RHF til høyre (9).

| 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. | Infusjon | 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. Eller 25 mg to ganger pr uke | S.c. | Infliximab Flixabi | 5 mg/kg. Induksjon uke 0, 2 og 6, deretter hver 8. uke. | Infusjon |
| 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. | 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 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. | 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. |
| 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 upadacitinib i behandlingstilbudet

Upadacitinib er et nytt behandlingsprinsipp (JAK-hemmer) i behandlingen av PsA og vil supplere de andre pasientadministrerte biologiske legemidlene. Det antas likevel at upadacitinib ikke vil utvide bruken av biologiske legemidler ved PsA i vesentlig grad. Basert på indikasjon, virkningsmekanisme og gjeldende behandlingsanbefalinger vil upadacitinib kunne gå inn i 2006b-anbudet. EMA har i sin vurdering for utstedelse av markedsføringstillatelse slått fast at upadacitinib ikke er dårligere (non-inferiority) enn dagens førstevalg i norsk klinisk praksis (adalimumab); se kapittel 2 for oppsummering av resultater og konklusjoner.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

To pivotale randomiserte fase III studier, M14-572 (SELECT-PsA 1) (10) og M15-554 (SELECT-PsA 2) (11), lå til grunn for den Europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) sin utstedelse av markedsføringstillatelse for upadacitinib ved PsA (1). Begge inkluderte pasienter som tidligere har feilet på behandling med ikke-biologiske eller biologiske DMARDs. AbbVie har følgelig identifisert begge studiene som relevante for denne metodevurderingen. Siden SELECT-PsA 1 har adalimumab som kontrollarm, kommer Legemiddelverket hovedsakelig til å presentere denne studien da den anses å være mest relevant å se til. SELECT-PsA 2 har kun placebo som kontrollarm, men populasjonen representerer den som mest sannsynlig vil få upadacitinib i norsk klinisk praksis (inadekvat respons på minst ett bDMARD). Det henvises til publiserte studieresultater for ytterligere informasjon om SELECT-PsA studiene.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

AbbVie har identifisert følgende studie som relevante for denne forenklede metodevurderingen:

Tabell 2: Oversikt over innsendt studier

| Studie | Populasjon | Intervensjon | Kontrollarm | Primær-utfallsmål |
|---|---|---|---|--|
| SELECT-PsA 1 M15-572 NCT03104400 , Fase III studie | Voksne pasienter med aktiv PsA som har hatt inadekvat respons på minst ett syntetisk DMARD brukt i minst 3 mnd (N=1705) | 15 mg eller 30 mg upadacitinib peroralt en gang daglig i 12 uker. | a. 40 mg adalimumab subkutant annenhver uker. b. Placebo | Andel pasienter som oppnår respons på American College of Rheumatology 20 % forbedring (ACR 20) etter 12 uker. |
| NCT03104374 M15-554 SELECT-PsA 2 Fase III | Voksne pasienter med aktiv PsA som har hatt inadekvat respons på minst ett biologisk DMARD brukt i minst 3 mnd. (N = 649) | Upadacitinib 15 mg eller 30 mg peroralt en gang daglig i 12 uker | Placebotablett en gang daglig i 12 uker | Andel pasienter som oppnår respons på ACR 20, definert som minst 20% reduksjon i forhold til ved studiestart på sykdomsaktivitet |

