

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_014

Filgotinib (Jyseleca) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor enten konvensjonell behandling eller et biologiske legemiddel.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

28-02-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

VURDERING AV JYSELECA

Hva er Jyseleca?

Jyseleca tilhører en gruppe legemidler som kalles Janus-kinase-hemmere, som bidrar til å redusere betennelse.

Jyseleca brukes til å behandle voksne med ulcerøs kolitt, en betennelsessykdom i tarmen. Den kan brukes hvis tidligere behandling ikke fungerte godt nok eller ikke ble tålt. Jyseleca er en tablett som tas daglig.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Sykdommen gir magesmerter og blodig, slimete diaré og fører til betydelig redusert livskvalitet.

Hvem kan få behandling med Jyseleca?

Voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som ikke har fått god nok effekt eller som ikke har tolerert tidligere behandling, kan få behandling med Jyseleca. Dette utgjør i underkant av 4 000 pasienter i året.

Hvilken nytte har Jyseleca?

Jyseleca hemmer aktiviteten til enzymene Janus kinase (JAK1). Disse enzymene spiller en viktig rolle i betennelsesprosessen i tarmen ved ulcerøs kolitt. Gjennom å stoppe disse enzymene, demper Jyseleca betennelsen og gir mindre symptomer hos en del av pasientene.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Jyseleca ved ulcerøs kolitt er undersøkt i den kliniske studien SELECTION. I studien ble pasientene trukket ut til å få behandling enten med Jyseleca eller med placebo (juksemedisin).

I Norge er det pasienter som ikke har fått god nok effekt eller som ikke har tolerert biologiske legemidler som er aktuelle for behandling med Jyseleca. Etter 10 uker i studien hadde 11 % av pasientene som fikk Jyseleca og 4 % av pasientene som fikk juksemedisin milde eller ingen symptomer. Pasientene som fikk god nok effekt, kunne fortsette behandlingen. Av pasientene som fortsatte med behandlingen, hadde 12 % av de som fikk Jyseleca og 2 % av de som fikk placebo fremdeles god effekt av behandlingen i inntil 58 uker.

Legemiddelfirmaet Gilead har brukt statistiske metoder for å sammenligne behandling med Jyseleca og behandling med biologiske legemidler som brukes i dag i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert den kliniske studien. Studien viser at Jyseleca har effekt på viktige symptomer ved ulcerøs kolitt i det tidsrommet som er studert, altså minst ett år. Samtidig er det mange andre faktorer som påvirker sykdommen, og som gjør at alvorligheten av sykdommen varierer over tid. Vi vet lite om langtidseffekten av Jyseleca.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva mener vi med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva vi mener med et godt leveår [her](#).

Hva er ulcerøs kolitt? Du kan lese om ulcerøs kolitt på helsenorge.no [[Ulcerøs kolitt - helsenorge.no](#)]

Hva koster Jyseleca?

Sykehusinnkjøp vurderer kostnadene ved bruk av Jyseleca til behandling av pasienter med ulcerøs kolitt. Dette vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

I denne saken har Legemiddelverket ikke vurdert forholdet mellom nytten og kostnaden av Jyseleca. Vi har bare vurdert om Jyseleca er like bra og trygt å bruke som de legemidlene som brukes i dag i norsk klinisk praksis. Klinikere Legemiddelverket har snakket med, vurderer at den effekten som Jyseleca har vist i den kliniske studien er på nivå med effekten til legemidlene som brukes i dag ved ulcerøs kolitt.

Hvem avgjør om Jyseleca skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i denne saken er å vurdere om Jyseleca er like bra og trygg å bruke som de medisinene som allerede er i bruk til behandling av ulcerøs kolitt. Sykehusinnkjøp vurderer kostnadene. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, fattar den endelige beslutningen om Jyseleca blir innført til bruk i norske sykehus.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
VURDERING AV JYSELECA.....	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE.....	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING.....	9
1.2 ULCERØS KOLITT	9
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	10
1.4 BEHANDLING AV MODERAT TIL ALVORLIG ULCERØS KOLITT.....	11
1.4.1 <i>Behandling med filgotinib</i>	11
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	12
1.4.3 <i>Plassering av filgotinib i behandlingstilbudet</i>	13
1.5 KOMPARATOR.....	13
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	14
3 PICO.....	17
3.1 PASIENTPOPULASJON	17
3.2 INTERVENSJON	19
3.3 KOMPARATOR.....	20
3.4 UTFALLSMÅL.....	20
3.4.1 <i>Effekt</i>	20
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	25
4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON	27
REFERANSER.....	28
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	30

LOGG

Bestillings-ID:	<i>ID2021_014: Filgotinib (Jyseleca) - Indikasjon II - Behandling av ulcerøs kolitt</i>
Ordlyd i bestilling:	En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for filgotinib (Jyseleca) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor enten konvensjonell behandling eller et biologiske legemiddel. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Gilead Galapagos (fra og med 01-01-2022)
Preparat:	Jyseleca
Virkestoff:	Filgotinib
Indikasjon:	Jyseleca er indisert for behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor enten konvensjonell behandling eller et biologiske legemiddel.
ATC-nr:	L04AA05
Prosess	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	12-11-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	18-12-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07-07-2021
Klinikere kontaktet for første gang	24-11-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	11-10-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	N/A
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	N/A
Rapport ferdigstilt:	28-02-2022
Saksbehandlingstid:	224 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 224 dager.
Saksutredere:	Angeliki Louiza Politi
Kliniske eksperter:	Hilde Løland von Volkmann Lars Normann Karlsen Rasmus Goll

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

ORDLISTE

ADA	Adalimumab
AUP	Apotekenes utsalgspris
ATP	Adenosintrifosfat
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic drugs
GOL	Golimumab
IFX	Infliximab
JAK	Janus kinase
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MXT	Metotrexat
NMA	Nettverksmetaanalyse
NMSC	Ikke-melanom hudkreft
RA	Revmatoid artritt
TyK2	Tyrosinkinase 2
TNF α	Tumornekrosefaktor alfa
TOFA	Tofacitinib
UC	Ulcerøs kolitt
UST	Ustekinumab
VDZ	Vedolizumab
6-MP	6-merkaptopurin

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Filgotinib (Jyseleca) er et kjent virkestoff som fikk markedsføringstillatelse (MT) 24.09.2020 som monoterapi eller i kombinasjon med metotrexat (MXT) til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er). Måneden etter ble filgotinib innført av Beslutningsforum for nye metoder (1).

Filgotinib fikk i desember 2021 MT med følgende utvidelse av indikasjon:

Filgotinib til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor enten konvensjonell behandling eller et biologiske legemiddel.

I denne metodevurderingen vurderes filgotinib (Jyseleca) til behandling av ulcerøs kolitt.

Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med vurdering av relativ effekt og sikkerhet ved bruk av filgotinib i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2021_014) og godkjent indikasjon.

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av filgotinib til behandling av pasienter med ulcerøs kolitt vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

1.2 ULCERØS KOLITT

Ulcerøs kolitt (UC) er en inflammatorisk tarmsykdom som rammer tykktarm (kolon) og endetarm (rektum) med varierende utbredelse. Hos ca. 1/3 av pasientene er sykdommen utbredt i hele kolon (2). Årsaken til sykdommen er ukjent, men genetiske faktorer er av betydning i kombinasjon med miljøtriggere (3). Sykdommen er trolig en autoimmun sykdom hvor en inflammatorisk respons mot bakterier i tarmen fører til kronisk betennelse (4). Tilstanden kan være vanskelig å diagnostisere fordi symptomene kan ligne på andre tarmsykdommer som f.eks. bakterieinfeksjoner i tarmen eller Crohns sykdom, som er en annen kronisk inflammatorisk tarmsykdom (5). De vanligste symptomene ved UC er magesmerter og blodig og slimete diaré. Ekstraintestinale manifestasjoner fra ledd, hud, øyne, lever og/eller nyrer kan forekomme hos ca. 25 % av pasientene (3, 5). Fatigue, utmattelse og manglende energi ses blant 22 til 69 % av pasientene, og kan påvirke både livskvalitet og arbeidsevne (3).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Det anslås at ca. 15 000 individer har denne sykdommen i Norge i dag. Antall nye tilfeller per år er om lag 14 per 100.000 og antallet er økende (3, 5). Sykdommen debuterer oftest hos unge voksne (15-40 år) og angriper menn og kvinner like hyppig (3).

