

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	28-10-2022

Hva saken omhandler i korte trekk

ID2022_044: Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot 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 godkjenningsprosessen 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 07.06.2022 levert inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering (løp A) for ID2022_044. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredning i sak ID2022_044 forenkles ytterligere.

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 ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot 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 ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Abbvie. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om upadacitinib til behandling av ulcerøs kolitt.

Handelsnavn	Rinvoq
Virkestoff	Upadacitinib
ATC-nr.	L04AA44
Legemiddelfirma	Abbvie
Aktuell indikasjon	Upadacitinib (Rinvoq) er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt 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>Rinvoq 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). Rinvoq kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.</p> <p>ID2019_098: Upadacitinib (Rinvoq) – 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>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.</p> <p>ID2020_080: Upadacitinib (Rinvoq) – 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>Rinvoq er indisert til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.</p> <p>ID2020_081: Upadacitinib (Rinvoq) – besluttet ikke innført på bakgrunn av en forenklet metodevurdering den 30.08.2021.</p> <p><u>Atopisk dermatitt</u></p> <p>Rinvoq 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 (Rinvoq) – besluttet innført på bakgrunn av en forenklet metodevurdering den 18.10.2022.</p>
MT legemiddel	16.12.2019
MT aktuell indikasjon	22.07.2022
Virkningsmekanisme	Selektiv, reversibel JAK-hemmer.
Dosering og administrasjonsmåte	Induksjon: 45 mg én gang daglig i 8 uker. For pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig terapeutisk nytte innen uke 8, kan vedlikeholdsdosen

	<p>fortsettes i ytterligere 8 uker. Upadacitinib bør seponeres hos pasienter som ikke viser tegn på terapeutisk nytte innen uke 16. Vedlikehold: 15 mg eller 30 mg én gang daglig, basert på den enkelte pasientens tilstand.</p>																																											
<p>Klinisk effekt</p>	<p>Effekt og sikkerhet av upadacitinib hos voksne pasienter med ulcerøs kolitt er vurdert i tre multisenter, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske fase III-studier: to induksjonsstudier, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) og UC-2 (U-ACCOMPLISH), og en vedlikeholdsstudie UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance). I UC-1 og UC-2 ble 988 pasienter randomisert 2:1 til upadacitinib 45 mg én gang daglig eller placebo i 8 uker.</p> <p>Resultatet for det primære endepunktet for UC-1 og UC-2 er vist i tabellen under.</p> <table border="1" data-bbox="497 741 1407 1070"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">UC-1</th> <th colspan="2">UC-2</th> </tr> <tr> <th>Placebo (n=154)</th> <th>Upadacitinib 45 mg (n=319)</th> <th>Placebo (n=174)</th> <th>Upadacitinib 45 mg (n=341)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Klinisk remisjon* ved uke 8</i></td> <td>4,8 %</td> <td>26,1 %</td> <td>4,1 %</td> <td>33,5 %</td> </tr> <tr> <td>Tidligere biologisk svikt</td> <td>0,4 %</td> <td>17,9 %</td> <td>2,4 %</td> <td>29,6 %</td> </tr> <tr> <td>Uten tidligere biologisk svikt</td> <td>9,2 %</td> <td>35,2 %</td> <td>5,9 %</td> <td>37,5 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>*definert etter den tilpassede Mayo-scoren (aMS - varierer fra 0 til 9), RBS (rektalblødning subskår) = 0, SFS (avføringshyppighet subskår) ≤ 1 (og ikke større enn baseline), og endoskopi subskår (ES) på ≤ 1 poeng uten skjørhet.</p> <p>Effektanalysen for vedlikeholdsstudien (UC-3) ble evaluert hos 451 pasienter som oppnådde klinisk respons per aMS med 8-ukers induksjonsbehandling (UC-1 og -2) med upadacitinib 45 mg én gang daglig. Pasientene ble 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 UC-3 er vist i tabellen under.</p> <table border="1" data-bbox="497 1447 1378 1749"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">UC-3</th> </tr> <tr> <th>Placebo (n=149)</th> <th>Upadacitinib 15 mg (n=148)</th> <th>Upadacitinib 30 mg (n=154)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Klinisk remisjon* ved uke 52</i></td> <td>12,1 %</td> <td>42,3 %</td> <td>51,7 %</td> </tr> <tr> <td>Tidligere biologisk svikt</td> <td>7,5 %</td> <td>40,5 %</td> <td>49,1 %</td> </tr> <tr> <td>Uten tidligere biologisk svikt</td> <td>17,6 %</td> <td>43,9 %</td> <td>54,0 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>* definert etter den tilpassede Mayo-scoren (aMS - varierer fra 0 til 9), RBS (rektalblødning subskår) = 0, SFS (avføringshyppighet subskår) ≤ 1 (og ikke større enn baseline), og endoskopi subskår (ES) på ≤ 1 poeng uten skjørhet.</p> <p>EMA vurderer at de undersøkte utfallsmålene i studiene viser at upadacitinib har bedre effekt enn placebo til å indusere remisjon innen 8 uker. Resultatene var statistisk signifikante og klinisk relevante for voksne pasienter med moderat til alvorlig UC. EMA skriver videre at en forlenget</p>		UC-1		UC-2		Placebo (n=154)	Upadacitinib 45 mg (n=319)	Placebo (n=174)	Upadacitinib 45 mg (n=341)	<i>Klinisk remisjon* ved uke 8</i>	4,8 %	26,1 %	4,1 %	33,5 %	Tidligere biologisk svikt	0,4 %	17,9 %	2,4 %	29,6 %	Uten tidligere biologisk svikt	9,2 %	35,2 %	5,9 %	37,5 %		UC-3			Placebo (n=149)	Upadacitinib 15 mg (n=148)	Upadacitinib 30 mg (n=154)	<i>Klinisk remisjon* ved uke 52</i>	12,1 %	42,3 %	51,7 %	Tidligere biologisk svikt	7,5 %	40,5 %	49,1 %	Uten tidligere biologisk svikt	17,6 %	43,9 %	54,0 %
	UC-1		UC-2																																									
	Placebo (n=154)	Upadacitinib 45 mg (n=319)	Placebo (n=174)	Upadacitinib 45 mg (n=341)																																								
<i>Klinisk remisjon* ved uke 8</i>	4,8 %	26,1 %	4,1 %	33,5 %																																								
Tidligere biologisk svikt	0,4 %	17,9 %	2,4 %	29,6 %																																								
Uten tidligere biologisk svikt	9,2 %	35,2 %	5,9 %	37,5 %																																								
	UC-3																																											
	Placebo (n=149)	Upadacitinib 15 mg (n=148)	Upadacitinib 30 mg (n=154)																																									
<i>Klinisk remisjon* ved uke 52</i>	12,1 %	42,3 %	51,7 %																																									
Tidligere biologisk svikt	7,5 %	40,5 %	49,1 %																																									
Uten tidligere biologisk svikt	17,6 %	43,9 %	54,0 %																																									