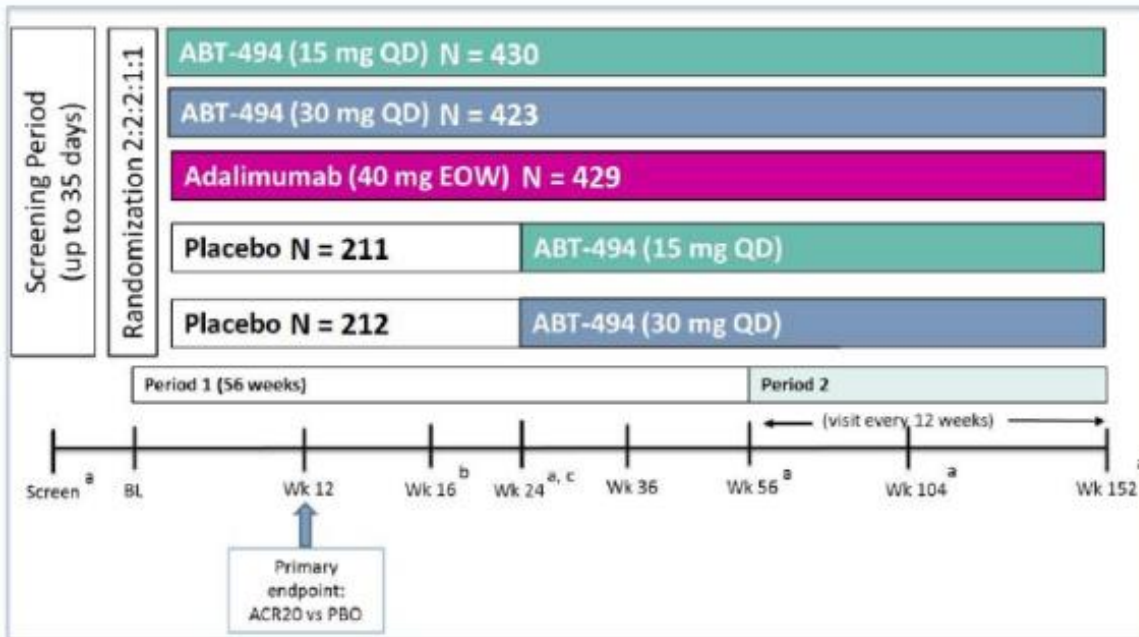
Studier som pågår

De ovenfor nevnte studiene for upadacitinib er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt. Langtidsdata foreligger ikke ennå, men det er forventet total behandlingsvarighet av upadacitinib på om lag 3 år for SELECT-PsA 2 og 5 år for SELECT-PsA 1. AbbVie oppgir at det per desember 2020 ikke var andre pågående studier for upadacitinib ved PsA.

Innsendt klinisk dokumentasjon

SELECT-PsA 1 var en randomisert, dobbeltblindet direkte sammenlignende studie hvor upadacitinib ble sammenlignet mot placebo og en aktiv komparator (adalimumab). Studien bestod av en 24-ukers dobbeltblindet behandlingsperiode, etterfulgt av en lengre oppfølgingsperiode (56 uker ved andre data cut-off). Pasienter med PsA som tidligere hadde feilet ≥ 1 ikke-biologisk DMARD ble inkludert og randomisert 2:2:2:1:1 til å få upadacitinib 15 mg eller 30 mg daglig, placebo eller adalimumab 40 mg

annenhver uke. Se Figur 1 for illustrasjon av studiedesignet til SELECT-PsA 1. Etter uke 24 byttet pasientene i placeboarmen over til upadacitinib 15 mg eller upadacitinib 30 mg, mens pasientene som startet på upadacitinib eller adalimumab fortsatte på tildelt behandling.



ABT-494 = upadacitinib; ACR20 = American College of Rheumatology 20% response; BL = baseline; PBO = placebo; QD = once daily; Wk = week

- All subjects will receive x-rays of hands and feet at screening, Wk 24, Wk 56, Wk 104, and Wk 152/PD.
- At Week 16, rescue therapy will be offered to subjects classified as non-responders (defined as not achieving at least 20% improvement in either or both tender joint count (TJC) and swollen joint count (SJC) at both Week 12 and Week 16) as described in [Protocol Section 5.2.3.4](#).
- At Week 24, all placebo subjects will switch to upadacitinib 15 mg QD or 30 mg QD (1:1 ratio) regardless of response.

Note: Sample sizes represent actual number of subjects randomized to each treatment sequence.

Figur 1: Studiedesign SELECT-PsA 1, hentet fra (1).

Formålet med SELECT-PsA 1 var å undersøke non-inferioritet eller superioritet (vs. adalimumab) og superioritet (vs. placebo) mellom behandlingsarmene. Se Tabell 3 for oversikt over studiens relevante inklusjonskriterier, behandlingsarmer og utfallsmål.