I Norge behandles pasienter med UC sekvensielt med tilgjengelige behandlingsstrategier. Ved sviktende effekt av konvensjonell behandling, brukes biologiske legemidler i tillegg (se kapittel 2.4). Biologiske

terapi har ført til betydelig forbedring i behandlingen av UC, men ikke alle pasienter har nytte av disse legemidlene. Det er i underkant av 4000 pasienter som blir behandlet for moderat til alvorlig UC med biologiske legemidler i Norge årlig (10, 11), og dessverre er det slik at 50 % av pasientene ikke responderer på TNF α -behandling (5). En stor andel vil heller ikke respondere på eller utvikle resistens mot vedolizumab (integrin-hemmer) og tofacitinib (JAK-hemmer) (12). Det er derfor behov for flere behandlingsalternativer.

Filgotinib har fått MT til bruk hos pasienter med UC som både har og ikke har vært tidligere behandlet med biologiske legemidler. Legemiddelverket fokuserer på de biologisk-erfarne pasientene i denne metodevurderingsrapporten, siden det er denne pasientgruppen som per i dag anses å være mest relevant for norske forhold.

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 vurdere den relative effekten og sikkerheten av filgotinib sammenlignet med legemidlene i TNF/BIO anbudet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Legemiddelverket har tidligere vurdert alvorlighetsgraden av UC. UC har liten/ingen påvirkning på dødelighet, men pasientene har betydelig redusert livskvalitet som følge av sykdommen (13). Anslagene viste at helsetapet for pasientene tilsvarte 9,5 gode leveår (13).

1.4 BEHANDLING AV MODERAT TIL ALVORLIG ULCERØS KOLITT

1.4.1 Behandling med filgotinib

- Indikasjon

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). Brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (MTX).

Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv UC som har hatt utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Denne metodevurderingen gjelder indikasjonen UC.

- Virkningsmekanisme

Filgotinib er en adenosintrifosfat (ATP)-kompetitiv og reversibel hemmer av JAK-familien. JAK er intracellulære enzymer som overfører signaler som oppstår ved interaksjon mellom cytokiner eller vekstfaktorer og reseptorer på cellemembranen. Det er fortrinnsvis aktiviteten til JAK1 som blir hemmet av filgotinib. JAK1 er viktig for å mediere inflammatoriske cytokinsignaler, som bl.a. er involvert i inflammasjon ved UC.

- Dosering

Anbefalt dose for induksjons- og vedlikeholdsbehandling er 200 mg filgotinib tabletter peroralt én gang daglig. For pasienter med UC som ikke viser tilstrekkelig terapeutisk nytte i løpet av de første 10 ukene med behandling, kan ytterligere 12 uker med induksjonsbehandling med filgotinib 200 mg én gang daglig gi ytterligere symptomlindring. Pasienter som ikke har vist terapeutisk nytte etter 22 uker med behandling, skal seponere filgotinib.

Veiledning for laboratorieovervåking av absolutt nøytrofilitall (ANC), absolutt lymfocytall (ALC), hemoglobin (Hb) og lipidparametre ved oppstart av eller avbrudd i behandling er oppgitt i preparatomtalen. Hvis pasienten utvikler en alvorlig infeksjon, skal behandlingen avbrytes til infeksjonen er under kontroll.

- Bivirkninger

Den samlede sikkerhetsprofilen observert hos pasienter med UC behandlet med filgotinib var generelt konsistent med sikkerhetsprofilen observert hos pasienter med RA, hvor de hyppigst rapporterte bivirkningene er kvalme (3,5 %), øvre luftveisinfeksjon (3,3 %), urinveisinfeksjon (UVI, 1,7 %) og svimmelhet (1,2 %).

For utfyllende informasjon om filgotinib henvises det til godkjent preparatomtale (14).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Sykdommen har oftest en intermitterende karakter, men kronisk aktive og fulminante tilfeller (5-15 %) er ikke sjeldne. De sistnevnte krever intensiv behandling og i noen tilfeller akutt operasjon (3). Det finnes ingen kurativ behandling for UC. Målet med behandlingen er rask symptomlindring og kontroll av inflammasjonen. Vedlikeholdsbehandling gis for å opprettholde sykdomskontroll og forebygge tilbakefall og komplikasjoner (2). Valg av behandlingsregime avhenger av alvorlighet og utbredelse av inflammasjonen, og de fleste vil trenge langtidsbehandling for å kontrollere sykdommen (2). Selv om de nye medisinene har ført til færre tilbakefall, har de fleste minst ett residiv innenfor en tiårsperiode (3). Noen få har mer eller mindre kontinuerlige plagsomme symptomer som ikke lindres av medisin, og vil ofte være aktuelle for operasjon (3).

5-Aminosalisylsyre (mesalazin) eller sulfasalazin regnes som basismedisiner og brukes også i vedlikeholdsbehandling av UC. Andre aktuelle legemidler er prednisolon, azatioprin (AZA), mercaptopurin og metotrexat (MXT) (2). Prednisolon virker betennelsesdempende og er indisert ved uttalte symptomer, men grunnet bivirkninger som beinskjørhet, vektoppgang og diabetes II, er langtidsbruk frarådet (15). Ved utilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling, eller oppblussing under nedtrapping eller etter seponering av prednisolon, bør man vurdere oppstart av behandling med en TNF α -hemmer og/eller AZA (2).

TNF α -hemmerne adalimumab (ADA), infliksimab (IFX) og golimumab (GOL), IL-12/IL-23-hemmeren ustekinumab (UST), integrin-hemmeren vedolizumab (VDZ) og JAK-hemmeren tofacitinib (TOFA) er alle innført ved ulcerøs kolitt. Disse legemidlene er inkludert i TNF/BIO anbudet for UC fra Sykehusinnkjøp HF (se figur 1), og administreres enten som subkutan injeksjon eller intravenøs infusjon, utenom tofacitinib som gis peroralt. Tofacitinib ble inkludert i TNF/BIO anbudet gjeldende fra 01.02.2022 (18, 19), se beslutning fra Beslutningsforum 17.01.2022 (20). VDZ er innført i de tilfellene der konvensjonell terapi med tillegg av TNF α -hemmer er kontraindisert eller ikke har hatt tilstrekkelig effekt. Ved oppstart (>6 måneder) anbefales kombinasjonsbehandling med AZA eller MXT til forebygging av antistoffdannelse mot TNF α -hemmeren (2).

