

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_005 Filgotinib (Jyseleca) til
behandling av moderat til alvorlig
revmatoid artritt (RA)

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

29-09-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

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

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

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

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

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Jyseleca (filgotinib). Legemiddelverket har *oppsummert* (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av Jyseleca i henhold til bestilling (ID2020_005: Filgotinib - behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA), og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gilead.

Bakgrunn

Denne rapporten omhandler Jyseleca til behandling av moderat til alvorlig RA. Den generelle kliniske effekten av Jyseleca ved behandling av moderat til alvorlig RA er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 5000-10000 pasienter er aktuelle for behandling med Jyseleca hvert år i Norge.

Behandling av RA i norsk klinisk praksis

Behandling av moderat til alvorlig RA inkluderer behandling med symptomlindrende og sykdomsmodifiserende behandling (DMARDs). DMARDs består av konvensjonelle syntetiske, biologiske og målrettede syntetiske DMARDs. Filgotinib er en målrettet syntetisk DMARD. I norsk klinisk praksis er konvensjonelle syntetiske DMARDs førstevalg. Dersom konvensjonelle syntetiske DMARDs i monoterapi eller i kombinasjon, ikke gir ønsket effekt, prøves biologiske eller målrettede syntetiske DMARDs. Biologiske og målrettede syntetiske DMARDs vurderes ut ifra effekt og bivirkningsprofil som faglig likeverdige. På bakgrunn av dette er det i Norge anbud på disse legemidlene.

Effektdokumentasjon

Effekten av filgotinib hos pasienter med moderat til alvorlig revmatoid artritt er dokumentert gjennom 3 fase III-studier, hvor filgotinib ble sammenlignet mot placebo, metotreksat (og/eller konvensjonell DMARD) og adalimumab (biologisk DMARD). Filgotinib viste bedre effekt enn placebo og metotreksat, og ikke dårligere effekt (non-inferiority) sammenlignet med adalimumab.

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 LIS i denne saken.

LIS-anbud

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

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	4
LOGG.....	5
ORDLISTE.....	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 PROBLEMSTILLING	7
1.2 REVMATOID ARTRITT	7
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	7
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	8
1.4 BEHANDLING AV REVMATOID ARTRITT	8
1.4.1 Behandling med filgotinib	8
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	9
1.4.3 Plassering av Jyseleca (filgotinib) i behandlingstilbudet	10
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	12
REFERANSER.....	19

LOGG

Bestillings-ID:	ID2020_005
Ordlyd i bestilling:	Filgotinib til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA)
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Gilead
Preparat:	Jyseleca
Virkestoff:	Filgotinib
Indikasjon:	Moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA)
ATC-nr:	L04AA Selektive immunsuppressive midler
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-02-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07-04-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	07-05-2020
Rapport ferdigstilt:	29-09-2020
Saksbehandlingstid:	175 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 175 dager.
Saksutredere:	Silvia Herdlevær
Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold.	

ORDLISTE

ACR	American College of Rheumatology
bDMARDs	biological Disease Modifying Antirheumatic drugs
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CRP	C-reaktivt protein
csDMARDs	Conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic drugs
DAS28	Disease Active Score 28 ledd
DMARDs	Disease Modifying Antirheumatic drugs
EQ5D	EuroQoL 5 Dimensions
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire - Disability Index
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
LIS	«Legemiddelinnkjøpsamarbeidet» (Sykehusinnkjøp, divisjon Legemidler)
MTX	metotreksat
mTSS	modified Total Sharp Score
RA	Revmatoid artritt
SDAI	Simplified Diagnostic Activity Index
SF36	Short-form Health Survey
tsDMARDs	targeted synthetic Disease Modifying Antirheumatic drug
WPAI-RA	Work Productivity and Activity Impairment - Rheumatoid Arthritis

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne rapporten vurderes filgotinib (Jyseleca) til behandling av moderat til alvorlig RA. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* (ikke vurdering) av effekt og sikkerhet ved bruk av filgotinib i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (1).

Filgotinib er et nytt virkestoff som virker ved å hemme janus-kinase (JAK).

Jyseleca (filgotinib) fikk markedsføringstillatelse 24.09.2020 (2) med følgende indikasjon:

Jyseleca er indisert for behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er). Jyseleca kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) (3).

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av filgotinib til behandling av moderat til alvorlig RA vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

1.2 REVMATOID ARTRITT

Revmatoid artritt (RA) er en kronisk inflammatorisk og autoimmun sykdom som angriper ledd i fremfor alt hender og føtter (4, 5). Men RA er en systemisk sykdom som kan ramme hele kroppen, også utenfor leddene, inkludert hjerte, lunger og øyne ved avansert sykdom (4-6).

Sykdommen karakteriseres med hevelse, ømhet og stivhet i ledd grunnet inflammasjon i leddkapselen, og etterhvert destruksjon av ledd (6). I tidlige faser av sykdommen vil grad av inflammasjon være bestemmende for leddsymptomer og funksjonsproblemer, i senere faser vil også leddskader være viktig (7).