Tabell 3: Oversikt SELECT-PsA 1

| | |
|--------------------------------|---|
| Design | Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, aktivkontrollert fase 3 studie. |
| Inklusjonskriterier | <ul style="list-style-type: none"> - Pasienter over 18 år med aktiv PsA - Oppfylt CASPAR kriteriet: ≥ 3 hovne ledd og ≥ 3 ømme ledd ved screening og baseline - Diagnose eller tidligere diagnose av plakkpsoriasis - DMARD-IR (manglende effekt etter en periode på minst 12 uker på minst en ikke-biologisk DMARD) eller intolerant eller kontraindisert til DMARDs - Enten ≥ 1 erosjon på røntgen eller hs-CRP >ULN ved screening - bDMARD-naïve |
| Intervensjon | Upadacitinib 15 mg daglig (n = 430) Upadacitinib 30 mg daglig (n = 423) |
| Komparator | Adalimumab 40 mg annenhver uke (n = 429) Placebo (n = 423) etterfulgt av upadacitinib 15 mg (n = 221) eller upadacitinib 30 mg (n = 212) i åpen studiefase |
| Primært utfallsmål | ARC20 respons ved uke 12. Definert som minst 20 % forbedring (sammenlignet med baseline) i ømme og hovne ledd og minst 20 % forbedring i tre av fem av de følgende kriteriene: pasientenes globale vurdering av smerte, pasientenes globale vurdering av sykdomsaktivitet, legens globale vurdering av sykdomsaktivitet, pasientenes vurdering av fysisk funksjon og hsCRP. |
| Sekundære utfallsmål (rangert) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Δ i HAQ-DI ved uke 12 2. sIGA 0/1 ved uke 16 3. PASI 75 respons ved uke 16 4. Δ SHS ved uke 24 5. MDA ved uke 24 6. Oppløsning av entesitt (LEI=0) ved uke 24 7. ACR20 (noninferiority vs. adalimumab) ved uke 12 8. Δ i SF-36 PCS ved uke 12 9. Δ i FACIT-F ved uke 12 10. ACR20 (superiority vs. adalimumab) ved uke 12 11. Oppløsning av daktylitt (LDI=0) ved uke 24 12. Δ i pasientenes egenvurdering av smerte NRS ved uke 24 (superiority vs. adalimumab) 13. Δ i HAQ-DI ved uke 12 (superiority vs. adalimumab) 14. Δ i SAPS ved uke 16 |

Forkortelser: ACR20: American College of Rheumatology 20%, FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, LDI: Leeds Dactylitis Index, MDA: Minimal Disease Activity, NRS: Numeric Rating Scale, PASI: Psoriasis Area Severity Index, PCS: Physical Component Summary, SAPS: Self-Assessment of Psoriasis Symptoms, SF-36: 36-Item Short Form Health Survey, SHS: Sharp/van der Heijde Score, sIGA 0/1: Static Investigator Global Assessment of Psoriasis of 0 or 1 and at least 2-point improvement from baseline, vs.: versus.

EMA konkluderte med at upadacitinib 30 mg hadde moderat effekt og redusert sikkerhet sammenlignet med upadacitinib 15 mg, derfor er anbefalt dosering med hensyn til nytte-risiko forholdet 15 mg (1). Videre vil resultatene vil derfor fokusere på denne behandlingsarmen.

Tabell 4 presenterer baseline pasientkarakteristika fra SELECT-PsA 1. Det fremkommer fra EMAs Assessment report (EPAR) (1) at det for hele studiepopulasjonen var en generelt god balanse for sykdomshistorie og baselinekarakteristika på tvers av behandlingsarmene. Gjennomsnittsalderen var 50,8 år og de hadde vært diagnostisert med PsA i gjennomsnittlig 6,1 år samt opplevd PSA symptomer i gjennomsnittlige 9,2 år. Det var noen flere kvinner (53,2 %) enn menn (46,8 %).

Tabell 4: Baseline pasientkarakteristika fra SELECT-PsA 1, sendt inn av AbbVie.

