

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

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

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1,2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA44
Virkestoffnavn: upadacitinib
Handelsnavn: Rinvoq
Legemiddelform:
Depottabletter
MT-søker/innehaver:
AbbVie Deutschland GmbH
& Co. KG. (2)

1.3 Metodetype

Legemiddel
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Mage- og tarmsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet
 Juridiske konsekvenser
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Om MedNytt.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ulcerøs kolitt er en kronisk inflammatorisk tarmsykdom som rammer endetarm (rektum) og nedre deler av tykktarmen (kolon), men sykdommen kan også angripe hele tykktarmen. Hos ca. 1/3 av pasientene er sykdommen utbredt i hele tykktarmen. Forløpet er som oftest svingende, men kan også være kontinuerlig, og med varierende alvorlighetsgrad. Omkring halvparten av pasientene har milde plager. Sykdommen forårsaker blant annet sårdannelse i tarmens slimhinne som gir blødninger, samt produksjon av slim og puss. Dette bidrar til symptomer som blodig og slimete diaré, magesmerter, hyppig avføring, feber, vekttap og nedsatt allmenntilstand. 10-20 % av pasientene har samtidig symptomer fra andre organer (f.eks. leddsmerter, leverbetennelse, øyebetennelse og hudutslett). Debutalder, sykdomsutbredelse og -aktivitet påvirker prognosen. Det er ikke avklart hva som forårsaker tilstanden, men ulcerøs kolitt regnes som en autoimmun sykdom. Årsaken til ulcerøs kolitt kan også være delvis genetisk. Ulcerøs kolitt medfører økt risiko for utvikling av kolorektalkreft, men nyere forskning tyder på at risikoen ikke er så høy som tidligere antatt, og at dagens behandlinger bidrar til å redusere denne risikoen. Ulcerøs kolitt kan ha stor innvirkning på livet til den som rammes (betydelig redusert livskvalitet), og behandling av tilstanden er derfor viktig. Ulcerøs kolitt påvises oftest blant personer i alderen 15-40 år, men både barn og eldre kan utvikle sykdommen. Sykdommen angriper menn og kvinner like hyppig. Prevalensen er ca. 250 per 100 000 personer og insidensen er ca. 14 per 100 000 per år i Norge. Det anslås at ca. 15 000 individer har denne sykdommen i Norge (3-6).

Dagens behandling

Legemiddelbehandlingen avhenger av sykdomsaktivitet og -utbredelse, og har som mål å gi rask symptomlindring og kontroll av den inflammatoriske prosessen (akuttbehandling). Vedlikeholdsbehandling gis for å opprettholde sykdomskontroll og forebygge tilbakefall og komplikasjoner. Behandlingen må individualiseres. De fleste trenger langtidsbehandling med legemidler for å kontrollere sykdommen og noen vil trenge kirurgisk behandling (fjerne deler av eller hele tykktarmen; tarmreseksjon eller kolektomi) (3-6).

Ved milde former for ulcerøs kolitt benyttes 5-aminosalisylsyre (5-ASA) (mesalazin, olsalazin, balsalazid), oftest som monoterapi, ev. med tillegg av lokalt virkende kortikosteroid (budesonid) hos pasienter hvor det ikke oppnås ønsket effekt av 5-ASA. Ved uttalte symptomer kan kortvarig, peroral glukokortikoid-behandling (prednisolon) være indisert. Intermittierende glukokortikoid- eller mesalazin-klyster/stikkpiller kan brukes enten alene eller samtidig med peroral medisiner. Intravenøs glukokortikoid-behandling er også brukt ved alvorlige tilfeller. Ved manglende respons på glukokortikoid-behandling eller glukokortikoid-avhengig sykdom (oppbluss under nedtrapping eller umiddelbart etter seponering) vurderes oppstart av behandling med en TNF-alfa-hemmer (adalimumab, golimumab, infliximab), og/eller azatioprin. For å forebygge immunreaksjoner med dannelse av antistoffer mot TNF-alfa-hemmeren, anbefales kombinasjonsbehandling med azatioprin eller metotreksat ved oppstart (> 6 måneder). Ustekinumab og vedolizumab er behandlingsalternativer ved utilstrekkelig effekt (primær non-respons), tap av effekt eller intoleranse overfor TNF-alfa-hemmere. Ciklosporin har vært brukt og er et alternativ ved alvorlig kolitt, men det er knyttet mye bivirkninger til behandlingen, og residivrisiko er høy ved seponering (6).

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) inngår prisavtaler og gir anbefalinger for valg av biologiske legemidler til behandling av bl.a. ulcerøs kolitt (TNF BIO) (se www.sykehusinnkjop.no).

Virkningsmekanisme

Upadacitinib er en selektiv og reversibel hemmer av Janus-kinase (JAK). JAK er intracellulære enzymer som overfører cytokin- eller vekstfaktorsignaler involvert i et bredt område av cellulære prosesser, inkludert inflammatoriske responser, hematopoiese og immunovervåking. Enzymer i JAK-familien består av fire grupper, JAK1, JAK2, JAK3 og TYK2, der JAK1 er viktig i inflammatoriske cytokinsignaler og JAK3-signaler spiller en rolle i immunovervåking og lymfocytffunksjon. Upadacitinib hemmer fortrinnsvis signalveien for JAK1 eller JAK1/3 (7).

Tidligere godkjent indikasjon

Upadacitinib (Rinvoq) er allerede godkjent til behandling av revmatoid artritt, psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt og atopisk dermatitt (7).

Mulig indikasjon

Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons eller er intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av kliniske fase III studier, som oppsummert under. En av fase III-studiene er U-ACHIEVE, der upadacitinib blir sammenliknet med placebo. U-ACHIEVE-studien består av tre deler. Del 1 undersøker primært dose-respons og bestemmer dosevalg for del 2 av studien (8 uker). Del 2 undersøker effekt (klinisk remisjon) og sikkerhet av upadacitinib versus placebo (8 uker). Del 3 undersøker effekt (klinisk remisjon) og sikkerhet av upadacitinib versus placebo hos pasienter som har vist respons på upadacitinib (re-randomisering) (52 uker). En annen fase III studie er U-ACCOMPLISH, der upadacitinib blir sammenliknet med placebo. U-ACCOMPLISH-studien består av to deler; del 1 er en dobbeltblindet induksjonsfase (8 uker) og del 2 er en påfølgende åpen forlengelsesfase (8 uker) for pasienter som ikke oppnådde klinisk remisjon etter del 1. Pasienter som har deltatt i U-ACHIEVE og U-ACCOMPLISH studiene, og som ellers kvalifiserer for dette, kan gå videre til å delta i langtidsoppfølgingsstudien U-ACTIVATE.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (begge kjønn) 16-75 år med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo score 5-9), som tidligere har respondert utilstrekkelig på, eller har mistet responsen på, eller er intolerante overfor behandling med enten aminosalisylater, kortikosteroider, immunsuppressiva og/eller et biologisk legemiddel (n = 844)	Upadacitinib 1 gang daglig 7,5 mg 15 mg 30 mg 45 mg	Placebo 1 gang daglig	Del 1 og 2: Andel pasienter som oppnår klinisk remisjon ved uke 8 i studien Del 3: Andel pasienter som oppnår klinisk remisjon ved uke 52 i studien	NCT02819635 EudraCTnr 2016-000641-31 M14-234 U-ACHIEVE Fase IIb/III	Studien pågår. Forventet avsluttet januar 2022. Publiserte data foreligger.
Pasienter (begge kjønn) 16-75 år med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo score 5-9), som tidligere har respondert utilstrekkelig på, eller har mistet responsen på, eller er intolerante overfor behandling med enten aminosalisylater, kortikosteroider, immunsuppressiva og/eller et biologisk legemiddel (n = 522)	Upadacitinib 45 mg 1 gang daglig	Placebo 1 gang daglig	Andel pasienter som oppnår klinisk remisjon ved uke 8 i studien	NCT03653026 EudraCTnr 2016-000642-62 M14-675 U-ACCOMPLISH Fase III	Studien er avsluttet (januar 2021).
Pasienter (begge kjønn) 16-75 år med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt, som tidligere har deltatt i hovedstudiene nevnt over (U-ACHIEVE, og U-ACCOMPLISH) (n = 950)	Upadacitinib 1 gang daglig (ulike doser, avhengig av tidligere studie)	Placebo 1 gang daglig	Langtidssikkerhet (bivirkninger) opp til 288 uker	NCT03006068 EudraCTnr 2016-000674-38 M14-533 U-ACTIVATE Fase III	Studien pågår. Forventet avsluttet august 2024.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	<ul style="list-style-type: none"> - Metoden er/har vært til nasjonal metodevurdering, men for andre indikasjoner (for status se NyeMetoder ID2019_098, ID2020_080, ID2020_081, ID2021_085). - Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon (ulcerøs kolitt) har vært til nasjonal metodevurdering og beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2014_037, ID2018_029 og ID2019_037). I tillegg er to andre behandlingsmetoder til metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2021_014 og ID2021_042).
Metodevurdering / systematisk oversikt - internasjonalt -	<ul style="list-style-type: none"> - Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (8,9). - Det er registrert minst en pågående internasjonal metodevurdering (10).
Metodevarsel	<ul style="list-style-type: none"> - Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1, 11).

4. Referanser

- 1) Upadacitinib: Rinvoq - Ulcerative colitis (UC). Specialist Pharmacy Service (SPS). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/upadacitinib/>
- 2) Committee for medicinal products for human use (CHMP). Draft agenda for the meeting on 11-14 October 2021. European Medicines Agency (11.10.2021). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-11-14-october-2021-meeting_en.pdf
- 3) Ulcerøs kolitt. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). (29.07.2021). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/ulceros-kolitt>
- 4) Ulcerøs kolitt. Norsk helseinformatikk (NHI). (Oppdatert 12.12.2020). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/inflammatorisk-tarmsykdom/ulceros-kolitt/>
- 5) Ulcerøs kolitt. Helsebiblioteket.no. (Publisert 07.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/alle-brosjyrer/ulceros-kolitt>
- 6) Ulcerøs kolitt (T12.6.1). Norsk legemiddelhandbok. (21.01.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T12.6.1>
- 7) Preparatomtale: Rinvoq (upadacitinib). Statens Legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_no.pdf
- 8) Ma C, Lee JK, Mitra AR, Teriaky A, Choudhary D, Nguyen TM, Vande Castele N, Khanna R, Panaccione R, Feagan BG, Jairath V. Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Jul;50(1):5-23. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/d2ae22d8a45d3e86538bee9ef17632c72135f10c>
- 9) Lucaci LA, Seicean R, Seicean A. Small molecule drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases: which one, when and why? - a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jun;32(6):669-677. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/9a21b30eae5ef628b07f8488add829e7ac1f0187>
- 10) Upadacitinib for treating moderately to severely active ulcerative colitis [ID3953]. Awaiting development [GID-TA10866]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (08.11.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10866/documents>
- 11) Upadacitinib for ulcerative colitis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 12922. Tilgjengelig fra: https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2021/08/12922-TSID_10470-Upadacitinib-for-Ulcerative-Colitis-V1.0-APR2021-NONCONF.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.01.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.