Ulcerøs kolitt

Produkt	Dosering	Adm. form
Adalimumab Hyrimoz	160 mg i uke 0, 80 mg i uke 2, deretter 40 mg hver annen uke.	S.c.
Infliksimab Zessly	5 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon etterfulgt av ytterligere infusjoner med doser på 5 mg/kg kroppsvekt, 2 og 6 uker etter den første infusjonen, deretter hver 8. uke.	I.V.
Tofacitinib Xeljanz	Den anbefalte dosen er 10 mg gitt oralt to ganger daglig i 8 uker for induksjon. Den anbefalte dosen for vedlikeholdsbehandling er 5 mg tofacitinib gitt oralt to ganger daglig.	Tabl.
Ustekinumab Stelara	Bolusdose infusjon: ≤ 55 kg 260 mg. > 55 kg til ≤ 85 kg 390 mg. > 85 kg 520 mg. 8 uker etter i.v.-dosen: 90 mg s.c. Deretter 90 mg s.c. hver 12. uke.	S.c.
Golimumab Simponi 50mg	Pasienter <80 kg: 200 mg ved oppstart, 100 mg etter 1 uke, deretter 50 mg hver 4. uke.	S.c.
Ustekinumab Stelara	Ved redusert respons: Bolusdose infusjon: ≤ 55 kg 260 mg. > 55 kg til ≤ 85 kg 390 mg. > 85 kg 520 mg. 8 uker etter i.v. dosen: 90 mg s.c. Deretter 90 mg s.c. hver 8. uke.	S.c.
Golimumab Simponi 100mg	Pasienter ≥80 kg: 200 mg ved oppstart, 100 mg etter 1 uke, deretter 100 mg hver 4. uke.	S.c.

Ulcerøs kolitt

Produkt	Dosering	Adm. form
Adalimumab Imraldi	160 mg i uke 0, 80 mg i uke 2, deretter 40 mg hver annen uke.	S.c.
Infliksimab Zessly	5 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon etterfulgt av ytterligere infusjoner med doser på 5 mg/kg kroppsvekt, 2 og 6 uker etter den første infusjonen, deretter hver 8. uke.	I.V.
Tofacitinib Xeljanz	Den anbefalte dosen er 10 mg gitt oralt to ganger daglig i 8 uker for induksjon. Den anbefalte dosen for vedlikeholdsbehandling er 5 mg tofacitinib gitt oralt to ganger daglig.	Tabl.
Ustekinumab Stelara	Bolusdose infusjon: ≤ 55 kg 260 mg. > 55 kg til ≤ 85 kg 390 mg. > 85 kg 520 mg. 8 uker etter i.v.-dosen: 90 mg s.c. Deretter 90 mg s.c. hver 12. uke.	S.c.
Golimumab Simponi 50mg	Pasienter <80 kg: 200 mg ved oppstart, 100 mg etter 1 uke, deretter 50 mg hver 4. uke.	S.c.
Ustekinumab Stelara	Ved redusert respons: Bolusdose infusjon: ≤ 55 kg 260 mg. > 55 kg til ≤ 85 kg 390 mg. > 85 kg 520 mg. 8 uker etter i.v. dosen: 90 mg s.c. Deretter 90 mg s.c. hver 8. uke.	S.c.
Golimumab Simponi 100mg	Pasienter ≥80 kg: 200 mg ved oppstart, 100 mg etter 1 uke, deretter 100 mg hver 4. uke.	S.c.

Figur 1. Anbefalinger fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler, for Helse Sør-øst og Helse Nord til venstre, og Helse Vest og Helse Midt-Norge til høyre. Vedolizumab vises ikke i tabellen over, men er nevnt i anbefalingene til behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt i de tilfellene der behandling med konvensjonell terapi med tillegg av TNF α -hemmere enten ikke har hatt tilstrekkelig klinisk effekt, eller er kontraindisert. Tofacitinib er blitt inkludert i anbefalingene etter 01.02.2022 (18, 19).

1.4.3 Plassering av filgotinib i behandlingstilbudet

Filgotinib har fått MT til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv UC som har hatt utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor enten konvensjonell behandling eller et biologiske legemiddel (14). Dette er samme bruksområde som for de legemidlene som er på markedet i dag og inngår i TNF/BIO anbudet (16, 17).

Til Bestillerforum for Nye metoder ga Helse Midt Norge RHF innspill om at filgotinib «er aktuell for pasienter som ikke kan/vil gå videre til kirurgisk behandling der hvor adekvat biologisk behandling ikke har hatt eller har tapt effekt» (21). De kliniske ekspertene som har bistått Legemiddelverket i denne metodevurderingen vurderer også at per i dag vil filgotinib kun være aktuell til pasienter som har hatt utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor et biologisk legemiddel.

1.5 KOMPARATOR

Legemiddelverket vurderer at legemidlene i TNF/BIO anbudet er de mest relevante komparatorer for denne metodevurderingen.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Gilead har sendt inn dokumentasjon fra de kliniske studiene SELECTION, SELECTION LTE, MANTA og MANTA-RAY. De to førstnevnte lå til grunn for søknaden om markedsføringstillatelse av filgotinib ved moderat til alvorlig UC. Ettersom de biologisk-erfarne pasientene i SELECTION-studien anses som mest representative av norske forhold, er denne kliniske studien den mest relevante for denne metodevurderingen.

Det foreligger ingen direkte sammenlignende studier mellom filgotinib og andre biologiske legemidlene som brukes ved UC. Gilead har derfor gjort et systematisk litteratursøk (SLR), og har i tillegg sendt inn to nettverksmetaanalyser (NMA) som sammenligner den relative effekten og sikkerheten av filgotinib med legemidlene i TNF/BIO anbudet (TNF α -hemmere, ustekinumab, vedolizumab og tofacitinib) hos henholdsvis biologisk-naive og biologisk-erfarne pasienter. Tofacitinib er også en JAK-hemmer, men hemmer flere JAK-reseptorer enn filgotinib og har potensielt alvorlige bivirkninger som fører til at legemiddelet er under særlig overvåking (20, 21).

Legemiddelverket har basert metodevurderingen på SELECTION-studien og innspill fra kliniske eksperter, og har ikke vurdert de innsendte NMA-ene.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

SELECTION-studien

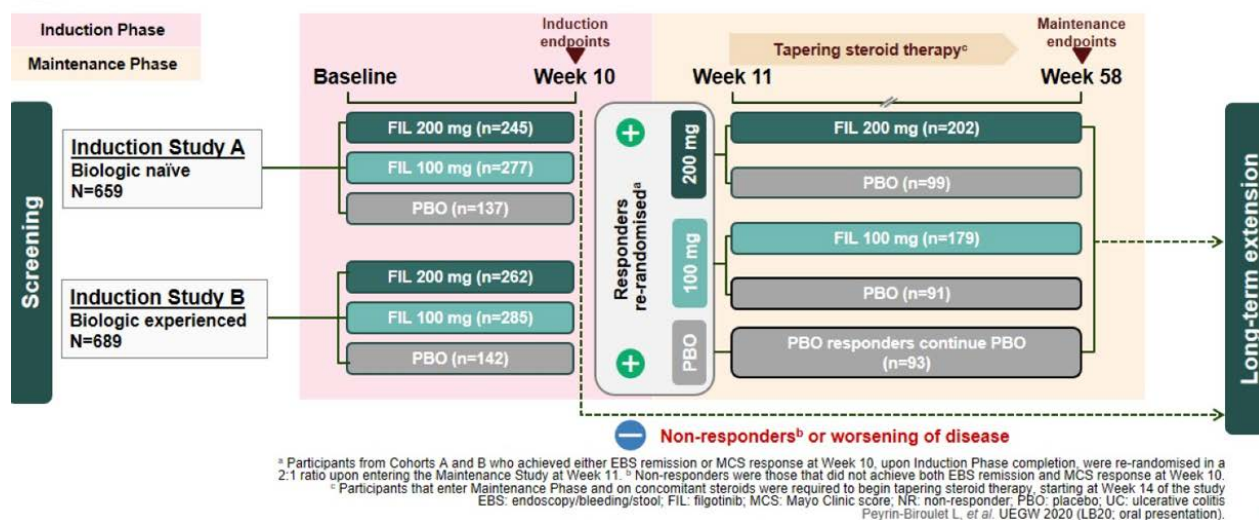
Effekt og sikkerhet av filgotinib 100 mg eller 200 mg én gang daglig ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, kombinert fase 2b/3-studie (SELECTION) hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv UC¹ (se Figur 2 for en illustrasjon av studiedesignet). SELECTION begynte med to 11-ukers induksjonsstudier: studie A/ UC-1 med pasienter som var behandlingsnaive for biologiske legemidler og som hadde utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor kortikosteroider eller immunmodulatorer, og studie B/ UC-2 av biologisk-erfarne pasienter med utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor TNF α -hemmer eller vedolizumab (22). Behandlede pasienter som oppnådde klinisk respons² eller remisjon³ ved uke 10 ble randomisert på nytt til å få induksjonsdosen med filgotinib eller placebo til uke 58 (vedlikeholdsstudien UC-3). Pasientene kunne bruke stabile doser av