| Key Demographic and Baseline Characteristics Mean (SD) or n (%) | PLACEBO (N=423) | ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=429) | UPADACITINIB 15 MG QD (N=429) |
|---|-----------------|------------------------------|-------------------------------|
| Female | 211 (49.9%) | 222 (51.7%) | 238 (55.5%) |
| Age (years) | 50.4 (12.2) | 51.4 (12.0) | 51.6 (12.2) |
| Duration of PsA diagnosis, years | 6.2 (7.0) | 5.9 (7.1) | 6.2 (7.4) |
| TJC68 | 20.0 (14.3) | 20.1 (13.8) | 20.4 (14.7) |
| SJC66 | 11.0 (8.6) | 11.6 (8.8) | 11.6 (9.3) |
| HAQ-DI | 1.12 (0.6) | 1.12 (0.6) | 1.15 (0.7) |
| ≥3% BSA-Ps | 211 (49.9%) | 211 (49.2%) | 214 (49.9%) |
| LEI > 0 | 241 (57.0%) | 265 (61.8%) | 270 (62.9%) |
| LEI ^a | 2.7 (1.5) | 2.5 (1.4) | 2.6 (1.6) |
| LDI > 0 | 126 (29.8%) | 127 (29.6%) | 136 (31.7%) |
| LDI ^b | 87.7 (114.8) | 99.0 (163.1) | 89.0 (106.5) |
| Number of prior DMARDs used | | | |
| 0 | 0 | 2 (0.5) | 1 (0.2) |
| 1 | 274 (64.8%) | 286 (66.7%) | 274 (63.9%) |
| 2 | 105 (24.8%) | 112 (26.1%) | 112 (26.1%) |
| ≥3 | 44 (10.4%) | 29 (6.8%) | 42 (9.8%) |

Source: AbbVie 2020; ^aLeeds Enthesitis Index (LEI)>0; ^bLeeds Dactylitis Index (LDI)>0.

Resultater

SELECT-PsA 1

Av de totalt 1 705 pasientene som ble inkludert og randomisert, fortsatte hhv 1 626 (95,4 %) og 1 548 (90,8 %) pasienter behandlingen ved uke 12 (primærendepunkt) og ved uke 24. De vanligste grunnene for å avslutte behandlingen var pasientenes tilbaketrekking av samtykke fra studien og bivirkninger i alle behandlingsarmene.

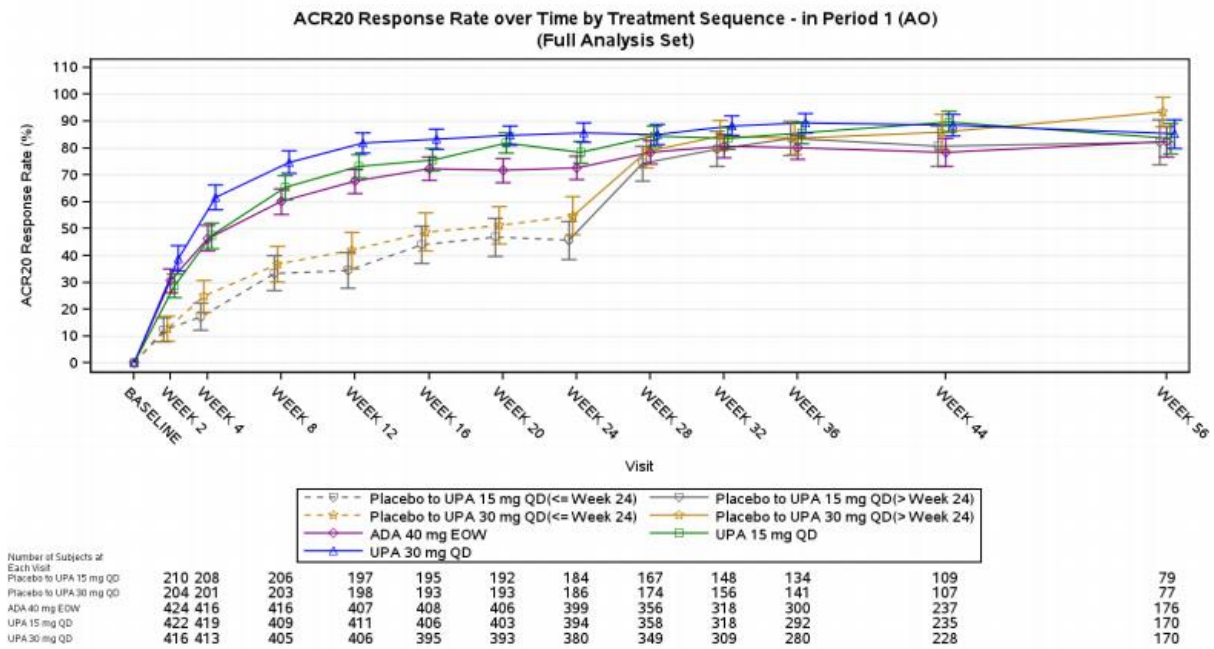
For primærendepunktet, andelen pasienter som oppnådde ACR20 respons ved uke 12, var det 70,6 % respondere i upadacitinib 15 mg-armen, 65,0 % respondere i adalimumab-armen og 36,2 % respondere i placebo-armen. En statistisk signifikant høyere andel pasienter som ble behandlet med upadacitinib 15 mg oppnådde ACR20-respons sammenlignet med placebo ved uke 12. Forskjellene i respons vedvarte også ved uke 24 (Figur 2). Pasientene som gikk over fra placebo til upadacitinib, fikk