RA er forbundet med økt sykkelighet og dødelighet (6, 7). Risikofaktorer for utvikling av RA er genetisk predisposisjon og røyking (4, 6).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Prevalensen av RA i den industrialiserte verden er på 0,5-1 %. Det tilsvarer ca. 25 000 – 50 000 rammede personer i Norge. RA kan ramme i alle aldre, men insidensen er høyest i aldersgruppen 45 og 65 år og er to til fire ganger vanligere hos kvinner enn hos menn (6). Ifølge årsrapport for 2018 fra Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt) ble 294 RA-pasienter behandlet med et målrettet syntetisk DMARD (tsDMARD) i 2018, hvorav 131 (45 %) brukte tofacitinib og 163 (55 %) brukte baricitinib (8).

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

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

1.4 BEHANDLING AV REVMATOID ARTRITT

1.4.1 Behandling med filgotinib

- Indikasjon

Jyseleca (filgotinib) har fått markedsføringstillatelse (2) med følgende indikasjon:

Jyseleca er indisert for behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er). Jyseleca kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) (3).

- Virkningsmekanisme
Filgotinib er en ny Janus Kinase (JAK)-hemmer selektiv for JAK1 som virker ved å hindre aktivering av intracellulære signalveier involvert i inflammasjon ved RA. Filgotinib administreres peroralt. Filgotinib er en selektiv Janus-kinase (JAK) 1-hemmer som blokkerer JAK-signal transduce, activator of transcription (STAT) pathway og inflammatoriske responser (9).
- Dosering
Filgotinib er formulert som tablett. Anbefalt dose av filgotinib for voksne pasienter med revmatoid artritt er 200 mg én gang daglig. En startdose på 100 mg én gang daglig er anbefalt for pasienter over 75 år (3).
- Bivirkninger
De vanligste bivirkningene rapportert i fase III-studier for filgotinib var infeksjoner, inkludert øvre luftveisinfeksjoner og nasofaryngitt. Bivirkninger av interesse som MACE (major adverse cardiovascular events), herpes zoster-virusinfeksjoner, dype venetromboser og lungeembolier er rapportert med lav frekvens ($\leq 0,6\%$) (10).

For utfyllende informasjon om filgotinib henvises det til godkjent preparatomtale for Jyseleca (3).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Legeforeningen har utarbeidet Nasjonal prosedyre for diagnostikk, behandling og oppfølging av revmatoid artritt i Norge (11). Behandlingsmålet er vedvarende remisjon eller lav sykdomsaktivitet dersom det ikke er realistisk å oppnå remisjon. Den norske prosedyren tar utgangspunkt i EULAR sine behandlingsanbefalinger for RA fra 2016, ACR sine anbefalinger for RA fra 2015 og Treat-to-Target (T2T)-initiativet. I tillegg er det i stor grad tatt hensyn til norsk klinisk praksis, og nasjonal erfaring med behandlingsstrategi basert på T2T. I følge den nasjonal prosedyren defineres remisjon som ACR/EULAR Boolean remisjon eller Index-basert remisjon slik som: DAS remisjon, SDAI remisjon eller CDAI remisjon. DAS28 anses ikke som reell remisjon siden bare 28 ledd undersøkes. Hvis DAS28 remisjon brukes skal det i tillegg ikke være hovne/ømmelige ledd i ankler og forføtter. Lavt sykdomsaktivitetsnivå defineres med validerte komposittmål (f.eks. CRP/SR, leddtelling) som inngår i sykdomsaktivitetsmålene og som inkluderer leddtelling.

Respons og behandlingsopplegg evalueres jevnlig (1-3 måneder) til forhåndsbestemt behandlingsmål er nådd. Remisjon bør oppnås innen 6 måneder etter igangsatt behandling. Dersom det ikke er bedring etter 3 måneder, er det lite sannsynlig at remisjon kan oppnås ved 6 måneder, og behandlingen skal justeres eller endres. Prosedyren angir at førstevalg av medikamentell behandling av RA er csDMARDs som f.eks. metotreksat, leflunomid, sulfasalazin eller hydroksyklorokin. Metotreksat er førstevalg. Samtidig som start med csDMARD gis en kortvarig prednisolonkur frem til forventet effekt av csDMARD (6-8 uker). Dersom det ikke er oppnådd moderat/god respons eller remisjon innen 3 måneder fra oppstart med csDMARD, byttes eller legges det til csDMARD. Ved prognostisk dårlige markører (anti-CCP/RF i høyt titer, usurer på røntgen eller benmargødem på MR) eller objektive tegn til vedvarende sykdomsaktivitet/inflammasjon (forhøyet CRP og/eller SR, klinisk hovne ledd, synovitt/tenosynovitt på ultralyd/MR) legges det til biologisk DMARD (bDMARD) eller tsDMARD etter 3 måneder. Dersom det ikke er oppnådd remisjon innen 6 måneder fra oppstart med csDMARD, men der foreligger objektive tegn til vedvarende inflammasjon, skal bDMARD eller tsDMARD legges til (11).

Eksempler på bDMARDs er ulike TNF- α -hemmere, interleukin-hemmere, T-celle kostimulasjonshemmer eller monoklonalt antistoff. Eksempler på tsDMARDs er JAK-hemmere f.eks. baricitinib, tofacitinib og upadacitinib som er tilgjengelige på det norske markedet.

bDMARDs og tsDMARDs er vurdert å ha tilsvarende effekt og bivirkningsprofil ved behandling av RA (12). På bakgrunn av dette er det i Norge anbud på disse legemidlene, LIS-TNF/BIO-anbudet, hvor det billigste legemiddelet i dette anbudet anbefales som førstevalg hos nye pasienter (13, 14).