¹ definert etter følgende kriteriene: Mayo Clinic-score (MCS) 6 til 12, endoskopi-subscore ≥ 2 , rektal blødning-subscore ≥ 1 , avføringsfrekvens-subscore ≥ 1 og Physician's Global Assessment-subscore ≥ 2

² Klinisk respons var definert som en reduksjon i MCS på ≥ 3 poeng og $\geq 30\%$ reduksjon i forhold til baseline, med en medfølgende reduksjon i rektal blødning-subscore på ≥ 1 poeng eller en absolutt rektal blødning-subscore på 0 eller 1.

³ Klinisk remisjon er definert som MCS endoskopi-subscore på 0 eller 1 (endoskopi-subscore på 0 definert som normal eller inaktiv sykdom, og subscore på 1 definert som tilstedeværelse av erytem, redusert vaskulært mønster og ingen skjørhet), rektal blødning-subscore på 0 (ingen rektal blødning) og minst ett poengs reduksjon i avføringsfrekvens-subscore i forhold til baseline for å oppnå 0 eller 1.

samtidige behandlinger for UC, inkludert orale aminosalisylder, orale kortikosteroider (prednison-ekvivalent dose opptil 30 mg/dag), og immunmodulatorer (AZA, 6-MP eller MXT), men nedtrapping av kortikosteroider var påkrevd tre uker etter inkludering i vedlikeholdsstudien (22).



Figur 2. Studiedesign til SELECTION-studie (fra innsendt dokumentasjon). Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde klinisk remisjon ved uke 10 i UC-1 og UC-2, og ved uke 58 i UC-3. Viktige sekundære effektendepunkter for induksjonsstudiene inkluderte Mayo Clinic-score (MCS)-remisjon, endoskopisk remisjon og histologisk remisjon ved uke 10. For vedlikeholdsstudien var viktige sekundære effektendepunkter MCS-remisjon, vedvarende klinisk remisjon, 6-måneders kortikosteroid-fri klinisk remisjon, endoskopisk remisjon og histologisk remisjon ved uke 58.

Studier som pågår

Tabell 1. Oversikt over pågående, innsendte studier.

Studie	Populasjon	Inter- vensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
SELECTION LTE NCT02914535	Pasienter uten klinisk respons eller remisjon ved uke 10 i SELECTION studiene A &B (n=1161)	Filgotinib 200 mg	Placebo (N=133)	Sikkerhet	Endring av MCS komponenter fra baseline
Dette er en forlengelsesstudie med pasienter som deltok i SELECTION-studien hvor pasienter fikk filgotinib 200 mg (N=871), filgotinib 100 mg (N=157) eller placebo (N=133) med en median varighet på henholdsvis 55, 36 og 32 uker. Pasienter som ikke oppnådde klinisk respons eller remisjon ved uke 10 i studier UC-1 og UC-2, kunne velge å få filgotinib 200 mg (open-label, median varighet på 55 uker). Formålet med studien er å undersøke sikkerhetsprofilen til filgotinib over lang tid.					
MANTA NCT03201445	Menn (21-65 år) med moderat til alvorlig aktiv inflammatorisk tarmsykdom. (estimert n = 250)	Filgotinib 200mg	Placebo	Andel deltakere med ≥50 % reduksjon fra baseline i sædcelle- konsentrasjon etter 13 uker	Andel deltakere med ≥50 % reduksjon fra baseline i sædcellekonsentrasjon etter 26 uker Endring fra baseline i prosentandel av bevegelige sædceller, totalt antall sædceller, sædcelle-konsentrasjon, ejakulasjonsvolum og prosentandel av normal sædmorfologi etter 13 og 26 uker
MANTA-RAy NCT03926195	Menn (21-65 år) med aktiv RA, psoriasis-artritt, ankyloserende spondylitt eller ikke-rSpA (n=109)	Filgotinib 200mg	Placebo	Andel deltakere med ≥50 % reduksjon fra baseline i sædcelle- konsentrasjon etter 13 uker	Andel deltakere med ≥50 % reduksjon fra baseline i sædcelle-konsentrasjon etter 26 uker Endring fra baseline i prosentandel av bevegelige sædceller, totalt antall sædceller, sædcelle-konsentrasjon, ejakulasjonsvolum og prosentandel av normal sædmorfologi etter 13 og 26 uker
MANTA og MANTA- RAy studiene anses som <i>relevante for den framtidige sikkerhetsprofilen til filgotinib</i> .					

3 PICO⁴

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Filgotinib har MT til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv UC som har hatt utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor enten konvensjonell behandling eller et biologiske legemiddel. I norsk klinisk praksis i dag vil filgotinib være aktuell å bruke *etter* biologiske legemidler. Ifølge en av klinikerne Legemiddelverket har snakket med er omtrent 50 % av pasientene som får biologiske legemidler til behandling av UC fremdeles i remisjon etter ett år. De resterende pasientene har behov for annen behandling, og filgotinib kan komme som et alternativ til disse pasientene.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I SELECTION var det 1241 pasienter med moderat til alvorlig UC i induksjonsstudien som var delt i UC-1 og UC-2; 664 av de fortsatt videre i vedlikeholdsstudien UC-3 (53,5 %). Studie B/UC-2 inkluderte biologisk-erfarne pasienter med utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor TNF α -hemmer eller vedolizumab. For mer informasjon om SELECTION-studien se i kapitel 3.1.

Gjennomsnittsalder i denne studien var 43 (14,4) år, noe som er representativt for norsk klinisk praksis, og i tråd med det vi har sett i tidligere metodevurderinger innenfor samme terapiområdet. Det samme gjelder for inklusjonskriteriet MCS mellom 6-12. Gjennomsnittlig sykdomsvarighet fra diagnose til første dose var 9,8 (7,56) år, og 73,7 % av pasientene hadde MCS \geq 9. Gjennomsnittlig MCS ved baseline var 9,3 (1,35) (23). Pasientkarakteristika fra SELECTION-studien presenteres i tabellen under.

I UC-2 studien, som er mest relevant for denne metodevurderingen, hadde 78 % av pasientene en endoskopisk subscore på 3 ved baseline; 85 % hadde mislyktes med minst 1 tidligere TNF α -hemmer, 52 % hadde mislyktes med vedolizumab, og 43 % hadde mislyktes med minst 1 TNF α -hemmer og vedolizumab; 36 % fikk kun orale kortikosteroider, 13 % kun immunmodulatorer, 10 % kortikosteroider og immunmodulatorer og 41 % verken kortikosteroider eller immunmodulatorer (14).

⁴ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 2. Pasientkarakteristika i SELECTION-studien (27).