tilsvarende respons som pasientene som initielt startet på behandling med upadacitinib. Sammenlignet med adalimumab oppnådde upadacitinib 15 mg ikke-underlegenhet (non-inferiority) hos andelen av pasienter som oppnådde ACR20-respons ved uke 12 ifølge EPAR (1). Upadacitinib 15 mg oppnådde imidlertid ikke overlegenhet (superiority) overfor adalimumab med de hierarkiske statistiske testene. For enkelte individuelle sekundærendepunkter var det likevel statistisk signifikante forskjeller (se Tabell 5).

Tabell 5: Resultater fra SELECT-PsA 1, sendt inn av AbbVie.

| Ranked endpoints | Endpoint | Placebo (N=423) | Adalimumab 40 mg EOW (N=429) | Upadacitinib 15 mg QD (N=429) |
|----------------------|--|-----------------|------------------------------|-------------------------------|
| Primary | ACR20 (Week 12) | 36.2% | 65.0% | 70.6% (p<0.0001) † |
| Ranked Key Secondary | 1 HAQ-DI (Week 12) | -0.14 | -0.34 | -0.42 (p<0.0001) † |
| | 2 sIGA (Week 16) ^b | 10.9% | 38.5% | 41.9% (p<0.0001) † |
| | 3 PASI 75 (Week 16) ^c | 21.3% | 53.1% | 62.6% (p<0.0001) † |
| | 4 SHS (Week 24) | 0.25 | 0.01 | -0.04 (p=0.0002) † |
| | 5 MDA (Week 24) | 12.3% | 33.3% | 36.6% (p<0.0001) † |
| | 6 Enthesitis Resolution LEI = 0 (Week 24) ^d | 32.4% | 47.2% | 53.7% (p<0.0001) † |
| | 7 ACR20 NI versus ADA (Week 12) ^e | 36.2% | 65.0% | 70.6% (p<0.0001) † |
| | 8 SF-36 PCS (Week 12) | 3.2 | 6.8 | 7.86 (p<0.0001) † |
| | 9 FACIT-F (Week 12) | 2.8 | 5.7 | 6.3 (p<0.0001) † |
| | 10 ACR20 Sup. versus ADA (Week 12) ^f | 36.2% | 65.0% | 70.6% (p=0.0815) |
| | 11 Dactylitis resolution (Week 24) ^g | 39.7% | 74.0% | 76.5% (p<0.0001) |
| | 12 Pain Sup. versus ADA (Week 12) ^f | -0.9 | -2.3 | -2.3 (p=0.8970) |
| | 13 HAQ-DI Sup. versus ADA (Week 12) ^f | -0.14 | -0.34 | -0.42 (0.0162) |
| | 14 SAPS (Week 16) | -8.2 | -22.7 | -25.3 (p<0.0001) |
| Other Key Secondary | ACR50 (Week 12) | 13.2% | 37.5% | 37.5% (p<0.0001) |
| | ACR70 (Week 12) | 2.4% | 13.8% | 15.6% (p<0.0001) † |
| | ACR20 (Week 2) | 12.1% | 30.3% | 28.2% (p<0.0001) † |