Revmatoid artritt

Produkt	Dosering	Adm.form
Adalimumab Hyrimoz	40 mg annenhver uke.	S.c.
Infliximab Zessly	3 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.
Baricitinib Olumiant	4 mg én gang daglig.	Tablett
Tofacitinib Xeljanz	5 mg to ganger daglig.	Tablett
Tocilizumab RoActemra	162 mg per 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.
Anakinra Kineret	Anbefalt dose er 100 mg 1 gang daglig, tatt på omtrent samme tid hver dag.	S.c.
Golimumab Simponi 50mg	50 mg én 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.
Abatacept Orencia	Uten i.v. induksjon: Én injeksjon 125 mg per uke.	S.c.
Abatacept Orencia	Med i.v. induksjon: Ved oppstart én infusjon (< 60 kg 500 mg, ≥60 kg, ≤ 100 kg 750 mg, > 100 kg 1000 mg), deretter én subkutan injeksjon innen en dag, etterfulgt av én injeksjon 125 mg per uke.	S.c.
Tocilizumab RoActemra	8 mg pr kg hver 4. uke. Anbefales ikke doser >800 mg per infusjon.	Infusjon
Abatacept Orencia	Dosering; < 60 kg 500 mg, ≥60 kg og ≤ 100 kg 750 mg, > 100 kg 1000 mg. Etter første infusjon gis samme dose etter 2 og 4 uker og deretter hver 4. uke.	Infusjon

*) Olumiant 2 mg én gang daglig er anbefalt for pasienter ≥75 år, med kroniske og tilbakevendende infeksjoner, ved kreatininclearance mellom 30 og 60 ml/min, ved samtidig bruk av sterke OAT3-hemmere (eks. probenecid) og hos de som har oppnådd vedvarende kontroll på sykdomsaktiviteten med 4 mg én gang daglig.

Behandling med rituksimab (Rixathon), i kombinasjon med metotreksat, av moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne som enten ikke har respondert tilfredsstillende på eller som har vist intoleranse for tidligere terapi med tumornekrosefaktor (TNF)-hemmere:

Rituksimab Rixathon	1000 mg ved start, deretter 1000 mg 2 uker senere. Gjentatt behandlingssyklus etter 6 mnd.	I.v.
------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------	------

Figur 1: Anbefalinger for revmatoid artritt per 1. februar 2020 gjelder for Helse Midt-Norge RHF og Helse Vest RHF samt Helse Nord RHF og Helse Sør-Øst RHF.

1.4.3 Plassering av Jyseleca (filgotinib) i behandlingstilbudet

Jyseleca (filgotinib) er indisert til voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA som har reagert utilstrekkelig på, eller som er intolerante for en eller flere sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler (DMARDs) (15). Dette er samme bruksområde som for bDMARDs og tsDMARDs som er på markedet i dag og inngår i gjeldende TNF/BIO-anbud (13, 14).

I 2017 ble to JAK-hemmere, baricitinib (Olumiant) og tofacitinib (Xeljanz), godkjent for bruk ved moderat til alvorlig aktiv RA. Legemiddelverket konkluderte i sine metodevurderinger at det var tilstrekkelig dokumentert at JAK-hemmerene trolig hadde tilsvarende effekt og bivirkningsprofil som biologiske legemidler ved RA (komparator var adalimumab), og at disse kunne gå inn å konkurrere i LIS-anbudet (16, 17). 294 RA-pasienter ble behandlet med et tsDMARD i 2018, hvorav 131 (45 %) brukte tofacitinib og 163 (55 %) brukte baricitinib (8). I 2019 fikk en tredje JAK-hemmer: upadacitinib (Rinvoq) markedsføringstillatelse i Norge for samme bruksområde som filgotinib er tiltenkt (18), denne er under vurdering i «Nye Metoder» ID2019_098 (19).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Studieprogrammet for filgotinib ved moderat til alvorlig RA består av 3 fase II-studier (DARWIN-studiene) etterfulgt av 4 fase III-studier (FINCH-studiene). Studiene som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklede metodevurderingen er de 3 fase III-studiene FINCH 1-3. Dette er de samme 3 studiene som ligger til grunn for søknad om markedsføringstillatelsen av filgotinib ved moderat til alvorlig RA.