	Induction study A: biologic-naive patients			Induction study B: biologic-experienced patients		
	Placebo (n=137)	Filgotinib 100 mg (n=277)	Filgotinib 200 mg (n=245)	Placebo (n=142)	Filgotinib 100 mg (n=285)	Filgotinib 200 mg (n=262)
Age, years	41 (12.9)	42 (13.3)	42 (13.1)	44 (14.9)	43 (14.3)	43 (14.2)
Sex						
Female	50 (36.5%)	120 (43.3%)	122 (49.8%)	56 (39.4%)	99 (34.7%)	114 (43.5%)
Male	87 (63.5%)	157 (56.7%)	123 (50.2%)	86 (60.6%)	186 (65.3%)	148 (56.5%)
Duration of ulcerative colitis, years	6.4 (7.4)	6.7 (7.4)	7.2 (6.9)	10.2 (8.2)	9.7 (7.2)	9.8 (7.6)
Total Mayo Clinic Score	8.7 (1.3)	8.6 (1.4)	8.6 (1.3)	9.3 (1.4)	9.3 (1.3)	9.2 (1.4)
Mayo endoscopy subscore of 3	76 (55.5%)	159 (57.4%)	133 (54.3%)	111 (78.2%)	222 (77.9%)	203 (77.5%)
C-reactive protein, mg/L	5.8 (7.6)	7.8 (17.4)	8.6 (16.3)	14.0 (24.3)	11.7 (18.0)	12.2 (14.9)
Faecal calprotectin, µg/g	2231 (2917)	2001 (3448)	2059 (2639)	2479 (3571)	2236 (3095)	2845 (4077)
Concomitant use of systemic corticosteroids*	34 (24.8%)	67 (24.2%)	54 (22.0%)	51 (35.9%)	103 (36.1%)	94 (35.9%)
Concomitant use of immunosuppressants*†	33 (24.1%)	63 (22.7%)	53 (21.6%)	21 (14.8%)	34 (11.9%)	34 (13.0%)
Concomitant use of systemic corticosteroids and immunosuppressants	8 (5.8%)	19 (6.9%)	20 (8.2%)	11 (7.7%)	28 (9.8%)	28 (10.7%)
Prednisone-equivalent dose, mg/day	20.0 (15.0-30.0)	15.0 (10.0-25.0)	20.0 (10.0-25.0)	20.0 (10.0-20.0)	20.0 (10.0-20.0)	15.0 (10.0-20.0)
Number of previous biologic agents‡						
0	137 (100.0%)	275 (99.3%)	245 (100.0%)	3 (2.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
1	--	1 (0.4%)	--	46 (32.4%)	98 (34.4%)	80 (30.5%)
2	--	1 (0.4%)	--	45 (31.7%)	109 (38.2%)	90 (34.4%)
≥3	--	--	--	48 (33.8%)	76 (26.7%)	89 (34.0%)
Previous use of at least one TNF antagonist	--	2 (0.7%)	--	130 (91.5%)	266 (93.3%)	242 (92.4%)
Previous use of vedolizumab	--	1 (0.4%)	--	85 (59.9%)	145 (50.9%)	164 (62.6%)
Previous use of at least one TNF antagonist and vedolizumab	--	1 (0.4%)	--	76 (53.5%)	128 (44.9%)	147 (56.1%)
Previous failure of a TNF antagonist and vedolizumab	--	1 (0.4%)	--	64 (45.1%)	113 (39.6%)	120 (45.8%)

Data are n (%), mean (SD), or median (IQR). TNF=tumour necrosis factor. *Corticosteroids or immunosuppressants, but not both. †6-mercaptopurine, azathioprine, and methotrexate. ‡Patients who received biologic agents in induction study A and patients who did not receive biologic agents in induction study B were ineligible.

Table 1: Baseline demographics and characteristics of patients in induction studies A and B

Legemiddelverkets vurdering

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at induksjonsstudien B/UC-2 er mest relevant for norsk klinisk praksis i dag. Dette på grunn av anbefalingene i TNF/BIO anbudet for UC.

Pasientpopulasjon i denne studien vurderes som representativ for den norske pasientpopulasjonen.

Pasientene i UC-2 hadde en høyere sykdomsaktivitet og lengre sykdomsvarighet enn pasienter i UC-1 (biologisk-naive), noe som er forventet (29). I tillegg, hadde om lag en tredjedel av pasientene i denne studien (30,9 %) brukt minst 3 biologiske legemidler, og halvparten (50,9 %) hadde brukt både TNF α hemmer og VDZ (23). Ifølge klinikere er det variasjoner når det gjelder bruk av VDZ i norsk klinisk praksis, og andelen biologisk erfarne pasienter som har brukt VDZ tidligere er ikke like høy i alle deler av landet som i studien.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket antar at pasienter i norsk klinisk praksis vil bli behandlet med filgotinib i henhold til preparatomtalen (se kapitel 2.4.1).

Innsendt klinisk dokumentasjon

I SELECTION-studien ble det benyttet doser på 100 mg og 200 mg daglig for filgotinib. Studieresultatene for pasienter som fikk filgotinib 100 mg var ikke statistisk signifikante sammenlignet med placebo (23). Denne doseringen er ikke anbefalt i preparatomtalen til behandling av UC, og er dermed ikke tatt i betraktning i denne metodevurderingen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket antar at filgotinib vil bli benyttet i henhold til preparatomtalen i norsk klinisk praksis. Metodevurderingen er dermed begrenset til studiepopulasjonen som mottok 200 mg filgotinib, i tråd med den godkjente dosen for induksjons- og vedlikeholdsbehandling med filgotinib.

Norske klinikere understreker at filgotinib kommer i en fordelaktig administrasjonsform (peroralt, gis med eller uten mat). Dette kan redusere ressursbruk for sykehusene sammenlignet med biologiske legemidler som gis som injeksjon eller infusjon. Annen oppfølging av pasientene vil ifølge klinikere være tilsvarende som for pasienter som får biologiske legemidler, og det vil dermed ikke være noen forskjell med tanke på for eksempel bivirkningsovervåking. Det er ulike doseringsintervall for filgotinib og de biologiske legemidlene. Filgotinib doseres 1 gang daglig mens de øvrige legemidlene doseres med opptil flere ukers intervaller (se kapittel 2.4). I tillegg påpeker klinikerne at filgotinib ser ut til å ha en rask virkning, og videre at det antas liten antistoffdannelse, noe som kan bety at pasienter i mindre grad taper effekt over tid.

3.3 KOMPparator

Norsk klinisk praksis

Pasienter som ikke har fått tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling, behandles i dag med legemidler som inngår i TNF/BIO anbudet for UC. For ytterligere informasjon om dagens behandlingsretningslinjer se også Kapittel 1.4.2. Valget av behandling for nye pasienter og ved bytte av behandling avgjøres av anbefalinger i TNF/BIO anbudet.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Komparator i SELECTION-studien er placebo.

I nettverksmetaanalysene fra Gilead blir filgotinib sammenlignet med TNF α -hemmerene infliximab, adalimumab og golimumab, interleukin 12 og 23-hemmeren ustekinumab, integrin-hemmeren vedolizumab og JAK-hemmeren tofacitinib.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at de legemidlene som inngår i TNF/BIO anbudet for UC er relevante komparatorer for pasienter som ikke tolererer eller ikke har tilfredsstillende respons på konvensjonell terapi eller et biologisk legemiddel. Det er en svakhet ved dokumentasjonen at det ikke finnes studier som direkte sammenligner filgotinib med annen aktiv behandling.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultatene for pasienter som fikk filgotinib 100 mg var ikke statistisk signifikante i SELECTION-studien (23), og er derfor ikke omtalt i rapporten.