Note: The nominal p-values are provided in parentheses. *, Achieved statistical significance using graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate at 2-sided 0.0499 level. Note that 0.0001 was spent at the interim futility analysis; †Multiplicity controlled endpoints that were met. ^a, Results for binary endpoints are based on NRI analysis. Results for MDA and enthesitis resolution at week 24 are based on non-responder imputation with additional rescue handling, where subjects rescued at week 16 are imputed as non-responders. Results for dactylitis resolution at Week 24 is based on NRI with additional rescue handling, where subjects rescued at week 16 are imputed as non-responders. Results for continuous endpoints are based on MMRM model with fixed effects of treatment, visit, treatment-by-visit interaction, the stratification factor of current DMARD use (yes/no) and baseline measurement. ^b, Summarized for subjects with baseline sIGA ≥ 2; N(PBO) = 313, N(ADA) = 330, N(UPA₁₅) = 322, N(UPA₃₀) = 324. ^c, Summarized for subjects with baseline BSA affected by psoriasis ≥ 3%; N(PBO) = 211, N(ADA) = 211, N(UPA₁₅) = 214, N(UPA₃₀) = 210. ^d, Summarized for subjects with baseline LEI >0; N(PBO) = 241, N(ADA) = 265, N(UPA₁₅) = 270, N(UPA₃₀) = 267. ^eNon-inferiority test of upadacitinib versus adalimumab, preserving 50% of adalimumab effect. ^f, Superiority test of upadacitinib versus adalimumab. ^g, Summarized for subjects with baseline LDI >0; N(pbo) = 126, N(ADA) = 127, N(UPA₁₅) = 136, N(UPA₃₀) = 127.



Figur 2: ACR respons fra baseline til uke 56 for de ulike behandlingsarmene fra SELECT-Psa 1. Hentet fra (1).

SELECT-Psa 2

I SELECT-Psa 2 ble superioritet for upadacitinib versus placebo undersøkt. Upadacitinib viste signifikant bedre effekt enn placebo for primærendepunktet ACR20 ved uke 12, hvorav andelen pasienter som respondert var 56,9 % versus 24,1 % responderte i hhv upadacitinib- og placeboarmen. For sekundærendepunktene demonstrerte upadacitinib også statistiske signifikante forskjeller, se Tabell 6.

Tabell 6: Resultater fra SELECT-Psa 2, sendt inn av AbbVie.

| Ranked endpoints | | Endpoint | Placebo (N=212) | Upadacitinib 15 mg QD (N=211) |
|----------------------|---|-----------------|-----------------|-------------------------------|
| Primary | | ACR20 Week 12 | 24.1% | 56.9% |
| Ranked Key Secondary | 1 | HAQ-DI Week 12 | -0.10 | -0.30 |
| | 2 | sIGA Week 16 | 9.2% | 36.8% |
| | 3 | PASI 75 Week 16 | 16.0% | 52.3% |

| | | | | |
|--|---|-----------------|------|-------|
| | 4 | SF-36 Week 12 | 1.62 | 5.15 |
| | 5 | FACIT-F Week 12 | 1.3 | 5.0 |
| | 6 | MDA Week24 | 2.8% | 25.1% |
| | 7 | SAPS Week 16 | -1.5 | -24.4 |

Source: AbbVie et al. 2019; *All endpoints listed were multiplicity adjusted and significant compared to placebo ($p < 0.0001$)

Bivirkninger

Sikkerhetsprofilen som ble observert hos pasienter med aktiv psoriasisartritt behandlet med upadacitinib 15 mg, var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert hos pasienter med revmatoid artritt (7). Det ble observert en høyere forekomst av akne og bronkitt hos pasienter behandlet med upadacitinib 15 mg (hhv. 1,3 % og 3,9 %) sammenlignet med placebo (hhv. 0,3 % og 2,7 %). Det ble observert en høyere forekomst av alvorlige infeksjoner (hhv. 2,6 hendelser per 100 pasientår og 1,3 hendelser per 100 pasientår) og stigning i levertransaminaser (ALAT-stigning grad 3 og høyere forekomst, hhv. 1,4 % og 0,4 %) hos pasienter behandlet med upadacitinib i kombinasjon med metotreksatbehandling sammenlignet med pasienter som fikk monoterapi (7). Forekomsten av alvorlige infeksjoner var høyere hos pasienter i alderen ≥ 65 år, men data er begrenset.

Tabell 7 presenterer bivirkninger fra SELECT-PsA 1. Frekvensen av bivirkninger hos pasienter som mottok upadacitinib 15 mg var stort sett på likt nivå som pasienter som mottok placebo og adalimumab 40 mg. Det var imidlertid observert høyere forekomst av kreatinfosfokinase (CPK) og leversykdom hos de som mottok upadacitinib i forhold til placebo.