I DARWIN 1 og 2 med pasienter med utilstrekkelig respons på MTX, har filgotinib vist god effekt med minimalt med bivirkninger i døgndoser på 200 mg og 100 mg, sammenlignet med placebo, både som monoterapi og i kombinasjon med MTX-behandling (20, 21). Anbefalt dose av filgotinib for voksne pasienter er 200 mg (startdose på 100 mg for pasienter over 75 år) én gang daglig i markedsføringstillatelsen av Jyseleca ved moderat til alvorlig RA (3).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
FINCH 1 (NCT02889796)	Voksne pasienter med moderat til alvorlig RA med inadekvat respons på metotreksat (MTX) (N=1759)	Filgotinib 100 mg daglig i ≤ 52 uker + MTX ≥ 12 uker + Stabil dose MTX ≥ 4 uker før oppstart av filgotinib Filgotinib 200 mg daglig i ≤ 52 uker + MTX ≥ 12 uker + Stabil dose MTX ≥ 4 uker før oppstart av filgotinib	Placebo daglig i ≤ 52 uker + MTX ≥ 12 uker + Stabil dose MTX ≥ 4 uker før oppstart av placebo Adalimumab 40 mg hver 2. uke + MTX ≥ 12 uker + Stabil dose MTX ≥ 4 uker før oppstart av adalimumab	ACR20 i uke 12	- DAS28 - CRP - DAS28 - CRP ≤ 3.2 - DAS28 - CRP <2,6 - ΔHAQ-DI - ΔmTSS - ACR20/50/70 - ACR-N - EULAR-respons - ΔCDAI - ΔSDAI - Andel deltakere uten radiografisk progresjon fra baseline - SF36 - FACIT-Fatigue - EQ5D - WPAI-RA
FINCH 2 (NCT02873936)	Voksne pasienter med moderat til alvorlig RA: - På stabil dose med 1-2 csDMARDs - inadekvat respons av ≥ 1 bDMARDs (N= 449)	Filgotinib 100 mg daglig i ≤ 24 uker + stabil dose csDMARDs* Filgotinib 200 mg daglig i ≤ 24 uker + stabil dose csDMARDs*	Placebo daglig i ≤ 24 uker + stabil dose csDMARDs*	ACR20 i uke 12	- DAS28 - CRP - DAS28 - CRP ≤ 3.2 - DAS28 - CRP <2,6 - ΔHAQ-DI - ACR20/50/70 - ACR-N - EULAR-respons - ΔCDAI - ΔSDAI - SF36 - FACIT-Fatigue - EQ5D - WPAI-RA

FINCH 3 (NCT02886728)	Voksne pasienter med moderat til alvorlig RA som er har ingen eller begrenset erfaring av MTX (N=1252)	Filgotinib 100 mg daglig + MTX ≤ 20 mg ukentlig i ≤ 52 uker	Filgotinib 200 mg daglig + MTX-placebo ukentlig i ≤ 52 uker	ACR20 i uke 24	- DAS28 - CRP - DAS28 - CRP ≤ 3.2 - DAS28 - CRP <2,6 - ΔHAQ-DI - ΔHAQ-DI ≥ 0.22 - ΔmTSS - ACR20/50/70 - ACR-N - EULAR-respons - ΔCDAI - ΔSDAI - Andel deltakere uten radiografisk progresjon fra baseline - SF36 - FACIT-Fatigue - EQ5D - WPAI-RA
		Filgotinib 200 mg daglig + MTX ≤ 20 mg ukentlig i ≤ 52 uker	Filgotinib-placebo daglig + MTX ≤ 20 mg ukentlig i ≤ 52 uker		

* csDMARDs kan inkludere 1-2 av følgende: MTX, hydroksyklorokin eller klorokin, sulfasalazine og/eller leflunomid (kombinasjon av leflunomide og MTX er ikke tillatt).

Forkortelser: ACR20/50/70 = American College of Rheumatology ≥ 20%/50%/70% forbedring,

ACR-N = American College of Rheumatology N, CDAI = Clinical Disease Activity Index, CRP = C-reaktivt protein,

DAS28 = Disease Activity Score 28 ledd, EQ5D = EuroQol 5 Dimensions, EULAR = European League Against Rheumatism, FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale,

HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index, mTSS = modified Total Sharp Score,

SDAI = Simplified Diagnostic Activity Index, SF36 = Short-form Health Survey,

WPAI-RA = Work Productivity and Activity Impairment - Rheumatoid Arthritis. Flere forkortelser i [Ordliste](#).

Studier som pågår

Gilead har trukket frem 2 langtidsstudier som fortsatt pågår og resultater er enda ikke publisert:

- **DARWIN 3** (NCT02065700), «Long-term Follow-up Study of GLPG0634 in Active Rheumatoid Arthritis Patients” studerer langtids- sikkerhet, tolerabilitet, og effekt av filgotinib (fase II) (22).
- **FINCH 4** (NCT03025308), «Long Term Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Filgotinib in Adults With Rheumatoid Arthritis” (fase III) (23).

Innsendt klinisk dokumentasjon

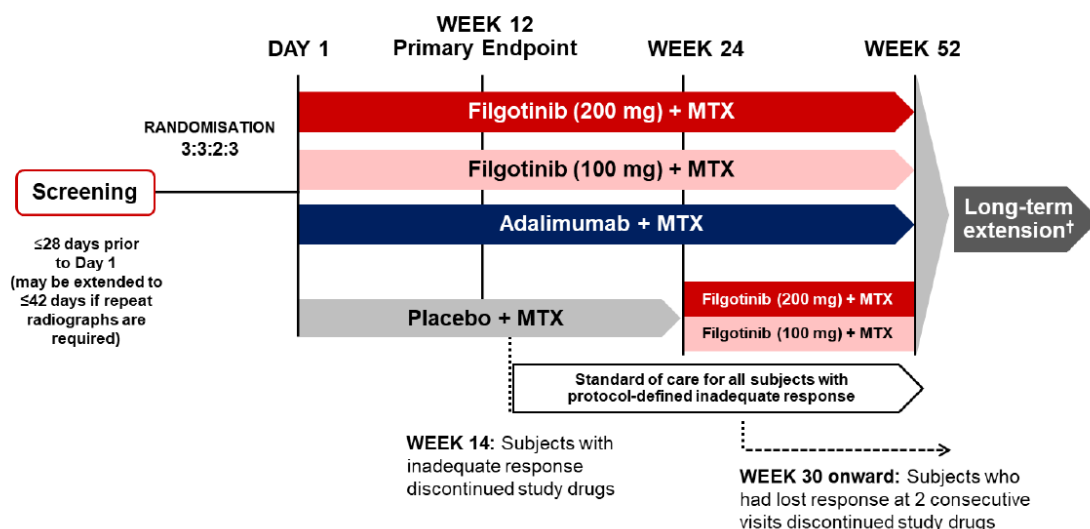
De viktigste utfallsmålene inkludert i FINCH 1-3 omfatter:

- American College of Rheumatology score (ACR) definert som 20 % forbedring (ACR20), med kriterier fra American College of Rheumatology (primært endepunkt).
- Lav sykdomsaktivitet definert som Disease Activity Score 28 (DAS28)-CRP $\leq 3,2$ (mest relevant sekundært endepunkt).

FINCH 1

FINCH 1 er en randomisert, dobbeltblind, placebo- og aktiv komparator-kontrollert fase III-studie der filgotinib 100 mg og 200 mg sammenlignes mot placebo og aktiv komparator adalimumab. 1755 pasienter fra en andrelinjepopulasjon (aktiv RA til tross for MTX-behandling) med dårlige prognostiske faktorer ble randomisert (3:3:2:3) til å bli behandlet med enten filgotinib 100 mg 1 gang daglig, filgotinib 200 mg 1 gang daglig, TNF-hemmer adalimumab 40 mg hver 2. uke eller placebo daglig i inntil 52 uker. Pasientene ble også behandlet med MTX i ≥ 12 uker og ≥ 4 uker før oppstart av studien (24). I uke 24 fantes en mulighet for gå over fra placebo til behandling med filgotinib.

FINCH 1 trial design (filgotinib + MTX; MTX-IR)



Figur 2: Studiedesign FINCH 1 (Kilde: innlevert dokumentasjon fra Gilead)

Baseline-karakteristika for studiepopulasjonen var godt balansert mellom alle 4 behandlingsarmene i studien. Inkluderte pasienter hadde en gjennomsnittsalder på 53 år og var i hovedsak kvinner (ca. 80%). Pasientene i studien hadde levd med RA i gjennomsnitt i 7,8 år. 2,7 % hadde tidligere blitt behandlet med bDMARDs (kilde: baseline-karakteristika fra innlevert dokumentasjon fra Gilead).

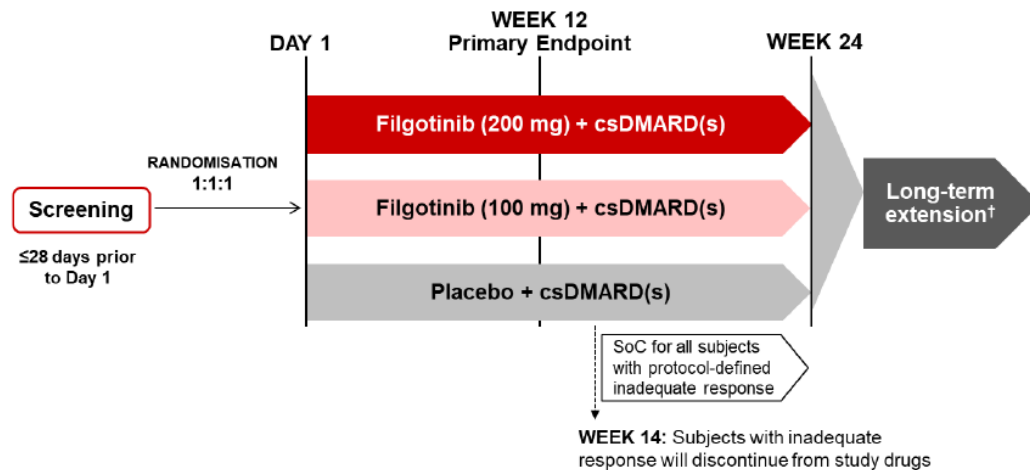
I FINCH 1 ble non-inferioritet vs. adalimumab undersøkt for DAS28-CRP ≤ 3.2 og < 2.6 . Superioritet vs. placebo ble undersøkt for ACR-respons. Primærendepunktet i studien var andelen pasienter som

oppnådde ACR20 ved uke 12. Filgotinib viste signifikant bedre effekt ($p < 0,001$) enn placebo for primærutfallsmålet, hvorav 76,6 % av pasientene i filgotinib 200 mg-armen, 69,8% i filgotinib 100 mg-armen sammenlignet med 49,9 % i placeboarmen oppnådde ACR20. I tillegg oppnådde større andel pasienter i filgotinibarmene ACR50- og ACR70-respons, DAS28-CRP-score $\leq 3,2$ og $< 2,6$, lavere radiografisk progresjon (mTSS), og rapporterte forbedringer i score på HAQ-DI, SF-36 PCS og FACIT-Fatigue. Non-inferioritet av filgotinib 200 mg vs. adalimumab ble oppfylt basert på DAS28-CRP $\leq 3,2$ der 49,7% i filgotinib 200 mg-armen og 43,4% i adalimumabarmen oppnådde DAS28-CRP $\leq 3,2$. Sikkerhetsprofilen for filgotinib var i samsvar med tidligere studier gjennom uke 24 (24).

FINCH 2

FINCH 2 er en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase III-studie der filgotinib 100 mg og 200 mg sammenlignes med placebo. 448 voksne pasienter fra en tredjelinjepopulasjon (mislykket behandling eller intolerante mot minst 1 bDMARD) ble randomisert (1:1:1) til å bli behandlet med enten filgotinib 100 mg 1 gang daglig, filgotinib 200 mg 1 gang daglig eller placebo daglig i inntil 24 uker. Pasientene fikk samtidig behandling med 1-2 csDMARDs som inkluderte MTX, hydroksyklorokin, sulfasalazin og leflunomid. Kombinasjon av leflunomide og MTX var ikke tillatt.

FINCH 2 trial design (filgotinib + csDMARD; bDMARD-IR)



Figur 3: Studiedesign FINCH 2 (Kilde: innlevert dokumentasjon fra Gilead).

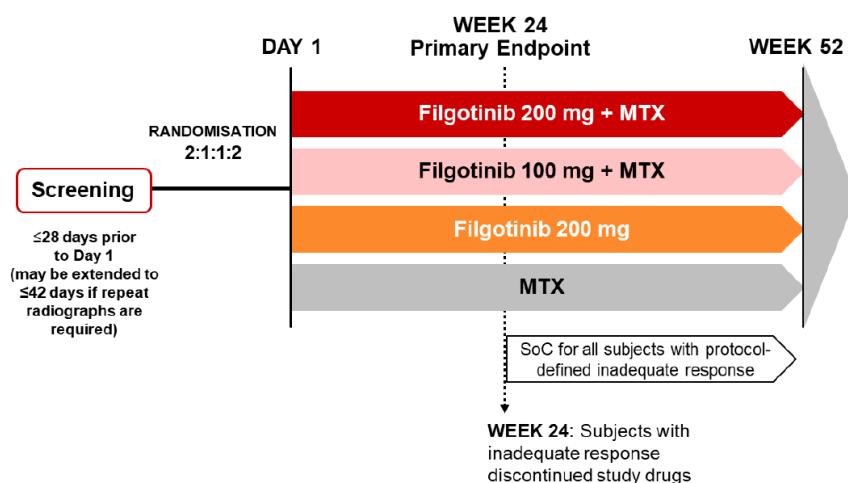
Baseline-karakteristika for studiepopulasjonen var godt balansert mellom alle 3 behandlingsarmene i studien. Inkluderte pasienter hadde en gjennomsnittsalder på 56 år og var i hovedsak kvinner (ca. 80%). Pasientene i studien hadde levd med RA i gjennomsnitt i 10 år.

Primærendepunktet i studien var andelen pasienter som oppnådde ACR20 ved uke 12. I uke 12 var andel som oppnådde ACR20-respons 66,0% for filgotinib 200 mg-armen og 57,5% for filgotinib 100 mg, vs. 31,1% for placebo og dermed ble det primære endepunktet nådd. Sekundære endepunkter ACR-respons, DAS28-CRP, SDAI, CDAI og individuelle parametere for ACR-poengsum viste også signifikante forbedringer med filgotinib 200 mg og 100 mg vs. Placebo (25).

FINCH 3

FINCH 3 er randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert fase III-studie der filgotinib 200 mg og 100 mg i kombinasjon med MTX sammenlignes med filgotinib 200 mg monoterapi og MTX inntil 20 mg monoterapi. 1249 pasienter fra en førstelinjepopulasjon (begrenset eller ingen tidligere behandling med MTX) med minst en dårlig prognostisk faktor ble randomisert (2:1:1:2) til filgotinib 200 mg daglig + MTX inntil 20 mg ukentlig og filgotinib 100 mg daglig + MTX inntil 20 mg ukentlig sammenlignes med filgotinib 200 mg daglig eller MTX inntil 20 mg ukentlig i inntil 52 uker (26).

Figure 2: FINCH 3 trial design (filgotinib ± MTX; MTX naïve)



Figur 4: Studiedesign FINCH 3 (Kilde: innlevert dokumentasjon fra Gilead)

Baseline-karakteristika for studiepopulasjonen var godt balansert mellom alle 4 behandlingsarmene i studien. Inkluderte pasienter hadde en gjennomsnittsalder på 54 år og var i hovedsak kvinner (ca. 76%). Pasientene i studien hadde levd med RA i gjennomsnitt i 2,2 år. 6,5% av pasientene i studien hadde tidligere blitt behandlet med MTX (kilde: baseline-karakteristika fra innlevert dokumentasjon fra Gilead).

Primærendepunktet i studien var andelen pasienter som oppnådde ACR20 ved uke 24. I uke 24 var det signifikant flere pasienter i filgotinib 200 mg + MTX-armen (81,0%; $P < 0,001$) og filgotinib 100 mg + MTX-armen (80,2%; $P < 0,05$) som oppnådde en ACR20-respons sammenlignet med MTX monoterapi (71,4%). Sammenlignet med MTX monoterapi var det flere pasienter som ble behandlet med filgotinib med eller uten MTX som oppnådde sekundære endepunkter ACR50 og ACR70-respons, DAS28-CRP $< 2,6$ og $\leq 3,2$, og rapporterte forbedringer i SF-36 PCS (26).

Bivirkninger

Det er utført en samlet analyse av bivirkninger hos 3452 pasienter inkludert 2088 pasienter som fikk filgotinib (200 mg monoterapi eller 100mg/200 mg i kombinasjon med MTX/csDMARDs) med inntil 24 ukers behandling i studiene FINCH 1–3 (10). Frekvensen av bivirkninger i uke 24 var lik for pasienter som

fikk filgotinib (alle behandlingsarmer) 62,4% og pasienter i kontrollarmene i adalimumab+MTX-armen (56,9 %) og i placebo+MTX/csDMARD-armene (59,1 %). Andelen pasienter som opplevde alvorlige bivirkninger var 4,8 % for filgotinib 200 mg i monoterapi; 4,4 % for filgotinib 100 mg i kombinasjon med MTX/csDMARD og 4,2 % for filgotinib 200 mg i kombinasjon med MTX/csDMARD sammenlignet med 3,6 % for placebo+MTX/csDMARDs og 4,3% for adalimumab+MTX.

De vanligste bivirkningene rapportert for filgotinib og kontrollarmer var infeksjoner, inkludert øvre luftveisinfeksjoner og nasofaryngitt. Bivirkninger av interesse som MACE (major adverse cardiovascular events), herpes zoster-virusinfeksjoner, dype venetromboser og lungeembolier er rapportert med lav frekvens ($\leq 0,6$ %) for filgotinib og i kontrollarmer. Analysen viste at forskjellene var små og frekvensen av bivirkninger var sammenlignbare mellom filgotinib, adalimumab og MTX/csDMARDs. Se mer i Tabell 2 (10).

Tabell 3: frekvensen av bivirkninger og dødsfall i studiene FINCH 1-3, uke 0-24 (10).

	Placebo + MTX/csDMARD	ADA 40mg + MTX	FIL 100 mg + MTX/csDMARD	FIL 200 mg + MTX/csDMARD	FIL 200 mg	FIL Total
n (%)	N = 1,039	N = 325	N = 840	N = 1,038	N = 210	N = 2,088
Treatment-emergent AE	614 (59.1)	185 (56.9)	527 (62.7)	663 (63.9)	113 (53.8)	1303 (62.4)
Treatment-emergent serious AE	37 (3.6)	14 (4.3)	37 (4.4)	44 (4.2)	10 (4.8)	91 (4.4)
Treatment-emergent AE of Interest	253 (24.4)	91 (28.0)	232 (27.6)	289 (27.8)	54 (25.7)	575 (27.5)
Infectious AE	244 (23.5)	88 (27.1)	229 (27.3)	283 (27.3)	53 (25.2)	565 (27.1)
Serious Infectious AE	10 (1.0)	8 (2.5)	13 (1.5)	13 (1.3)	3 (1.4)	29 (1.4)
Herpes Zoster	4 (0.4)	2 (0.6)	5 (0.6)	6 (0.6)	1 (0.5)	12 (0.6)
Hepatitis B or C	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0)	2 (0.2)	0 (0)	2 (0.1)
Opportunistic Infections	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	1 (0)
Active TB	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MACE	5 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.5)	5 (0.2)
DVT/PE	3 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1) [#]	0 (0)	1 (<0.1) [#]
Malignancy Excluding NMSC	4 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	1 (<0.1)
NMSC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	1 (<0.1)
Gastrointestinal Perforations	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Death	2 (0.2)	0 (0)	1 (0.1)	3 (0.3)	0 (0)	4 (0.2)

ADA, adalimumab; csDMARD, conventional synthetic DMARD; DVT, deep vein thrombosis; FIL, filgotinib; MACE, major adverse cardiac event; NMSC, Nonmelanoma Skin Cancer; PBO, placebo; PE, pulmonary embolism; TB, tuberculosis. # excludes one event of retinal vein occlusion.

Avsluttende merknader

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

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

Statens legemiddelverk, 29-09-2020

Camilla Hjelm
fungerende enhetsleder

Silvia Herdlevær

REFERANSER

1. Bestillerforum. Protokoll fra bestillerforum 30.03.2020. Sak 053-20 Metodevarsel og forslag: ID2020_005_Filgotinib til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA). Hentet fra: https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Protokoll_M%c3%b8te%20i%20Bestillerforum%20RHF%2030.%20mars%202020.pdf. 2020.
2. European commission, Brussels. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 24.9.2020 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Jyseleca - filgotinib", a medicinal product for human use. [Utstedt 24. september 2020]. .
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Jyseleca. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_no.pdf.
4. Norsk helseinformatikk. Leddgikt (revmatoid artritt). [Oppdatert: 22.05.2019]. Hentet fra: <https://nhi.no/sykdommer/muskelskjelett/giktskykdommer/leddgikt-oversikt/?page=all>.
5. Helsebiblioteket. Pasientinformasjon - Leddgikt - revmatoid artritt 2015. Hentet fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/muskel-og-skjelett/reumatoid-artritt-leddgikt>. 2017.
6. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for bildediagnostikk ved ikke-traumatiske muskel- og skjelettlidelser. Anbefalinger for primærhelsetjenesten. Kapittel 13: Revmatoid artritt. Hentet fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/bilediagnostikk/revmatoid-artritt>. 2014.
7. Norsk legemiddelhåndbok. T17.1.1 Revmatoid artritt (RA). [Oppdatert 12.11.2018]. Hentet fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T17.1.1>. 2018.
8. Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt). Årsrapport for 2018 med plan for forbedringstiltak. 2019. [Utgitt 7. oktober 2019]. Hentet fra: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/43_arsrapport_2018_norartritt_0.pdf.
9. Laurence A, Pesu M, Silvennoinen O, O'Shea J. JAK Kinases in Health and Disease: An Update. The open rheumatology journal. 2012;6:232-44.
10. Winthrop K, Genovese M, Combe B, Tanaka Y, Kivitz A, Matzkies F, Bartok B, Ye L, Guo Y, Tasset C, Sundy J, Keystone E, Westhovens R, Rigby W, Burmester G. Pooled Safety Analyses from Phase 3 Studies of Filgotinib in Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl 10). Hentet fra: <https://acrabstracts.org/abstract/pooled-safety-analyses-from-phase-3-studies-of-filgotinib-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>.
11. Norsk revmatologisk forening. Nasjonal prosedyre for diagnostikk, behandling og oppfølging av revmatoid artritt i Norge. [Oppdatert 23.11.2017]. Hentet fra: <https://diakonhjemmetsykehus.no/seksjon/nkrr/Documents/Nasjonal%20prosedyre%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppfolging%20av%20RA%20i%20Norge.pdf>.
12. Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt). Årsrapport for 2019 med plan for forbedringstiltak. 2019. [Utgitt 23. oktober 2019]. Hentet fra: <https://helsebergen.no/seksjon/revmatologisk-avdeling/Documents/Norsk%20artrittregister/%C3%85rsrapport%20NorArtritt%202019.pdf>.

13. Sykehusinnkjøp. LIS-2006a og 2006b TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud. Anbefalinger per 1. februar 2020 gjelder for Helse Midt-Norge RHF og Helse Vest RHF. Hentet fra:

<https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/TNF%20BIO%20anbefalinger%202020%20Midt-Norge%20og%20vest.pdf>. 2020.

14. Sykehusinnkjøp. LIS-2006a og 2006b TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud. Anbefalinger per 1. februar 2020 gjelder for Helse Nord RHF og Helse Sør-Øst RHF. Hentet fra:

<https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/TNF%20BIO%20anbefalinger%202020%20nord%20og%20s%c3%b8r-%c3%b8st.pdf>. 2020.

15. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation): Jyseleca - filgotinib. [Publisert 23. juli 2020]. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-jyseleca_en.pdf.

16. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Baricitinib til Andrelinjebehandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA) 2017. Hentet fra:

https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Olumiant_revmatoid%20artritt_2017.pdf.

17. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Tofacitinib til andrelinjebehandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA) 2017. Hentet fra:

https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/X/Xeljanz_revmatoid%20artritt_2017.pdf.

18. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Rinvoq. Hentet fra:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_no.pdf.

19. Nye metoder. ID2019_098. Upadacitinib (Rinvoq) - Behandling ved moderat til alvorlig revmatoid artritt. [Oppdrag gitt: 18.11.2019]. Hentet fra:

<https://nyemetoder.no/metoder/upadacitinib-rinvoq>.

20. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, Cseuz R, Reshetko OV, Stanislavchuk M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(6):1009.

21. Westhovens R, Taylor PC, Alten R, Pavlova D, Enríquez-Sosa F, Mazur M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(6):998.

22. ClinicalTrials.gov. Long-term Follow-up Study of GLPG0634 in Active Rheumatoid Arthritis Patients (DARWIN 3). [Sist oppdatert: 6. feb. 2020]. Hentet fra:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02065700?term=DARWIN+filgotinib&draw=2&rank=1>.

23. ClinicalTrials.gov. Long Term Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Filgotinib in Adults With Rheumatoid Arthritis (FINCH 4). [Oppdatert: 1. juni 2020]. Hentet fra:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03025308?term=FINCH+filgotinib&draw=2&rank=1>.

24. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Matzkies F, Bartok B, Ye L, Guo Y, Tasset C, Sundy J, Mozaffarian N, Landewé R, Bae S, Keystone E, Nash P. Efficacy and Safety of Filgotinib for Patients with Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate: FINCH1 Primary Outcome Results [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10).
<https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-filgotinib-for-patients-with-rheumatoid-arthritis-with-inadequate-response-to-methotrexate-nch1-primary-outcome-results/>.
25. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg J-E, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(4):315-25.
26. Westhovens R, Rigby W, van der Heijde D, Ching D, Bartok B, Matzkies F, Yin Z, Guo Y, Tasset C, Sundy J, Mozaffarian N, Messina O, Landewé R, Atsumi T, Burmester G. Efficacy and Safety of Filgotinib for Patients with Rheumatoid Arthritis Naïve to Methotrexate Therapy: FINCH3 Primary Outcome Results [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10).
Hentet fra: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-filgotinib-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>.