	<p>induksjonsperiode på ytterligere 8 uker kan være nyttig for noen pasienter, men at den økte faren for utvikling av herpes zoster burde tas inn i betraktning og vurderes individuelt.</p> <p>EMA vurderer videre at både dosen på 15 mg og 30 mg var statistisk signifikante og klinisk relevante i vedlikeholdsfasen, samt at vedlikeholdsdosen på 30 mg kan passe for noen, men at laveste effektive dose burde vurderes.</p>
Bivirkninger	<p>Sikkerhetsprofilen observert hos pasienter med ulcerøs kolitt var generelt konsistent med den som ble observert hos pasienter med revmatoid artritt. En høyere frekvens av herpes zoster ble observert med en induksjonsbehandlingsperiode på 16 uker vs. 8 uker.</p> <p>De vanligste bivirkningene i UC-1, -2 og -3 var bl.a. øvre luftveisinfeksjon (19,9 %), økning i serum kreatin kinase (7,6 %), akne (6.3 %), utslett (5,2 %) og herpes zoster (4,4 %).</p>
Dagens behandling	<p>Sykehusinnkjøp HF har avtaler på legemidler til behandling av ulcerøs kolitt i legemiddelanbudene 2206a og 2206b TNF BIO:</p> <ul style="list-style-type: none"> – TNF-α hemmere: adalimumab, infliximab, og golimumab. – IL-hemmer: ustekinumab (IL-12 og IL-23) (ID2019_037). – JAK-hemmere: tofacitinib (ID2018_029), filgotinib (ID2021_014). – S1P-reseptormodulator: Ozanimod (ID2021_042) – Entyvio (vedolizumab) (tarmselektivt immunsuppressivt biologisk legemiddel) (ID2014_037).
Kostnader	<p>En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av upadacitinib til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p>
Merknader	<p>I Skottland har The Scottish Medicines Consortium (SMC) vurdert upadacitinib til behandling av ulcerøs kolitt gjennom en forenklet vurdering, med følgende konklusjon: «<i>Upadacitinib offers an additional treatment choice in the therapeutic class of janus kinase inhibitors.</i>»</p>
Kilder	<p>Preparatomtale Rinvoq EMA – EPAR – Assessment report Rinvoq Scottish Medicines Consortium – Upadacitinib (Rinvoq)</p>

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_044, kvitteres ut med dette notatet.

Statens legemiddelverk, 28-10-2022

Anette Grøvan

Fung. Enhetsleder