EMA vurderer at frekvensen av bivirkninger hos de som mottok adalimumab 40 mg var sammenlignbar til upadacitinib 15 mg i både korttids- og langtidsanalysene. De trekker imidlertid frem at risikoen for herpes zoster (helvetesild) er høyere for upadacitinib enn med adalimumab, i tillegg viste langtidsanalyser av SELECT-PsA 1 høyere forekomst av lymfopeni (1).

Tabell 7: Mest vanlig rapporterte bivirkninger fra SELECT-PsA 1, sendt inn av AbbVie.

| Subjects with: | Placebo (N=423) | | Adalimumab 40mg EOW (N=429) | | Upadacitinib 15 mg QD (N=429) | |
|---|-----------------|--------|-----------------------------|--------|-------------------------------|--------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Any Adverse Event (AE) | 252 | (59.6) | 278 | (64.8) | 287 | (66.9) |
| Any Serious AE | 13 | (3.1) | 16 | (3.7) | 14 | (3.3) |
| Any AE Leading to Discontinuation of Study Drug | 13 | (3.1) | 22 | (5.1) | 13 | (3.0) |
| Any Severe AE | 16 | (3.8) | 27 | (6.3) | 21 | (4.9) |
| Any AE With Reasonable Possibility of Being Related to Study Drug | 120 | (28.4) | 167 | (38.9) | 157 | (36.6) |
| Deaths | 1 | (0.2) | 0 | | 0 | |
| Occurring ≤30 days (for ADA 70 days) after last dose) | 1 | (0.2) | 0 | | 0 | |
| Occurring >30 days (for ADA 70 days) after last dose) | 0 | | 0 | | 0 | |
| Any Infection | 140 | (31.1) | 146 | (34.0) | 169 | (39.4) |
| Any Serious Infection | 4 | (0.9) | 3 | (0.7) | 5 | (1.2) |
| Any Opportunistic Infection excluding TB and herpes zoster | 0 | | 0 | | 1 | (0.2) |
| Any possible malignancy | 1 | (0.2) | 4 | (0.9) | 3 | (0.7) |
| Any Malignancy | 1 | (0.2) | 3 | (0.7) | 1 | (0.2) |
| Any Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) | 1 | (0.2) | 0 | | 0 | |
| Any malignancy other than NMSC | 0 | | 3 | (0.7) | 1 | (0.2) |
| Any Lymphoma | 0 | | 0 | | 0 | |
| Any Hepatic Disorder | 16 | (3.8) | 67 | (15.6) | 39 | (9.1) |
| Any Gastrointestinal Perforation | 0 | | 0 | | 0 | |
| Any Anemia | 4 | (0.9) | 1 | (0.2) | 3 | (0.7) |
| Any Neutropenia | 1 | (0.2) | 10 | (2.3) | 4 | (0.9) |
| Any Lymphopenia | 5 | (1.2) | 1 | (0.2) | 6 | (1.4) |
| Any herpes zoster | 3 | (0.7) | 0 | | 4 | (0.9) |
| Any Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation | 6 | (1.4) | 24 | (5.6) | 38 | (8.9) |
| Any Renal Dysfunction | 1 | (0.2) | 0 | | 0 | |
| Any active tuberculosis | 0 | | 0 | | 0 | |
| Any Adjudicated MACE* | 1 | (0.2) | 2 | (0.5) | 0 | |
| Any Adjudicated VTE ** | 1 | (0.2) | 2 | (0.5) | 0 | |

*,MACE, Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death (includes fatal acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke. **, Venous Thromboembolic Events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE).

Avsluttende merknader

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

Legemiddelverket har presentert EMAs vurderinger av effekt og sikkerhet for upadacitinib sammenlignet med placebo og aktiv komparator (adalimumab) samt relevante studier. Da dette er en forenklet metodevurdering viser Legemiddelverket til EMAs konklusjoner om at upadacitinib ikke har klart å vise mereffekt (superiority) over adalimumab, men er til gjengjeld heller ikke er dårligere enn (non-inferiority) dagens førstevalg i LIS TNF/BIO-anbudet.

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av virkestoff til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp.