Den randomiserte placebokontrollert studien SELECTION viste at en signifikant høyere andel av de biologisk erfarne pasientene som fikk filgotinib 200 mg oppnådde klinisk remisjon ved uke 10 sammenlignet med placebo, se tabell 3 (14). Andelen pasienter i UC-2 som oppnådde en klinisk respons ved uke 10 var 53,1 % i filgotinib-gruppen sammenlignet med 17,6 % i placebogruppen.

Tabell 3. Andelen pasienter som oppfylte effektendepunktene ved uke 10 i induksjonsstudiene UC-1 og UC-2 (15).

Endepunkt n (%)	UC-1 Behandlingsnaive for biologiske legemidler N = 659			UC-2 Erfaring med biologiske legemidler ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Behandlingsforskjell og 95 % KI	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Behandlingsforskjell og 95 % KI
Klinisk remisjon^b	64 (26,1 %)	21 (15,3 %)	10,8 % (2,1 %, 19,5 %) p = 0,0157	30 (11,5 %)	6 (4,2 %)	7,2 % (1,6 %, 12,8 %) p = 0,0103
Mislyktes med både TNF eller vedolizumab ^c	-	-	-	8/120 (6,7 %)	1/64 (1,6 %)	-
MCS- remisjon^d	60 (24,5 %)	17 (12,4 %)	12,1 % (3,8 %, 20,4 %) p = 0,0053	25 (9,5 %)	6 (4,2 %)	5,3 % (-0,1 %, 10,7 %)
Endoskopisk remisjon^e	30 (12,2 %)	5 (3,6 %)	8,6 % (2,9 %, 14,3 %) p = 0,0047	9 (3,4 %)	3 (2,1 %)	1,3 % (-2,5 %, 5,1 %)

Endepunkt n (%)	UC-1 Behandlingsnaive for biologiske legemidler N = 659			UC-2 Erfaring med biologiske legemidler ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Behandlingsforskjell og 95 % KI	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Behandlingsforskjell og 95 % KI
Histologisk remisjon^f	86 (35,1 %)	22 (16,1 %)	19,0 % (9,9 %, 28,2 %) p < 0,0001	52 (19,8 %)	12 (8,5 %)	11,4 % (4,2 %, 18,6 %)

KI: Konfidensintervall; FIL: filgotinib; MCS: Mayo Clinic-score.

- a Erfaring med biologiske legemidler = Pasienter som tidligere demonstrerte utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor en TNF-blokker eller vedolizumab.
- b Primært endepunkt. Klinisk remisjon var definert som MCS endoskopi-subscore på 0 eller 1 (endoskopi-subscore på 0 definert som normal eller inaktiv sykdom, og subscore på 1 definert som tilstedeværelse av erytem, redusert vaskulært mønster og ingen skjørhet), rektal blødning-subscore på 0 (ingen rektal blødning) og minst ett poengs reduksjon i avføringsfrekvens-subscore i forhold til baseline for å oppnå 0 eller 1.
- c Undergruppeanalyse basert på pasienter med tidligere behandlingssvikt på både en TNF-blokker og vedolizumab.
- d MCS-remisjon var definert som MCS ≤ 2 med ingen individuell subscore på > 1.
- e Endoskopisk remisjon var definert som MCS endoskopisk subscore på 0.
- f Histologisk remisjon ble vurdert med Geboes histologiscore og definert som grad 0 ved ≤ 0,3, grad 1 ved ≤ 1,1, grad 2a ved ≤ 2A,3, grad 2b ved 2B,0, grad 3 ved 3,0, grad 4 ved 4,0 og grad 5 ved 5,0.

I tabellen under vises resultatene fra vedlikeholdsstudien UC-3.

Tabell 4. Andelen pasienter som oppfylte effektendepunktene ved uke 58 i vedlikeholdsstudien UC-3 (15).

Endepunkt n (%)	Induksjon FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Behandlingsforskjell og 95 % KI
Klinisk remisjon^{a b}	74 (37,2 %)	11 (11,2 %)	26,0 % (16,0 %, 35,9 %) p < 0,0001
Behandlingsnaive for biologiske legemidler	52/107 (48,6 %)	9/54 (16,7 %)	-
Erfaring med biologiske legemidler	22/92 (23,9 %)	2/44 (4,5 %)	-
MCS-remisjon^c	69 (34,7 %)	9 (9,2 %)	25,5 % (16,0 %, 35,0 %) p < 0,0001
Vedvarende klinisk remisjon^{d b}	36 (18,1 %)	5 (5,1 %)	13,0 % (5,3 %, 20,6 %) p = 0,0024
Behandlingsnaive for biologiske legemidler	25/107 (23,4 %)	4/54 (7,4 %)	-
Erfaring med biologiske legemidler	11/92 (12,0 %)	1/44 (2,3 %)	-

Endepunkt n (%)	Induksjon FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Behandlingsforskjell og 95 % KI
6-måneders kortikosteroid-fri klinisk remisjon^{e b}	25/92 (27,2 %)	3/47 (6,4 %)	20,8 % (7,7 %, 33,9 %) p = 0,0055
Behandlingsnaive for biologiske legemidler	18/43 (41,9 %)	2/22 (9,1 %)	-
Erfaring med biologiske legemidler	7/49 (14,3 %)	1/25 (4,0 %)	-
Endoskopisk remisjon^f	31 (15,6 %)	6 (6,1 %)	9,5 % (1,8 %, 17,1 %) p = 0,0157
Histologisk remisjon^g	76 (38,2 %)	13 (13,3 %)	24,9 % (14,6 %, 35,2 %) p < 0,0001

KI: Konfidensintervall; FIL: filgotinib; MCS: Mayo Clinic-score.

- a Primært endepunkt. Klinisk remisjon var definert som MCS endoskopi-subscore på 0 eller 1 (endoskopi-subscore på 0 definert som normal eller inaktiv sykdom, og subscore på 1 definert som tilstedeværelse av erytem, redusert vaskulært mønster og ingen skjørhet), rektal blødning-subscore på 0 (ingen rektal blødning) og minst ett poengs reduksjon i avføringsfrekvens-subscore i forhold til baseline for å oppnå 0 eller 1.
- b Undergruppeanalyse basert på pasientdeltakelse i UC-1 (behandlingsnaive for biologiske legemidler) eller UC-2 (erfaring med biologiske legemidler; TFN-blokker og/eller vedolizumab).
- c MCS-remisjon var definert som MCS ≤ 2 med ingen individuell subscore på > 1.
- d Vedvarende klinisk remisjon var definert som klinisk remisjon ved både uke 10 og uke 58.
- e 6-måneders kortikosteroidfri klinisk remisjon var definert som klinisk remisjon ved uke 58 hos pasienter som fikk kortikosteroider ved baseline i UC-3 og som ikke fikk kortikosteroider i minst 6 måneder før uke 58.
- f Endoskopisk remisjon var definert som MCS endoskopisk subscore på 0.
- g Histologisk remisjon ble vurdert med Geboes histologiscore og definert som grad 0 ved ≤ 0,3, grad 1 ved ≤ 1,1, grad 2a ved ≤ 2A,3, grad 2b ved 2B,0, grad 3 ved 3,0, grad 4 ved 4,0 og grad 5 ved 5,0.

Ved uke 58, oppnådde en numerisk høyere andel av de bioerfarne pasientene i UC-3 studien som fikk filgotinib 200 mg klinisk remisjon, MCS-remisjon, vedvarende klinisk remisjon og 6-måneders kortikosteroid-fri klinisk remisjon sammenlignet med placebo. Siden vedlikeholdsstudien kun inkluderte

pasienter med klinisk respons eller remisjon etter induksjon, er de mest relevante endepunktene vedvarende remisjon og kortikosteroid-fri klinisk remisjon (23). Disse vises i tabell 4.