Statens legemiddelverk, 28-04-2021

Einar Andreassen
enhetsleder

Solveig Bryn
saksbehandler

REFERANSER

1. European Medicines Agency. Assessment report. Rinvoq. Procedure No. EMEA/H/C/004760/II/0004 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0004-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
2. Norsk elektronisk legehåndbok. Psoriasisartritt 06.11.2020 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/artritter/psoriasisartritt/>].
3. Norsk revmatologisk forening. Nasjonal veileder i revmatologi: Psoriasisartritt (PsA) 26.11.2020 [Available from: <https://norskrevmatologi.no/index.php?action=showtopic&topic=MUdYyQ29>].
4. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73.
5. Norsk helseinformatikk. Psoriasisartritt 03.11.2020 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/hud/psoriasis/psoriasisgikt/>].
6. Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt). Årsrapport for 2019 med plan for forbedringstiltak 30.09.2020 [Available from: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2021-02/%C3%85rsrapport%202019%20Norartritt.pdf>].
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Rinvoq [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_no.pdf].
8. Sykehusinnkjøp. LIS-2006a og 2006b TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud 01.02.2020 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/TNF%20BIO%20anbefalinger%202020%20nord%20og%20s%c3%b8r-%c3%b8st.pdf>].
9. Sykehusinnkjøp. LIS-2006a og 2006b TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud. 01.02.2020 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/TNF%20BIO%20anbefalinger%202020%20Midt-Norge%20og%20vest.pdf>].
10. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1227-39.
11. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Van den Bosch F, Tsuji S, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis.* 2020.

VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT



AbbVie takker for godt samarbeid med Statens Legemiddelverk i forbindelse med metodevurderingen av Rinvoq (upadacitinib). Vi vil samtidig benytte anledningen til å kommentere selve metodevurderingsprosessen og rapporten av metodevurderingen.

Generelt ønsker AbbVie metodevurderinger med kostnad per QALY-analyse (CUA) slik at man kan vurdere merverdien av legemidlets effekt- og sikkerhetsprofil, i dette tilfellet Rinvoq (upadacitinib) til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs. Når det nå er gjennomført en forenklet metodevurdering, der effekt og sikkerhets er grundig dokumentert igjennom to fase III-studier, er vi enig i Legemiddelverkets konklusjon om at Rinvoq (upadacitinib) vil kunne inngå i LIS TNF/BIO anbudet. Rinvoq (upadacitinib) vil tilføre et nytt oralt behandlingsalternativ med en ny virkningsmekanisme (JAK-hemmer) for pasienter med alvorlig PsA.

Uttrykket «faglig likeverdig» legemidler (eller også «terapeutisk tilsvarende» legemidler) har blitt brukt de siste årene, uten at det har blitt nærmere definert eller forklart. I dagens TNF BIO anbud, som består av faglig likeverdige legemidler, grupperes legemidler med til dels store effekt- og sikkerhetsforskjeller. I tillegg så anser LIS metodevurdering med kostnadsminimeringsanalyse (CMA) som en bindende aksept for at det ikke er effektforskjeller mellom legemidlene til tross for at studiedata viser noe annet. For mange av pasientgruppene som mottar disse medisinene, er det store udekkede behov og dertil store potensielle gevinster for pasientene dersom nye legemidler kommer raskt til markedet. Flere legemidler tilgjengelig innebærer et sterkere sikkerhetsnett for pasienten og gjør det mer sannsynlig at man finner en optimal behandling.

Det ensidige fokuset på lavest mulig pris i anbudskriteriene gjør at de tre andre legemiddelpolitiske målsetningene (sikre god kvalitet ved behandling med legemidler, likeverdig og rask tilgang til effektive legemidler og legge til rette for forskning og innovasjon) blir overskygget. Det er mulig å vektlegge flere andre kriterier, som f.eks. legemidlenes effekt, i anbudsrangeringen ved å basere seg på metodevurderinger utført av Legemiddelverket, oppsummerende studier, spesialistgruppens vurdering o.l. TNF/BIO-anbudet er et omfattende anbud med mange forskjellige produkter. Det har også etter hvert blitt en betydelig forskjell på flere av legemidlene med tanke på effekt og sikkerhetsprofil. Vi mener at det nå må vektes flere kriterier enn bare pris for dette anbudet. Vi tror at det er bedre og ofte billigere for samfunnet dersom pasienten kan få riktig behandling som første alternativ. Etter vårt syn ville vekting av flere kriterier gjøre det mer sannsynlig at dette oppnås.