Subgruppeanalyser viste at av de pasientene som hadde feilet på tidligere behandling med TNF α -hemmer var det 22,7 % i filgotinib-armen mot 5,3 % i placeboarmen som var i klinisk remisjon ved uke 58. Tilsvarende resultat for pasienter som hadde feilet på tidligere behandling med VDZ var 27,5 % mot 0 % (23). Resultater for utfallsmålene vedvarende remisjon og kortikosteroid-fri klinisk remisjon var konsistente med resultatene over (23).

Pasienter som fikk filgotinib 200 mg rapporterte i tillegg økninger (forbedringer) i totalscore og i alle de fire domenescorene for spørreskjemaet Inflammatory Bowel Disease Questionnaire ([IBDQ] for måling av helse relatert livskvalitet (HRQoL): tarmsymptomer, systemisk funksjon, emosjonell funksjon og sosial funksjon ved uke 10 i UC-2, men også ved uke 58 i vedlikeholdsstudien (14).

EMA konkluderte med at filgotinib viser en relativt raskt innsettende effekt hos pasienter med UC. Allerede 2 uker etter oppstart av behandling var det observert reduksjoner i inflammasjonsrelaterte biomarkører som C-reaktivt protein (CRP) og fekal kalprotektin, samt mindre symptomer (23). Hos de biologisk erfarne pasientene viser filgotinib hovedsakelig effekt på reduksjon av symptomer, men en gunstig effekt på slimhinnen er også tilstede (definert som endoskopisk respons i kombinasjon med histologisk remisjon) (23). En høyere andel av disse pasientene oppnådde slimhinneheling sammenlignet med placebogruppen både ved uke 10 (9,9 % mot 4,2 %) og, for pasientene som oppnådde klinisk respons eller remisjon i UC-2 og fortsatte behandling i UC-3, også ved uke 58 (22,8 % mot 4,5 %) (23). EMA skriver at det kan forventes at biologisk-erfarne pasienter kan oppnå klinisk remisjon på et senere tidspunkt i behandlingen (23).

SELECTION LTE-studien

Pasienter som ikke oppnådde klinisk respons eller remisjon ved uke 10 i UC-1 eller UC-2, kunne velge å få filgotinib 200 mg (open-label) i SELECTION LTE-studien. Etter 12 uker med ytterligere behandling med filgotinib 200 mg var andelen pasienter fra studiene UC-1 og UC-2 som oppnådde delvis MCS-remisjon⁵ henholdsvis 17,1 % (12/70) og 16,7 % (15/90), og delvis MCS-respons ble oppnådd av henholdsvis 65,7 % (46/70) og 62,2 % (56/90). Forbedringen i MCS så ut til å vedvare i opptil 108 uker (23). Sikkerhetsprofilen til filgotinib var lik den i SELECTION-induksjons- og vedlikeholdsstudien (20).

Legemiddelverkets vurdering

Behandlingen med filgotinib 200 mg daglig demonstrerte en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt målt som klinisk remisjon, både som induksjons- og vedlikeholdsbehandling for hele studiepopulasjonen i SELECTION-studien. For de biologisk-erfarne pasientene var behandlingseffekten beskjeden, og ingen av resultatene for de sekundære endepunktene i induksjonsstudien var statistisk signifikante. Denne gruppen besto av pasienter med utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor TNF α -

⁵ Delvis MCS-remisjon ble definert som delvis MCS ≤ 1 , og delvis MCS-respons var definert som en reduksjon på ≥ 2 i delvis MCS og minst 30 % reduksjon i forhold til baselinescore for induksjon, med en medfølgende reduksjon på ≥ 1 i rektal blødning-subscore eller en absolutt rektal blødning-subscore på 0 eller 1.

hemmer eller vedolizumab, og dette er pasienter med en mer alvorlig sykdom. En lavere effekt i denne populasjonen er dermed forventet (23).

Legemiddelverket har diskutert resultatene fra SELECTION-studien med kliniske eksperter. Klinikerne mener at de biologisk erfarne pasientene som er inkludert i studien er representative for aktuelle norske pasienter (se kapittel 3.1), og at effektresultatene som rapporteres for filgotinib i denne pasientgruppen er på nivå med de resultatene som er vanlig å se for de behandlingalternativene som er tilgjengelige i dag. Gilead har levert nettverksmetaanalyser for å vise at effekten av filgotinib er tilsvarende som for de andre behandlingalternativene. Nettverksmetaanalysene er ikke vurdert av Legemiddelverket.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

I SELECTION-studien var det lik forekomst av alvorlige bivirkninger og uønskede hendelser i placeboarmen og filgotinib-armen. Ved uke 10 var det rapportert alvorlige bivirkninger hos 4,3 % av pasientene som mottok filgotinib 200 mg og 4,7 % av pasientene i placebo armen (22). I vedlikeholdsstudien ble det rapportert alvorlige bivirkninger hos henholdsvis 4,5 % av pasientene som fikk filgotinib 200 mg og ingen pasienter i placeboarmen (22).

Bivirkningene ved behandling med filgotinib i tabell 5 er basert på kliniske studier, og er listet opp etter organklasse og frekvens. Frekvensene defineres slik: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Tabell 5. Bivirkninger ved behandling med filgotinib (14).

Frekvens ^a	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	Urinveisinfeksjon (UVI) Øvre luftveisinfeksjon
Mindre vanlige	Herpes zoster Pneumoni
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige	Nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	Hyperkolesterolemi
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Kvalme
Undersøkelser	
Mindre vanlige	Økt blodkreatinfosfokinase

^a Frekvens basert på placebo kontrollert periode før «rescue-behandling» (uke 12), med sammenslåtte data fra FINCH 1 og 2, samt DARWIN 1 og 2, hos pasienter med revmatoid artritt som fikk filgotinib 200 mg. Frekvenser rapportert i SELECTION-studien hos pasienter med UC som fikk filgotinib 200 mg, var generelt konsistente med de som var rapportert i studiene på revmatoid artritt

Bivirkningsprofilen ved bruk av filgotinib som ble observert i SELECTION samsvarte generelt med den kjente bivirkningsprofilen til filgotinib ved revmatoid artritt (23). De vanligste bivirkningene var urinveisinfeksjon, nasofaryngitt, hodepine og øvre luftveisinfeksjon (23). Forekomsten av nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon og urinveisinfeksjon var høyere i filgotinib-gruppene enn i placebogruppene. På tvers av de to induksjonsstudiene var frekvensen av alvorlige infeksjoner 0,6 % i gruppen som fikk filgotinib 200 mg og 1,1 % i placebogruppen. I vedlikeholdsstudien var frekvensen av alvorlige infeksjoner

1 % i gruppen som fikk filgotinib 200 mg, sammenlignet med 0 % i den respektive placebogruppen (23). Kvalme ble rapportert i løpet av de første 24 ukene av behandling med filgotinib, men var stort sett forbigående.

I dyrestudier ble det observert nedsatt fertilitet, svekket spermatogenese og histopatologisk påvirkning på mannlige reproduksjonsorganer. Den potensielle effekten av filgotinib på sædproduksjon og mannlige fertilitet hos mennesker er per i dag ikke kjent, og blir derfor videre undersøkt i MANTA-studiene (23). Potensiell risiko for redusert fertilitet eller sterilitet bør diskuteres med mannlige pasienter før oppstart av behandling (14).

Legemiddelverkets vurdering

Basert på de bivirkningsdataene som foreligger så langt for filgotinib, vurderer de klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med at bivirkningsprofilen ser ut til å være akseptabel. Ved en eventuell innføring av metoden, vil pasientene følges opp under behandlingen slik at eventuelle sjeldne og langsiktige bivirkninger avdekkes.

Ved vurdering av markedsføringstillatelsen hadde EMA informasjon om 5 rapporterte dødsfall totalt i de kliniske UC-studiene, alle i filgotinib 200 mg-gruppen (2 kardiovaskulære, 1 astma, og 2 COVID-19). Selv om det ikke er noen klare indikasjoner, vurderte EMA at det er en liten numerisk ubalanse i kardiovaskulær død i studiene, og filgotinib bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med høy kardiovaskulær risiko (23). Det er i tillegg observert maligniteter. Risiko og nytte av behandling med filgotinib bør derfor vurderes før oppstart av behandling hos pasienter med kjent malignitet, annet enn ikke-melanom hudkreft (NMSC) som er behandlet med godt resultat, eller når fortsatt behandling med filgotinib vurderes hos pasienter som utvikler en malignitet (14). Overvåking av kolesterolnivået under behandling med filgotinib er også anbefalt grunnet risiko for økning i lipidparametre.

4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Filgotinib er en JAK-hemmer (selektiv hemmer av JAK-1 subtypen) til behandling av moderat til alvorlig UC, og kan være et alternativ til dagens behandling med biologiske legemidler. UC er en kronisk sykdom hvor dagens behandlingsstrategier ikke alltid er tilstrekkelige og etter hvert kan miste effekt. Det er behov for ytterligere effektive behandlingsstrategier for disse pasientene.

Effekten og sikkerheten av filgotinib én gang daglig ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, kombinert fase 2b/3-studie (SELECTION) hos 1241 pasienter med moderat til alvorlig aktiv UC. Studien begynte med to 11-ukers induksjonsstudier: den ene med pasienter som var behandlingsnaive for biologiske legemidler, og den andre med biologisk-erfarne pasienter. Pasienter som oppnådde klinisk respons eller remisjon ved uke 10 ble randomisert på nytt til å få induksjonsdosen med filgotinib eller placebo til uke 58 (vedlikeholdsstudien). Klinikere bekrefter at biologisk-erfarne pasienter er mest relevante for bruk av filgotinib i norsk klinisk praksis. Den kliniske studien viser en beskjeden behandlingseffekt for denne populasjonen. Denne pasientgruppen har feilet på biologiske legemidler og har mer alvorlig sykdom, og mindre effekt i denne populasjonen sammenlignet med biologisk naive pasienter er dermed forventet. Den observerte bivirkningsprofilen til filgotinib ved UC i SELECTION samsvarer generelt med den kjente bivirkningsprofilen til filgotinib ved revmatoid artritt.

Gilead har sendt inn nettverksmetanalyser hvor effekt og sikkerhet av filgotinib sammenlignes med legemidlene i TNF/BIO anbudet for UC. Legemiddelverket har ikke vurdert de innleverte nettverksmetaanalysene. Legemiddelverket har vært i kontakt med klinikere og de vurderer at effektresultatene som er rapportert for filgotinib i denne pasientgruppen er på nivå med resultatene som er vanlig å se for behandlingalternativene som er tilgjengelige i dag. Utfra de tilgjengelige dataene i dag mener klinikerne at filgotinib ser ut til å ha en akseptabel bivirkningsprofil, en raskt innsettende effekt og at det trolig kan antas liten antistoffdannelse. Filgotinib (og tofacitinib) skiller seg fra de biologiske legemidlene i TNF/BIO anbudet ved at den er en oral formulering.

Ytterligere informasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

Statens legemiddelverk, 28-02-2022

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Angeliki Louiza Politi

REFERANSER

1. Nye metoder. ID2020_005 Filgotinib (Jyseleca) i monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat, til beh. av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler. [26.10.2020] [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/filgotinib-jyseleca>].
2. Norsk legemiddelhåndbok. T12.6.1 Ulcerøs kolitt [publisert 21.01.2021] [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T12.6.1>].
3. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). Ulcerøs kolitt [sist oppdatert 29.07.2021] [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/ulceros-kolitt>].
4. Ardizzone S, Porro GB. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *Journal of Internal Medicine*. 2002;252(6):475-96.
5. Norsk Helseinformatikk. NHI. Ulcerøs kolitt [sist revidert 12.12.2020] [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/inflammatorisk-tarmsykdom/ulceros-kolitt/>].
6. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliwer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. *Cancer*. 2001;91(4):854-62.
7. Hovde Ø, Høivik ML, Henriksen M, Solberg IC, Småstuen MC, Moum BA. Malignancies in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from 20 Years of Follow-up in the IBSEN Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;11(5):571-7.
8. Olen O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet*. 2020;395(10218):123-31.
9. Hovde Ø, Småstuen MC, Høivik ML, Bernklev T, Huppertz-Hauss G, Høie O, et al. Mortality and Causes of Death in Ulcerative Colitis: Results from 20 Years of Follow-up in the IBSEN Study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015;22(1):141-5.
10. Statens Legemiddelverket. Notat ID2019_037 Stelara (ustekinumab) til moderat til alvorleg ulcerøs kolitt hos voksne [30. august 2019] [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Stelara_ulcer%C3%B8s%20kolitt_2019.pdf].
11. Statens Legemiddelverket. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av ulcerøs kolitt [publisert 06.09.2018] [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tofacitinib_Xeljanz%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf].
12. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):229-39 e5.
13. Statens Legemiddelverket. Hurtig metodevurdering Vedolizumab (Entyvio) til 2. og 3. linjebehandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt [09. oktober 2015] [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Vedolizumab%20Ulcer%C3%B8s%20kolitt%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>].

14. Legemiddelverket. Preparatomtale - Jyseleca [sist oppdatert 14.09.2021] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_no.pdf.
15. helsebiblioteket.no. Ulcerøs kolitt [publisert 07. oktober 2020] [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/alle-brosjyrer/ulceros-kolitt>.
16. Sykehusinnkjøp. LIS-2006a og 2106b TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud. Anbefalinger gjelder for Helse Nord RHF og Helse Sør-Øst RHF. [revidert 01.09.2021] [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/TNF%20BIO/TNFBIO-Helse-Nord-og-S%C3%B8r-%C3%98st.pdf>.
17. Sykehusinnkjøp. LIS-2006a og 2106b TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud. Anbefalinger gjelder for Helse Midt-Norge og Helse Vest RHF. [revidert 01.09.2021] [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/TNF%20BIO/TNFBIO-Helse-Vest-og-Midt.pdf>.
18. Sykehusinnkjøp. LIS-2206a og 2206b TNF BIO for Helse Sør-Øst og Nord RHF. [revidert 01.02.2022] [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/TNF%20BIO/TNFBIO-Helse-Nord-og-Helse-S%c3%b8r-%c3%98st.pdf>.
19. Sykehusinnkjøp. LIS-2206a og 2206b TNF BIO for Helse Midt-Norge og Helse Vest RHF. [revidert 01.02.2022] [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/TNF%20BIO/TNFBIO-Vest-og-Helse-Midt.pdf>.
20. Metoder N. Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (17.01.2022) Sakspapirer [publisert 17.01.2022] [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2017.%20januar%202022%20-%20offentlige%20sakspapirer.pdf>.
21. Nye Metoder. ID2021_014. Filgotinib (Jyseleca) til behandling av ulcerøs kolitt. [oppdrag gitt: 21.06.2021] [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/filgotinib-jyseleca-indikasjon-ii>.
22. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2372-84.
23. Det Europeiske Legemiddelbyrået E. EPAR - Jyseleca [sist oppdatert 16.09.2021] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jyseleca-h-c-005113-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Galapagos vil takke Statens Legemiddelverk for en grundig gjennomgang. Selskapet er enig i tilnærmingen som er tatt i vurderingen og er av den oppfatning at resultatene av vurderingen korrekt gjenspeiler de kliniske fordelene med filgotinib for voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt.