

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_085 upadacitinib (Rinvoq) til
behandling av moderat til alvorlig
atopisk eksem hos voksne og
ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for
systemisk behandling.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

17-12-2021

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).

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
INNHALDSFORTEGNELSE	3
LOGG	4
ORDLISTE	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 PROBLEMSTILLING.....	7
1.2 ATOPISK DERMATITT	7
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	7
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	7
1.4 BEHANDLING AV ATOPISK DERMATITT.....	8
1.4.1 <i>Behandling med upadacitinib</i>	8
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	9
1.4.3 <i>Plassering av upadacitinib i behandlingstilbudet</i>	10
1.4.4 <i>Komparator</i>	10
1.4.5 <i>Behandling med dupilumab</i>	10
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
2.2 RESULTATER FRA INNSENDE KLINISK DOKUMENTASJON.....	13
2.2.1 <i>Pasientpopulasjon</i>	13
2.2.2 <i>Effekt</i>	14
2.2.3 <i>Sikkerhet og bivirkninger</i>	20
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDE DOKUMENTASJON, EFFEKT OG SIKKERHET	23
3 OPPSUMMERING	26
REFERANSER.....	27
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	29

LOGG

Bestillings-ID:	<i>ID2021_085 upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling.</i>
Ordlyd i bestilling:	En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Abbvie
Preparat:	Rinvoq
Virkestoff:	Upadacitinib
Indikasjon:	Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom ≥ 12 år, som er kandidater for systemisk behandling.
ATC-nr:	L04AA44
Prosess	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	24-08-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21-05-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	08-07-2021
Klinikere kontaktet for første gang	17-11-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	03-11-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	17-12-2021
Saksbehandlingstid:	162 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 162 dager.
Saksutredere:	Maria H. Lexberg
Kliniske eksperter:	Sonali Rathour Hansen

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

AD	Atopisk dermatitt
APT	Absolutt prognosetap
BSA	Body Surface Area of Involvement
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EASI	Eczema Area Severity Index
DLQI	Dermatology Life Quality Index
IGA	Investigator Global Assessment
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NFDV	Norsk forening for hud- og venerologi
NRS	Numerical Rating Scale
PBO	Placebo
POEM	Patient-oriented eczema measure
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TCS	Topical corticosteroids
vIGA-AD	Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes upadacitinib (Rinvoq) til behandling av atopisk dermatitt.

Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *vurdering* av relativ effekt og sikkerhet ved bruk av upadacitinib sammenlignet med dupilumab i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum ID2021_085: upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling (1).

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Abbvie. Abbvie har levert dokumentasjon for forenklet metodevurdering, med data fra de viktigste kliniske studiene som lå til grunn for at upadacitinib fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT).

Den aktuelle indikasjonen som metodevurderes er en indikasjonsutvidelse godkjent av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) 24.08.2021. Fra før har upadacitinib MT for behandling av voksne pasienter med revmatoid artritt, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt.

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av upadacitinib til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

1.2 ATOPISK DERMATITT

Atopisk dermatitt (AD), også kjent som atopisk eksem, er en kronisk, fluktuerende hudsykdom. De fleste av pasientene debuterer med symptomer i det første leveåret, og 70 % av pasientene vil utvikle sykdommen før voksen alder. Det er anslått at mellom 2 og 10 % av voksne har AD (2, 3), og mellom 10 og 20 % av disse har moderat til alvorlig AD. Sykdommen kjennetegnes av rød og inflammatorisk – ofte tykk og læraktig – hud, sterk kløe, tørr hud med redusert evne til å holde på fuktighet og redusert barrierefunksjon. Sykdommen gir relativt stort tap av livskvalitet, med søvnforstyrrelser og smerter, og er ofte assosiert med andre allergiske lidelser og psykiatriske komorbiditeter (2).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Fra før er dupilumab og baricitinib innført til behandling av alvorlig AD i tråd med veiledende anbefalinger utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) (4-6). Kriteriene fra NFDV er nærmere omtalt i kapittel 1.4.2. De samme kriteriene vil være aktuelle for upadacitinib, og det er ikke forventet at en innføring av upadacitinib vil føre til en økning i pasientantallet. I metodevurderingen av dupilumab for voksne og ungdom ≥ 12 år anslo Legemiddelverket at vel 1000 AD-pasienter oppfyller kriteriene fra NFDV og er aktuelle for behandling.

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.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere relativ effekt og sikkerhet av upadacitinib sammenlignet med dupilumab, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på 9,6 QALYs (5).

1.4 BEHANDLING AV ATOPISK DERMATITT

1.4.1 Behandling med upadacitinib

- Indikasjoner

Atopisk dermatitt: Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom ≥ 12 år, som er kandidater for systemisk behandling.

Det er denne indikasjonen som vurderes i denne metodevurderingen.

Upadacitinib har også følgende indikasjoner:

Revmatoid artritt: Som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD).

Psoriasisartritt: Som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARD.

Ankyloserende spondylitt: Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.

- Virkningsmekanisme
Upadacitinib er en selektiv og reversibel hemmer av Januskinaser (JAK). I humane cellulære assay hemmer upadacitinib fortrinnsvis signalveien for JAK1 eller JAK1/3 med funksjonell selektivitet over cytokinreseptorer som har signalvei via par av JAK2. JAK formidler signaler fra en rekke cytokiner og vekstfaktorer, og er derfor viktig blant annet i regulering av inflammasjon og immunrespons. En hemming av JAK vil bremse aktiveringen av intracellulære signalveier og redusere inflammasjonsprosessen.
- Dosering
Voksne ≥ 18 år: Anbefalt dose er 1 depottablett à 15 mg eller 1 depottablett à 30 mg 1 gang daglig, basert på pasientens tilstand. 30 mg kan være riktig ved høy sykdomsbyrde eller utilstrekkelig respons på 15 mg. Laveste effektive dose bør vurderes for vedlikeholdsbehandling. Eldre ≥ 65 år: Anbefalt dose er 1 depottablett à 15 mg 1 gang daglig. Doser >15 mg anbefales ikke. Ungdom 12-17 år ≥ 30 kg: Anbefalt dose er 1 depottablett à 15 mg 1 gang daglig.
Seponering av upadacitinib bør vurderes hos pasienter som ikke har noen terapeutisk nytte etter 12 uker med behandling.
- Bivirkninger

I placebokontrollerte kliniske studier med atopisk dermatitt var de hyppigst rapporterte bivirkningene med 15 mg eller 30 mg upadacitinib øvre luftveisinfeksjon, akne, herpes simplex, hodepine, økt kreatinfosfokinase, hoste, follikulitt, smerte i abdomen, kvalme, nøyttropeni, pyreksi og influensa. De mest vanlige alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner.

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

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ingen relevant nasjonal retningslinje for behandling av atopisk dermatitt utgitt av Helsedirektoratet.

Det finnes ingen kurativ behandling. Behandlingsmålet er symptomreduksjon og langsiktig sykdomskontroll. Mild atopisk eksem kan behandles med fuktighetsbevarende kremer, men ved mer utbredte plager må det i tillegg brukes betennelsesdempende kremer og salver, vanligvis kortisonpreparater eller kalsineurinhemmere.

Dupilumab (antistoff som blokkerer IL-4R α) og baricitinib (en JAK-hemmer) er godkjente og innførte behandlinger i Norge til behandling av alvorlig atopisk dermatitt, og skal brukes sammen med fuktighetskremer og topikale steroider ved behov. Behandlingen skal gjennomføres i tråd med veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmere ved atopisk eksem, utarbeidet NFDV (6). NFDV har utarbeidet kriterier for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmere (4), hvor krav til alvorlighetsgrad er satt til Eczema Area Severity Index (EASI)-skår ≥ 21 , Patient-oriented eczema measure (POEM)-skår ≥ 17 , og Dermatology Life Quality Index (DLQI)-skår ≥ 11 . Symptomer og alvorlighetsgrad av atopisk dermatitt kan variere, og pasienter bør ha hatt alvorlig grad av sykdom i flere tilfeller over en periode på 3-6 måneder. I helt spesielle tilfeller f.eks. ved uttalt affeksjon av hode/hals, kan kravet om EASI ≥ 21 fravikes. Når det gjelder krav til tidligere gjennomført behandling sier anbefalingene at biologisk behandling og JAK-hemmere kan brukes til pasienter der man ikke oppnår behandlingsmål/har kortvarig effekt av behandling med topikal behandling og/eller lysbehandling. For pasienter ≥ 16 år foreligger tilleggskrav om at minimum én annen systemisk behandling skal være forsøkt, i anbefalt dosering og adekvat varighet, vanligvis minst 3 måneder.

NFDV skriver at behandlingen bør avsluttes dersom pasienten etter 16 uker ikke har hatt god nok respons ved bruk av dupilumab eller baricitinib, definert som:

- Minimum 50% reduksjon i EASI sammenlignet med oppstart behandling
- **og** minst 4 poeng reduksjon i DLQI
- **og/eller** minst 4 poeng reduksjon i POEM

Ved god behandlingseffekt og minimal sykdomsaktivitet siste 12 måneder, anbefaler NFDV å stoppe behandlingen fram til eventuelt residiv.

I Norge er det anbuds konkurranse på de biologiske betennelsesdempende legemidlene som er innført til behandling av alvorlig AD (TNF/BIO). Anbudet forvaltes av Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS). Det billigste legemiddelet i dette anbudet anbefales som førstevalg hos nye pasienter (8).

Tabell 1. LIS-anbefaling for pasienter med alvorlig AD.

Alvorlig atopisk dermatitt

Produkt	Dosering	Adm. form
Baricitinib** Olumiant	4 mg én gang daglig.	Tabl.
Dupilumab* Dupixent	600 mg ved oppstart, etterfulgt av 300 mg annenhver uke.	S.c.
Dupilumab* Dupixent	400 mg ved oppstart, etterfulgt av 200 mg annenhver uke.	S.c.

*Beslutning fra møtet i Beslutningsforum for nye metoder 24.02.2020 gjeldene for dupilumab (Sak 016-2020)

**Beslutning fra møtet i Beslutningsforum for nye metoder 14.12.2020 gjeldene for olumiant (Sak 116-2020).

1.4.3 Plassering av upadacitinib i behandlingstilbudet

Basert på godkjent indikasjon, virkningsmekanisme og gjeldende behandlingsanbefalinger fra NFDV er det mulig at upadacitinib vil kunne konkurrere med baricitinib og dupilumab. Dette vil bli belyst i et eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er baricitinib og dupilumab. Ettersom det foreligger en klinisk studie som direkte sammenligner upadacitinib og dupilumab, har Legemiddelverket vurdert relativ effekt av upadacitinib sammenlignet med dupilumab.

1.4.5 Behandling med dupilumab

- Indikasjon

Atopisk dermatitt

Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre som er aktuelle for systemisk behandling. Behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos barn fra 6 til 11 år som er aktuelle for systemisk behandling.

Astma

Hos voksne og ungdom 12 år og over, som tillegg til vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon karakterisert ved forhøyede eosinofile celler i blod og/eller forhøyet fraksjon av utåndet nitrogenoksid (FeNO), og som er utilstrekkelig kontrollert med høydose ICS i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.

Kronisk rhinosinusitt med nasal polypose (CRSwNP)

Tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.

- **Virkningsmekanisme**
Dupilumab er et antistoff som hemmer IL-4-signalering via type I-reseptorer (IL-4R α / γ c), og både IL-4- og 13-signalering via type II-reseptorer (IL-4R α /IL-13R α).
- **Dosering**
Voksne: Anbefalt dose er en innledende dose på 600 mg (2 injeksjoner på 300 mg), etterfulgt av 300 mg gitt hver 2. uke.
Ungdom $\geq 12-17$ år:

Tabell 2. Dose av dupilumab til subkutan administrering hos ungdom fra 12 til 17 år med AD

Pasientens kroppsvekt	Innledende dose	Påfølgende doser (annenhver uke)
under 60 kg	400 mg (to injeksjoner på 200 mg)	200 mg
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg

- **Bivirkninger**
De vanligste rapporterte bivirkningene er konjunktivitt (allergisk og smittsom), hodepine, reaksjoner på injeksjonsstedet og eosinofili.

For utfyllende informasjon om dupilumab henvises det til godkjent preparatomtale for Dupixent (9).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Tre fase-III studier lå til grunn for den europeiske legemiddelmyndigheten EMA sin utstedelse av markedsføringstillatelse for upadacitinib til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år, som er aktuelle for systemisk behandling. De tre fase III studiene var: to monoterapi studier (M16-045/Measure Up 1 og M18-891/ Measure Up 2) og en studie med upadacitinib brukt i kombinasjon med topikale kortikosteroider (M16-047/ AD Up).

I tillegg har firma levert data fra Heads Up studien som var en randomisert, dobbeltblindet fase IIIb studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av upadacitinib med dupilumab.

Abbvie har gjennomført et systematisk litteratursøk for å innhente studier til en nettverk-meta analyse (NMA) for en indirekte sammenligning av upadacitinib med baricitinib. Legemiddelverket har ikke vurdert denne ettersom det foreligger en direkte sammenlignende studie mot en relevant komparator.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 3. Oversikt over relevante, innsendte studier

	Measure Up 1	Measure Up 2	AD Up	Heads Up
	Monoterapi vs PBO		Kombinasjon (+TCS) vs PBO	Monoterapi vs dupilumab
Populasjon	Moderat til alvorlig AD ¹ Kandidater for systemisk behandling eller som tidligere har fått systemisk behandling for AD Pasienter ≥ 12 år, pasienter ≥ 18 år i Heads Up.			
Studie varighet	16 uker (med long-term extension til uke 136)			24 uker
Antall pasienter	N = 847	N = 836	N = 901	N = 692
Komparator	PBO		PBO + TCS	Dupilumab
Studiearmene	Upadacitinib 15 mg QD Upadacitinib 30 mg QD PBO QD		Upadacitinib 15 mg QD + TCS Upadacitinib 30 mg QD + TCS PBO QD + TCS	Upadacitinib 30 mg QD Dupilumab 300 mg Q2W
Primære endepunkt	EASI 75 (% pasienter) IGA 0/1 (% pasienter)		EASI 75 (% pasienter) IGA 0/1 (% pasienter)	EASI 75 (% pasienter)
Sekundære endepunkt	EASI 90 (% pasienter) EASI 100 (% pasienter) Forbedring i Worst Pruritus NRS ≥ 4 (% pasienter)			

¹ Moderat til alvorlig AD definert som EASI ≥ 16 , Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD) ≥ 3 , ≥ 10 % Body Surface Area of Involvement (BSA); Baseline weekly average of daily Worst Pruritus NRS ≥ 4 . PBO=placebo; AD=atopisk dermatitt; TCS=Topical corticosteroids; QD=hver dag; Q2W=annenhver uke; EASI=Eczema Area Severity Index; IGA=Investigator Global Assessment.

Measure Up 1 & 2 er to dobbelblindete, placebokontrollerte, fase III studier hvor pasientene ble randomisert og stratifisert etter sykdomsgrad ved baseline, geografisk region og alder i et 1:1:1-forhold til å motta enten upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg eller placebo én gang daglig i 16 uker. Etter 16 uker

ble pasientene i placebo-armen re-randomisert til å motta enten upadacitinib 15 mg eller upadacitinib 30 mg frem til uke 136.

AD Up er en dobbeltblindet, placebokontrollert, fase III studie hvor pasientene ble randomisert og stratifisert etter sykdomsgrad ved baseline, geografisk region og alder i et 1:1:1-forhold til å motta enten upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg eller placebo én gang daglig i 16 uker – alle i kombinasjon med topikale kortikosteroider. Etter 16 uker ble pasientene i placebo-armen re-randomisert til å motta enten upadacitinib 15 mg eller upadacitinib 30 mg frem til uke 136.

Heads Up er en aktivkontrollert, dobbeltblindet, multisenter, internasjonal fase IIIb studie. Studien sammenligner effekten og sikkerheten til upadacitinib med dupilumab for behandling av voksne personer med moderat til alvorlig AD. Studien anses som relevant i denne vurderingen ettersom det er en direkte sammenligning med en relevant komparator.

2.2 RESULTATER FRA INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.2.1 Pasientpopulasjon

Tabell 4. Baseline pasientkarakteristika i Measure Up 1, Measure Up 2, AD Up og Heads Up (Kilde: innsendt fra Abbvie)

	Measure Up 1			Measure Up 2			AD Up			Heads Up		
	PBO n= 281	UPA 15 mg, n=281	UPA 30 mg, n=285	PBO n=278	UPA 15 mg, n=276	UPA 30 mg, n=282	PBO + TCS n=304	UPA 15 mg + TCS n=300	UPA 30 mg + TCS n=297	DUPI 300 mg Q2W n=344	UPA 30 mg, n=348	
Female, n (%)	137 (48.8)	124 (44.1)	130 (45.6)	124 (44.6)	121 (43.8)	120 (42.6)	126 (41.4)	121 (40.3)	107 (36.0)	Female, n (%)	150 (43.6)	165 (47.4)
Age, years, mean (range)	34.4 (12–75)	34.1 (12–74)	33.6 (12–75)	33.4 (13–71)	33.3 (12–74)	34.1 (12–75)	34.3 (12–75)	32.5 (13–74)	35.5 (12–72)	Age, years, mean (range)	36.9 (18–76)	36.6 (18–76)
Age group, n (%)										Age group, n (%)		
<18 years	40 (14.2)	42 (14.9)	42 (14.7)	36 (12.9)	33 (12.0)	35 (12.4)	40 (13.2)	39 (13.0)	37 (12.5)	<40 years	226 (65.7)	228 (65.5)
≥ 18 years	241 (85.8)	239 (85.1)	243 (85.3)	242 (87.1)	243 (88.0)	247 (87.6)	264 (86.8)	261 (87.0)	260 (87.5)	≥ 40- <65 years	101 (29.4)	102 (29.3)
										≥ 65	17 (4.9)	18 (5.2)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	26.7 (6.3)	25.8 (6.1)	25.6 (5.9)	26.3 (5.7)	25.8 (5.6)	25.9 (5.8)	25.9 (5.7)	25.8 (6.2)	25.7 (5.4)	BMI, kg/m ² , mean (SD)	25.99 (5.7)	26.99 (6.5)
BSA affected, %, mean (SD)	45.7 (21.6)	48.5 (22.2)	47.0 (22.0)	47.6 (22.7)	45.1 (22.4)	47.0 (23.2)	48.6 (23.1)	46.7 (21.6)	48.5 (23.0)	BSA affected, %, mean (SD)	44.4 (22.8)	48.2 (24.0)
EASI, mean (SD)	28.8 (12.6)	30.6 (12.8)	29.0 (11.1)	29.1 (12.1)	28.6 (11.7)	29.7 (12.2)	30.3 (13.0)	29.2 (11.8)	29.7 (11.8)	EASI, mean (SD)	28.8 (11.5)	30.8 (12.5)
vIGA-AD, n (%)										vIGA-AD, n (%)		
Moderate (3)	156 (55.5)	154 (54.8)	154 (54.0)	125 (45.0)	126 (45.7)	126 (44.7)	141 (46.4)	143 (47.7)	140 (47.1)	Moderate (3)	171 (49.7)	174 (50.0)
Severe (4)	125 (44.5)	127 (45.2)	131 (46.0)	153 (55.0)	150 (54.3)	156 (55.3)	163 (53.6)	157 (52.3)	157 (52.9)	Severe (4)	173 (50.3)	174 (50.0)
Worst Pruritus NRS ^a , mean (SD)	7.3 (1.7)	7.2 (1.6)	7.3 (1.5)	7.3 (1.6)	7.2 (1.6)	7.3 (1.6)	7.1 (1.6)	7.1 (1.8)	7.4 (1.6)	Worst Pruritus NRS ^a , mean (SD)	7.5 (1.7)	7.4 (1.6)
DLQI, mean (SD)	17.0 (6.9)	16.2 (7.0)	16.4 (7.0)	17.1 (7.2)	16.9 (7.0)	16.7 (6.9)	16.3 (7.0) ^b	16.4 (7.2) ^b	17.1 (7.0) ^b	DLQI, mean (SD)	NR	NR
POEM, mean (SD)	21.5 (5.4)	21.2 (4.8)	21.4 (5.1)	21.9 (5.2)	21.2 (5.1)	21.8 (4.8)	21.1 (5.1)	21.0 (5.0)	21.5 (5.3)	POEM, mean (SD)	NR	NR

Tabell 4 viser baseline pasientkarakteristika fra Measure Up 1 & 2, AD Up og Heads Up innsendt av AbbVie. Det var generelt god balanse på tvers av behandlingsarmene ved baseline i alle studiene.

Inklusjonskriteriene for moderat til alvorlig AD var definert som EASI ≥ 16 , vIGA-AD ≥ 3 , ≥ 10 % BSA; Worst Pruritus NRS ≥ 4 . Ifølge EMA er inklusjons- og eksklusjonskriteriene tilstrekkelige til å definere en populasjon med moderat til alvorlig AD som trenger systemisk behandling. vIGA-AD (Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis) er en fempunktsskala som gir en klinisk vurdering av alvorlighetsgraden av AD fra 0 til 4, der 0 indikerer tilhelet, 2 er mild, 3 er moderat og 4 indikerer alvorlig AD. Studiene er stratifisert etter sykdomsgrad ved bruk av vIGA-AD 3 og 4. Omtrent halvparten av pasientene i de forskjellige studiene var definert som pasienter med alvorlig AD med en vIGA-AD på 4. Denne definisjonen av alvorlig AD er ikke den samme som kriteriene for alvorlig AD som brukes i norsk klinisk praksis. I Norge har NFDV utviklet kriterier for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmere (4), hvor krav til alvorlighetsgrad er satt til EASI-skår over eller lik 21, POEM-skår ≥ 17 , og DLQI-skår ≥ 11 . Selv om gjennomsnittlig skår i EASI, POEM og DLQI i studiene tyder på at de fleste pasientene i studiene har alvorlig type AD ifølge norske kriterier, er det ikke mulig å skille ut subgruppen med alvorlig AD definert med kriteriene brukt i norsk klinisk praksis fra studiepopulasjonen.

2.2.2 Effekt

Tabell 5 viser en oversikt over resultatene for primære og sekundære utfallsmål fra Measure Up 1 & 2, AD Up og Heads Up. Det primære utfallsmålet EASI 75 viser prosentandel av pasientene som oppnår minst 75 % reduksjon i EASI skår fra baseline. Utfallsmålet vIGA-AD 0/1 viser andelen pasienter som har oppnådd en vIGA-AD-respons definert som skår på 0 [tilhelet] eller 1 [nesten tilhelet] med ≥ 2 forbedringspoeng fra baseline. EASI 75 og IGA alene er vurdert som mindre relevante i norsk klinisk praksis ettersom disse endepunktene ikke fanger opp kløe (10).

DLQI, POEM og pruritus NRS er sekundære utfallsmål som i form av et spørreskjema fanger opp kløing og livskvalitet (NRS bare kløing). Kløe og utslett gir redusert livskvalitet gjennom redusert søvnkvalitet, psykologisk stress og vanskeligheter i sosiale relasjoner og utdanning. Forbedring i DLQI og/eller POEM på minst 4 poeng er et av kriteriene for at pasienten kan fortsette bruken av biologiske legemidler og JAK-hemmere i NFDV anbefalingene og er derfor relevante å se på i denne vurderingen.

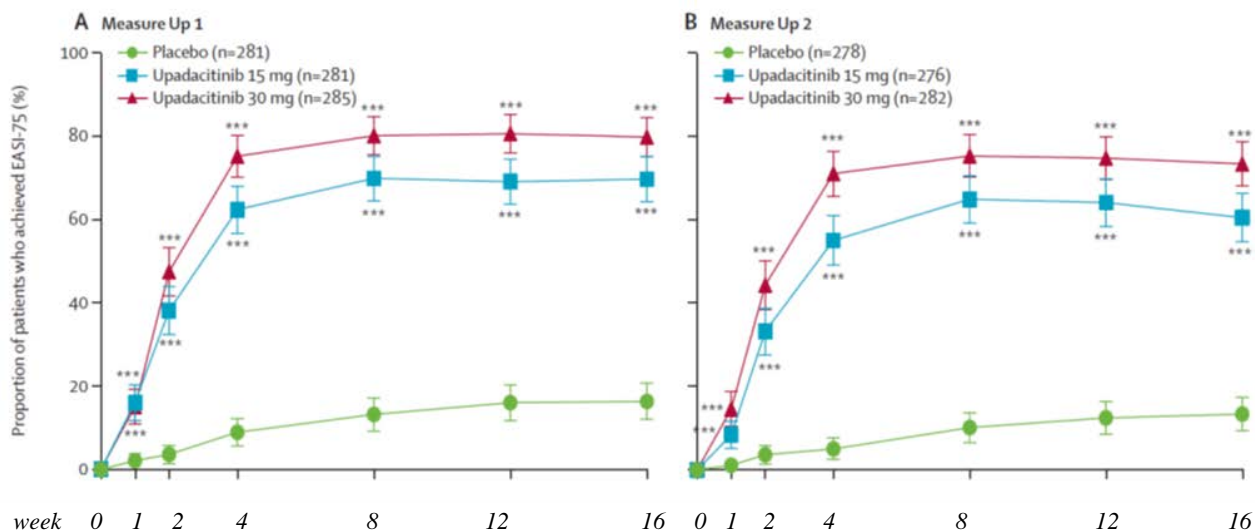
Tabell 5. Oversikt primære og sekundære effektutfall i Measure Up 1, Measure Up 2, AD Up og Heads Up.

	MEASURE-Up 1			MEASURE-Up 2			AD-Up			HEADS-Up	
	Week 16			Week 16			Week 16			Week 16	
	UPA 15 mg (n=281)	UPA 30 mg (n=285)	PBO (n=281)	UPA 15 mg (n=276)	UPA 30 mg (n=282)	PBO (n=278)	UPA 15 mg + TCS (n=300)	UPA 30 mg + TCS (n=297)	PBO + TCS (n=304)	DUPI 300 mg Q2W	UPA 30 mg
Co-primary endpoints										Primary endpoint	
EASI 75	70%***	80%***	16%	60%***	73%***	13%	65%***	77%***	26%	61%	71%**
vIGA-AD 0/1	48%***	62%***	8%	39%***	52%***	5%	40%***	59%***	11%	Secondary endpoints	
Secondary endpoints											
Improvement in worst pruritus NRS \geq 4	52%***	60%***	12%	42%***	60%***	9%	52%***	64%***	15%	36%	55%***
EASI 90	53%***	66%***	8%	42%***	59%***	5%	43%***	63%***	13%	39%	61%***
EASI 100	17%***	27%***	2%	14%***	19%***	1%	12%***	23%***	1%***	7.6%	28%***
POEM improvement \geq 4	75%***	81%***	23%	71%***	84%***	29%	NP	NP	NP	NR	NR
DLQI improvement \geq 4	75%***	82%***	29%	72%***	78%***	28%	NP	NP	NP	NR	NR
DLQI 0 or 1	30%***	42%***	4%	24%***	38%***	5%	NP	NP	NP	NR	NR

*= $p \leq 0.05$ based on nominal p value. **= $p \leq 0.01$ based on nominal p value. ***= $p \leq 0.001$ based on nominal p value.

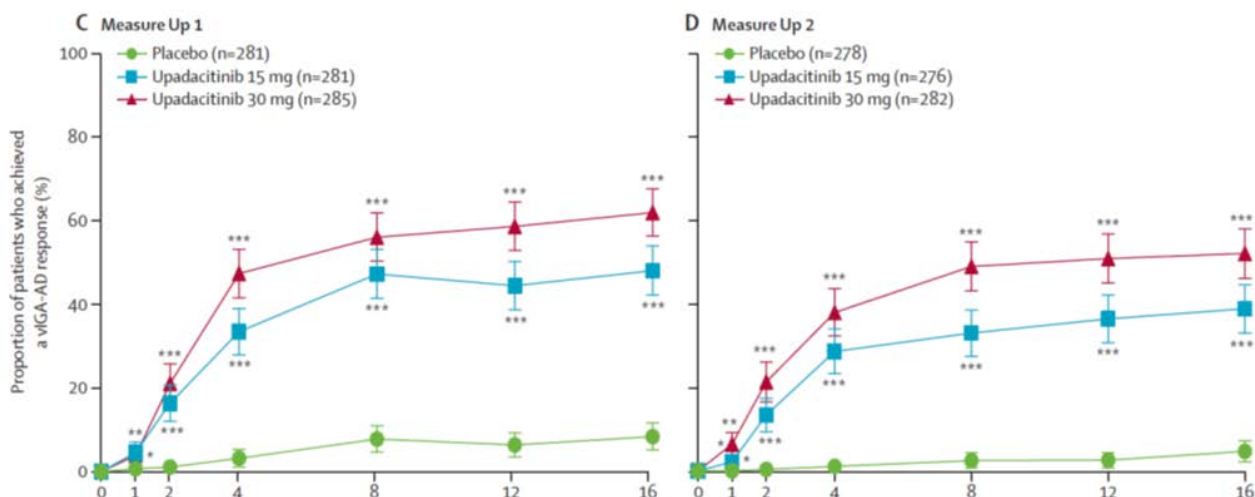
Resultater fra Measure Up 1 & 2

EASI 75 var ett av to ko-primære endepunkter. Av pasientene i placebo-gruppen opplevde 16 % (Measure Up 1) og 13 % (Measure Up 2) minst 75 % forbedring i EASI skår, mens i upadacitinib-armene var det 70 % (15 mg, Measure Up 1), 80 % (30 mg, Measure Up 1), 60 % (15 mg, Measure Up 2) og 73 % (30 mg, Measure Up 2) (Tabell 5, Figur 1). Om lag 80 % av pasientene i 30 mg upadacitinib og over 70 % i 15 mg upadacitinib armen i Measure Up 1 & 2 fikk en forbedring i DLQI og POEM på ≥ 4 (Tabell 5). For placebo-gruppen var andelen på i underkant av 30 %.



Figur 1. Andel av pasienter som oppnår EASI 75 i Measure Up 1 (A) & 2 (B) fra uke 0 til uke 16. *= $p \leq 0.05$ based on nominal p value. **= $p \leq 0.01$ based on nominal p value. ***= $p \leq 0.001$ based on nominal p value.

En IGA-score på 3 eller 4 var inklusjonskriterie i studiene, og det andre ko-primære endepunktet var hvor stor andel av pasientene som hadde oppnådd en skår på 0 eller 1 med en forbedring på ≥ 2 poeng fra baseline etter 16 ukers behandling med upadacitinib/placebo. Av pasientene i placebo-gruppen opplevde 8 % (Measure Up 1) og 5 % (Measure Up 2) en vIGA-AD-respons, mens i upadacitinib-armene var det 48 % (15 mg, Measure Up 1), 62 % (30 mg, Measure Up 1), 39 % (15 mg, Measure Up 2) og 52 % (30 mg, Measure Up 2) (Tabell 5, Figur 2).



Figur 2. Andel av pasienter som oppnår vIGA-AD respons i Measure Up 1 fra uke 0 til uke 16 (C) & 2 (D). *= $p \leq 0.05$ based on nominal p value. **= $p \leq 0.01$ based on nominal p value. ***= $p \leq 0.001$ based on nominal p value.

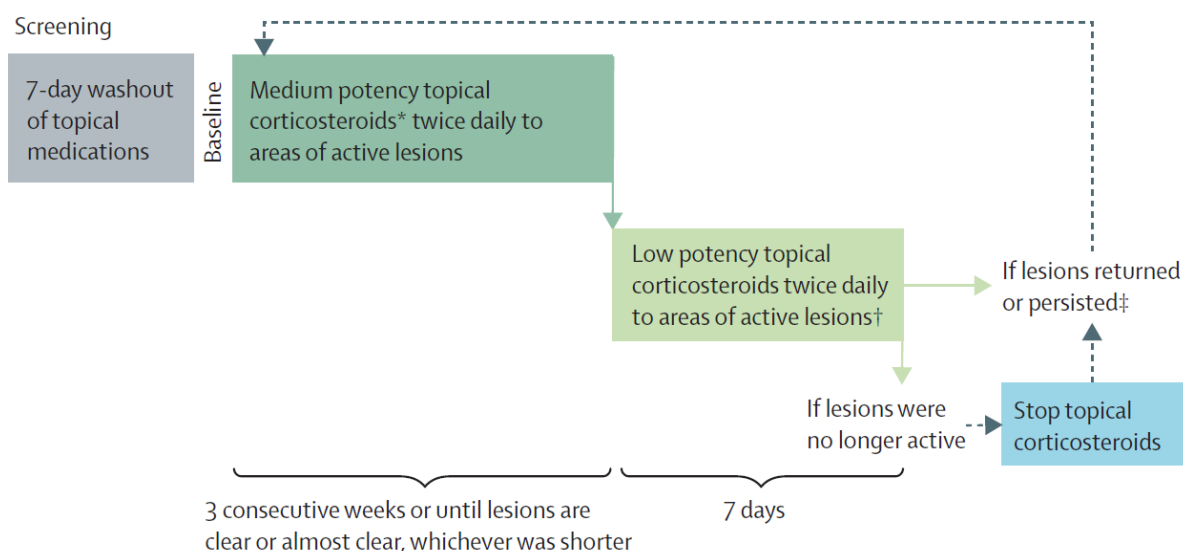
[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

Resultater fra AD Up

Pasienter inkludert i AD Up studien skal ha brukt fuktighetskrem to ganger daglig i ≥ 7 dager før baseline-besøket (11). Pasientene kunne bruke reseptbelagte fuktighetskremer eller fuktighetskremer som inneholder ceramid, urea, filaggrin-nedbrytningsprodukter eller hyaluronsyre hvis bruk av slike fuktighetskremer var igangsatt før screening-besøket. I løpet av den 16-ukers dobbeltblinde behandlingsperioden fikk pasientene administrert upadacitinib 15 mg, eller upadacitinib 30 mg, eller placebo oralt én gang daglig. Fra screening-besøket, ble pasienter pålagt å bruke en tilsetningsfri, mild mykgjørende fuktighetskrem to ganger daglig under studien frem til uke 52. Protokollpålagte topikale kortikosteroider skulle bli brukt i henhold til et nedtrappingsregime (Figur 4) hvor de anbefalte topikale kortikosteroider i henhold til protokollen var 0,1 % triamcinolonacetonid krem eller 0,025 % fluocinolonacetonid salve som medium potens topikale kortikosteroider og hydrokortison 1 % krem som lavpotens topikale kortikosteroider.



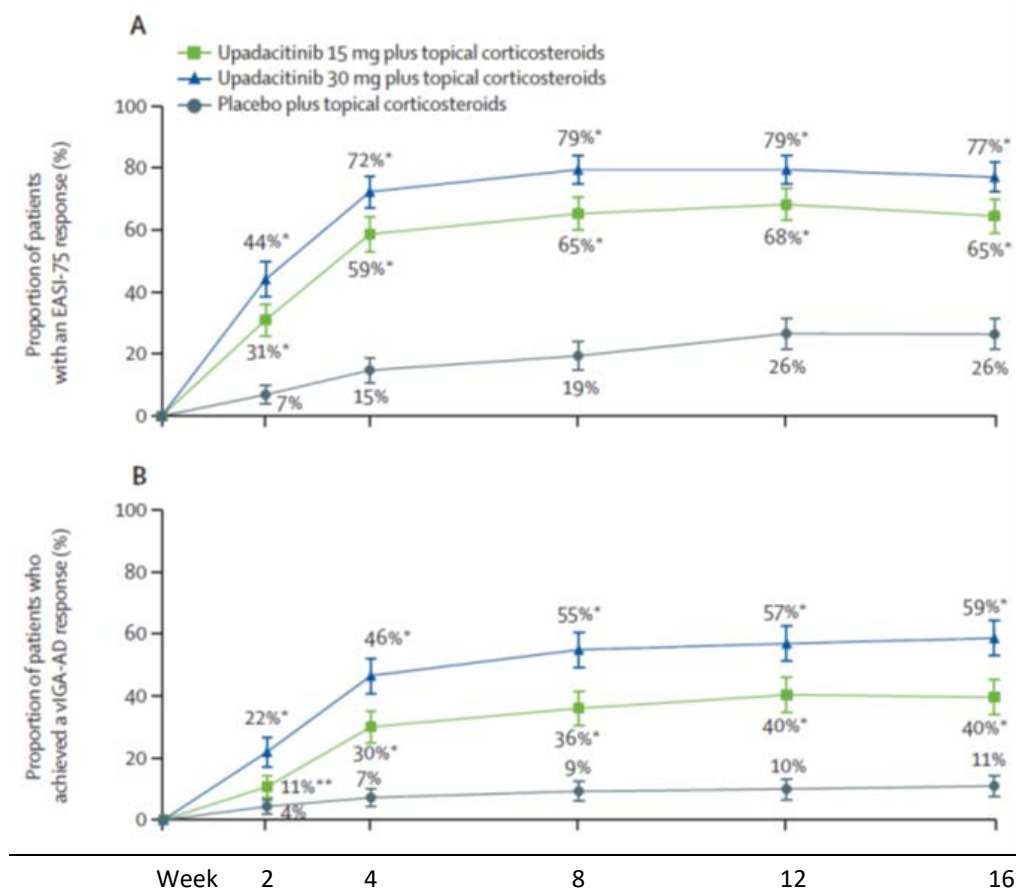
Figur 4. Topikale kortikosteroidnedtrappingsregime brukt i AD Up (11).

*Lavpotens kortikosteroider eller lokal kalsineurinhemmer én gang daglig for sensitive hudområder. †For sensitive hudområder ble lavpotens topikale kortikosteroider eller topikale kalsineurinhemmere trappet ned og stoppet. ‡Hvis lesjonene kom tilbake eller vedvarte, måtte det aktuelle kortikosteroidnedtrappingsregimet gjentas inntil lesjonen er tilhelet.

Effekt og sikkerhet ble vurdert i uke 1, 2, 4, 8, 12, 16 (primære endepunktet), 20, 24, 32, 40 og 52, og hver 12. uke mellom uke 64 og 260.

Etter 16 uker hadde 26 % av pasientene i placebo-gruppen opplevd minst 75 % forbedring i EASI skår, mens det i upadacitinib-armene var 65 % (15 mg) og 77 % (30 mg) (Figur 5A).

11 % pasienter i placebo-gruppen opplevde en vIGA-AD-respons, mens i upadacitinib-armene var det 40 % (15 mg) og 59 % (30 mg) (Figur 5B).



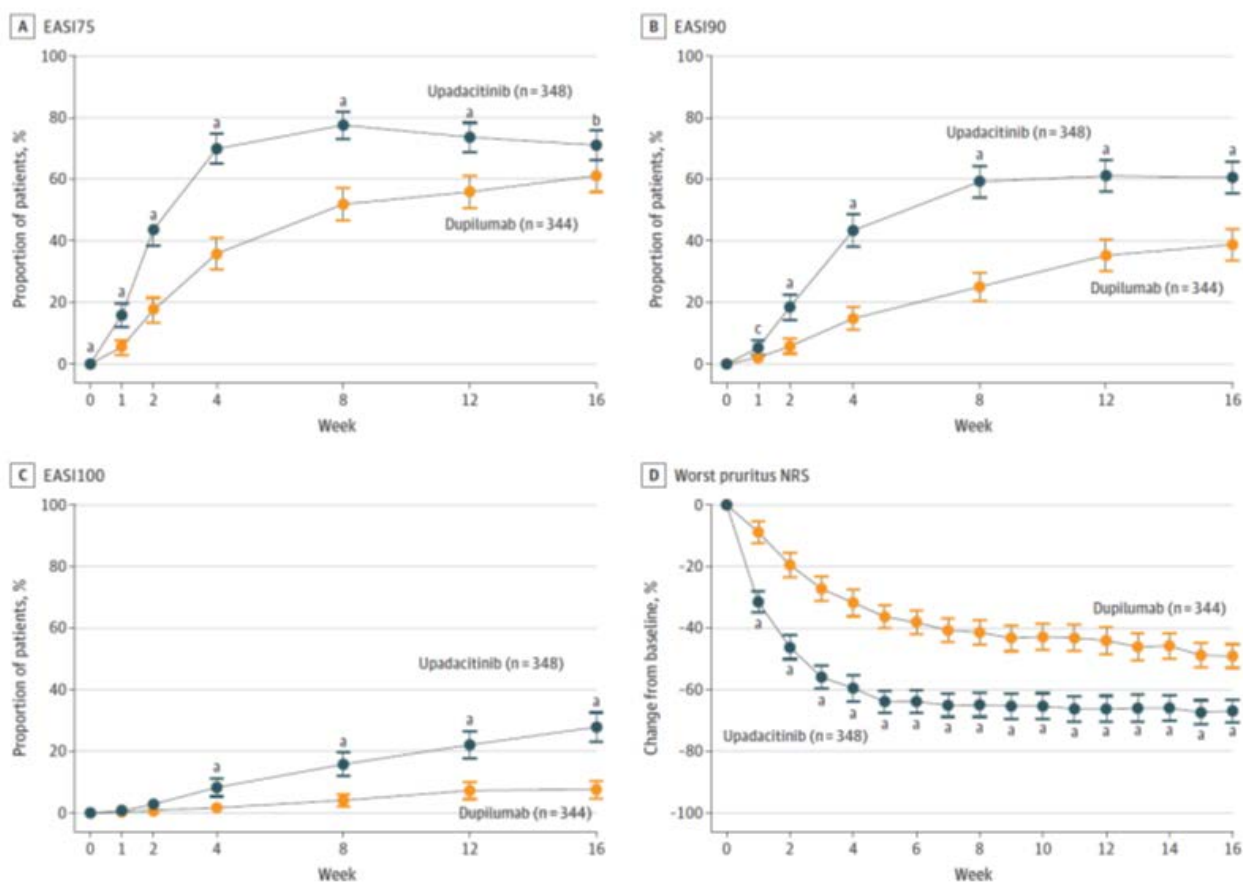
Figur 5. Andel pasienter i AD Up som hadde oppnådde EASI 75 (A) og vIGA-AD respons (B) (11). *= $p \leq 0.05$ based on nominal p value. **= $p \leq 0.01$ based on nominal p value. ***= $p \leq 0.001$ based on nominal p value.

Resultater fra Heads Up

I Heads Up studien ble pasienter randomisert 1:1 til å motta 30 mg upadacitinib eller 300 mg dupilumab. Pasientene som mottok dupilumab fikk en innledende dose på 600 mg (2 injeksjoner på 300 mg), etterfulgt av 300 mg gitt hver 2. uke. Dette er i tråd med anbefalt dosering i preparatomtalen for dupilumab. Pasientene i upadacitinib-armen fikk 30 mg upadacitinib per oralt hver dag. Ifølge preparatomtalen for upadacitinib er 30 mg riktig dose ved høy sykdomsbyrde eller ved utilstrekkelig respons på 15 mg (7). Laveste effektive dose på 15 mg bør vurderes for vedlikeholdsbehandling. Dermed ble det valgt en høyere dose i Heads Up enn hva mange av pasientene sannsynligvis vil få i norsk klinisk praksis.

Andelen pasienter som oppnådde EASI 75 ved uke 16 var signifikant høyere for pasienter som fikk upadacitinib 30 mg enn de som fikk dupilumab 300 mg (247 [71,0 %] vs 210 [61,1 %]; justert forskjell, 10,0 % (95 % KI, 2,9 %-17,0 %; $P = 0,006$) (12), men forskjellen blir mindre fram mot uke 16. En større andel av pasientene i upadacitinib-gruppen oppnådde høyere effekt (EASI90 og EASI100) ved uke 16 sammenlignet

med dupilumab-gruppen (EASI90, 211 [60,6 %] vs 133 [38,7 %]; $P < 0,001$; EASI100, 97 [27,9 %] vs 26 [7,6 %]; $P < 0,001$).



Figur 6. Andel pasienter som oppnådde EASI 75 (A), EASI 90 (B), EASI 100 (C) og forbedring puritus NRS ≥ 4 (D) (12).

2.2.3 Sikkerhet og bivirkninger

Upadacitinib gir økt forekomst av bivirkninger sammenlignet med placebo, og det ble rapportert om flere bivirkninger i 30 mg enn i 15 mg upadacitinib gruppen. Ifølge preparatomtalen var de hyppigst rapporterte bivirkningene i placebokontrollerte kliniske studier med atopisk dermatitt (≥ 2 % av pasientene) med 15 mg eller 30 mg upadacitinib øvre luftveisinfeksjon (25,4 %), akne (15,1 %), herpes simplex (8,4 %), hodepine (6,3 %), økt kreatinfosfokinase (CPK) (5,5 %), hoste (3,2 %), follikulitt (3,2 %), smerte i abdomen (2,9 %), kvalme (2,7 %), nøythropeni (2,3 %), pyreksi (2,1 %) og influensa (2,1 %). Frekvensen av seponering på grunn av bivirkninger var høyest i den placebobehandlede gruppen og den vanligste årsaken var manglende effekt. Bivirkninger som oppstod hos pasienter i studiene Measure Up 1 & 2 er oppsummert i Tabell 6 (13).

Tabell 6. Bivirkninger i sikkerhetspopulasjonen i Measure Up 1 & 2 studiene (13).

	Upadacitinib 15 mg		Upadacitinib 30 mg		Placebo	
	Measure Up 1 (n=281)	Measure Up 2 (n=276)	Measure Up 1 (n=285)	Measure Up 2 (n=282)	Measure Up 1 (n=281)	Measure Up 2 (n=278)
Any treatment-emergent adverse event	176 (63%)	166 (60%)	209 (73%)	173 (61%)	166 (59%)	146 (53%)
Serious adverse events	6 (2%)	5 (2%)	8 (3%)	7 (3%)	8 (3%)	8 (3%)
Adverse events leading to discontinuation of study drug	4 (1%)	11 (4%)	11 (4%)	7 (3%)	12 (4%)	12 (4%)
Deaths	0	0	0	0	0	0
Adverse events of special interest						
Serious infections	2 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)	2 (1%)	0	2 (1%)
Opportunistic infection (excluding tuberculosis and herpes zoster)	0	3 (1%)	3 (1%)	0	4 (1%)	0
Eczema herpeticum	0	3 (1%)	3 (1%)	0	4 (1%)	0
Herpes zoster	5 (2%)	6 (2%)	6 (2%)	3 (1%)	0	2 (1%)
Active tuberculosis	0	0	0	0	0	0
Non-melanoma skin cancer	1 (<1%)*	2 (1%)†	0	0	0	0
Malignancy other than non-melanoma skin cancer	0	0	2 (1%)‡	1 (<1%)§	0	0
Lymphoma	0	0	0	0	0	0
Hepatic disorder	5 (2%)	2 (1%)	8 (3%)	4 (1%)	2 (1%)	4 (1%)
Adjudicated gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0	0
Anaemia	1 (<1%)	2 (1%)	5 (2%)	4 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)
Neutropenia	4 (1%)	2 (1%)	15 (5%)	6 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)
Lymphopenia	1 (<1%)	0	2 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)	0
Renal dysfunction	0	0	0	0	0	0
Adjudicated major adverse cardiovascular event	0	0	0	0	0	0
Adjudicated venous thromboembolic event	0	0	0	0	0	1 (<1%)
Most frequently reported treatment-emergent adverse events (≥5% in any treatment group)						
Acne¶	19 (7%)	35 (13%)	49 (17%)	41 (15%)	6 (2%)	6 (2%)
Upper respiratory tract infection	25 (9%)	19 (7%)	38 (13%)	17 (6%)	20 (7%)	12 (4%)
Nasopharyngitis	22 (8%)	16 (6%)	33 (12%)	18 (6%)	16 (6%)	13 (5%)
Headache	14 (5%)	18 (7%)	19 (7%)	20 (7%)	12 (4%)	11 (4%)
Plasma creatine phosphokinase elevation	16 (6%)	9 (3%)	16 (6%)	12 (4%)	7 (3%)	5 (2%)
Atopic dermatitis	9 (3%)	8 (3%)	4 (1%)	4 (1%)	26 (9%)	26 (9%)

Data are n (%). *A case of squamous cell cancer. †Includes one case of squamous cell cancer and one case of basal cell cancer. ‡Includes one case of breast cancer and one case of gastric cancer. §A case of anal cancer. ¶Approximately 75% of the acne cases were mild, some were moderate, and one severe event was reported.

Table 3: Treatment-emergent adverse events in the safety population

Tabell 7 gir en oversikt over bivirkninger innmeldt etter bruk av upadacitinib og dupilumab i Heads Up studien (12). Det ble rapportert om noen flere bivirkninger etter bruk av upadacitinib enn dupilumab. Under halvparten pasientene i begge behandlingsarmene i Heads Up-studien opplevde minst én behandlingsindusert bivirkning (TEAE) som ble ansett for å være relatert til bruk av upadacitinib/dupilumab: 122 (35,5 %) av 344 pasienter som fikk dupilumab og 153 (44 %) av 348 pasienter som fikk upadacitinib.

Tabell 7. Bivirkninger i uke 16 for alle pasientene som mottok minst én dose i Heads Up studien (12).

TEAE	Patients, No. (%)	
	Dupilumab, 300 mg (n = 344)	Upadacitinib, 30 mg (n = 348)
AE	216 (62.8)	249 (71.6)
AE with reasonable possibility of being drug-related ^a	122 (35.5)	153 (44.0)
Severe AE	14 (4.1)	25 (7.2)
SAE	4 (1.2)	10 (2.9)
SAE with reasonable possibility of being drug related ^a	2 (0.6)	4 (1.1)
AE leading to discontinuation of study drug	4 (1.2)	7 (2.0)
AE leading to death ^b	0	1 (0.3)
AEs of special interest		
Serious infections	2 (0.6)	4 (1.1)
Opportunistic infection, excluding tuberculosis and herpes zoster ^c	0	1 (0.3)
Herpes zoster	3 (0.9)	7 (2.0)
Active tuberculosis	0	0
Nonmelanoma skin cancer ^d	1 (0.3)	0
Malignant neoplasm, excluding NMSC	0	0
Lymphoma	0	0
Hepatic disorder ^e	4 (1.2)	10 (2.9)
Adjudicated gastrointestinal perforations	0	0
Anemia	1 (0.3)	7 (2.0)
Neutropenia	2 (0.6)	6 (1.7)
Lymphopenia	0	2 (0.6)
Creatine phosphokinase elevation	10 (2.9)	23 (6.6)
Renal dysfunction	1 (0.3)	1 (0.3)
Adjudicated major adverse cardiovascular events	0	0
Adjudicated venous thromboembolic events	0	0
TEAEs reported by ≥5% in either treatment group		
Acne ^f	9 (2.6)	55 (15.8)
Dermatitis atopic	29 (8.4)	24 (6.9)
Upper respiratory tract infection	13 (3.8)	22 (6.3)
Blood CPK level increased	10 (2.9)	23 (6.6)
Nasopharyngitis	22 (6.4)	20 (5.7)
Headache	21 (6.1)	14 (4.0)
Conjunctivitis	29 (8.4)	5 (1.4)

Abbreviations: AE, adverse event; CPK, creatine phosphokinase; NMSC, nonmelanoma skin cancer; SAE, serious AE; TB, tuberculosis; TEAE, treatment-emergent adverse event.

^a As assessed by investigator.

^b A 40-year-old woman who had bronchopneumonia associated with influenza A was found deceased at home on study day 70.

^c All opportunistic infections were eczema herpeticum.

^d Keratoacanthoma, no reasonable possibility of association with study drug according to the investigator.

^e Hepatic disorders: most were elevated transaminase levels.

^f Most acne events consisted primarily of inflammatory papules, pustules, and comedones, involving the face. All events were nonserious. None led to treatment discontinuation.

Den hyppigste rapporterte bivirkningen blant pasienter behandlet med upadacitinib var akne (55 pasienter 15,8 %), mens akne ble rapportert av 9 pasienter (2,6 %) behandlet med dupilumab. For dupilumab var den hyppigste rapporterte bivirkningen konjunktivitt (29 pasienter 8,4 %) – i upadacitinib-armen ble konjunktivitt rapportert av 5 pasienter (1,4 %). Begge bivirkningene var milde eller moderate i alvorlighetsgrad, og førte ikke til seponering av legemidlene.

Bivirkninger av spesiell interesse (AESI) ble identifisert for upadacitinib basert på sikkerhetshensyn rapportert for andre JAK-hemmere, samt upadacitinib-data fra prekliniske studier, og vanlige regulatoriske bekymringer for nye småmolekylære legemidler (14). Blant disse var forekomst numerisk høyere for pasienter behandlet med upadacitinib enn de behandlet med dupilumab, men forekomsten var lav: alvorlig infeksjon (4 [1,1 %] mot 2 [0,6 %]), eksem herpeticum (1 [0,3 %] mot 0 %), og herpes zoster (7 [2,0 %] vs 3 [0,9 %]).

2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT DOKUMENTASJON, EFFEKT OG SIKKERHET

Measure Up 1 & 2, AD Up og Heads Up studiene forble blindede for pasienter og utprøvere frem til analyse av studiedataene i uke 16, dette er en styrke ved studiedesignet ettersom det minimerer muligheten for bias ved vurdering av effekt.

Data fra alle Measure Up studiene viser en signifikant forbedring for upadacitinib sammenlignet med placebo på alle de målte endepunktene, EASI 75, vIGA, EASI 90, EASI 100, POEM, DLQI og NRS (Tabell 5). I upadacitinib-armene i Measure Up 1 & 2 holder EASI 75 respons seg stabil frem til uke 52, jf. [REDACTED]. Pasientgruppene som fikk placebo fram til uke 16 ble re-randomisert i forholdet 1:1 til 15 eller 30 mg upadacitinib og oppnådde samme EASI 75 respons som 15 mg og 30 mg upadacitinib-gruppene som hadde mottatt upadacitinib fra start.

Etter klinikertilbakemelding i en tidligere metodevurdering for samme indikasjon, er behandling i kombinasjon med TCS mest vanlig i norsk klinisk praksis (15). Det er også vanlig at man i perioder sløyfer TCS helt til fordel for fuktighetskrem. Dermed gjenspeiler AD Up studien norsk klinisk praksis i større grad enn de andre studiene. I AD Up oppnådde 77 % av pasientene EASI 75 i 30 mg upadacitinib-gruppen, mens 65 % oppnådde EASI 75 med 15 mg, jf. Figur 4. I placebo-gruppen oppnådde 26 % EASI 75.

Det er ikke mulig å skille pasienter med alvorlig AD fra de med moderat AD i studiene basert på kriteriene som blir brukt i norsk klinisk praksis. Noen av pasientene med moderat AD i studiene vil ifølge NFDV kriteriene ikke motta biologiske legemidler eller JAK-hemmere i Norge, med mindre de faller inn under unntaket for spesielle tilfeller, f.eks. ved uttalt affeksjon av hode/hals, hvor kravet om EASI \geq 21 kan fravikes.

Legemiddelverket har brukt Heads Up studien for å vurdere relativ effekt. I denne studien blir effekt og sikkerhet av upadacitinib sammenlignet med dupilumab. Studien har flere svakheter. Bare 30 mg dosen av upadacitinib ble brukt i Heads Up studien. I norsk klinisk praksis vil også 15 mg dosen bli brukt. Ifølge

preparatomtalen kan 30 mg være riktig ved høy sykdomsbyrde eller utilstrekkelig respons på 15 mg, mens den laveste effektive dosen bør vurderes for vedlikeholdsbehandling (7). Pasienter som oppfyller kravene til alvorlig AD fra NFDV, og som dermed kan bli aktuelle for behandling med upadacitinib, har høy sykdomsbyrde og vil i mange tilfeller trolig trenge 30 mg. For både eldre ≥ 65 år og ungdommer på mellom 12 og 17 år er imidlertid 15 mg upadacitinib anbefalt dose i preparatomtalen. En doseavhengig respons ble observert i Measure Up 1 & 2 og AD Up studiene, med 10-18 %-poeng lavere EASI 75-responsrate med dose 15 mg enn med dose 30 mg ved uke 16. Det betyr at selv om upadacitinib 30 mg har vist mereffekt på EASI 75 ved 16 uker, sammenlignet med dupilumab i anbefalt dosering, er relativ effekt mellom upadacitinib og dupilumab ved bruk i klinisk praksis ikke kjent. I klinisk praksis vil både 15 mg og 30 mg upadacitinib være i bruk.

Videre er mereffekten på EASI 75 av upadacitinib 30 mg sammenlignet med dupilumab kun vist på kort sikt (16 uker). I denne perioden ser det ut til at mereffekten er størst i starten (4 uker), og deretter avtar noe (se figur 6). Relativ effekt mellom upadacitinib og dupilumab på lengre sikt er ikke kjent.

En annen svakhet ved Heads Up studien er at POEM og DLQI - instrumenter brukt for å vurdere livskvalitet - ikke ble undersøkt. Det er derfor ikke mulig å vurdere om upadacitinib forbedrer livskvalitet sammenlignet med dupilumab. I anbefalingen fra NFDV defineres adekvat respons på behandling som minimum 50 % reduksjon i EASI sammenlignet med oppstart av behandling og minimum 4 poeng reduksjon i DLQI og/eller minimum 4 poeng reduksjon i POEM. Klinikere Legemiddelverket har konferert med i forbindelse med tidligere metodevurderinger, mener effekten på livskvalitet, med bedre søvn og mindre kløe, er en minst like viktig parameter å vurdere som ren reduksjon i EASI-skår (4). De påpekte at pasienter kan ha stor forbedring i pasientrapporterte utfallsmål selv om objektiv respons er mindre tydelig. Enkeltstående resultater for sammenligning av EASI 50, EASI 75 og EASI 90 er derfor mindre viktige, da disse endepunktene ikke fanger opp bedring i livskvalitet og kløe. I Heads Up studien ble forbedring av Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) vurdert, som er et verktøy for å måle kløe. NRS er ikke nevnt som et av verktøyene i NFDV anbefalingen. Forbedring av NRS ≥ 4 ble målt hos 55 % av pasientene som mottok 30 mg upadacitinib og hos 36 % av pasientene som mottok dupilumab. NRS måler imidlertid ikke andre aspekter ved livskvalitet som bl.a. søvnkvalitet, prestasjoner i jobb og fritid og påvirkning av daglige aktiviteter, slik DLQI og POEM gjør. I Measure Up 1 & 2 og AD Up studiene ble derimot forbedring i POEM og DLQI undersøkt og sammenlignet med placebo. Begge upadacitinib-dosene viste overlegen (superior) effekt sammenlignet med placebo, og en doseavhengig effekt ble observert.

Ifølge EMA sin vurderingsrapport for upadacitinib, foreligger det lite sikkerhetsdata for pasienter som er ≥ 65 år og mellom 12 og 17 år (14). Særlig mangel på langtidsdata ble påpekt, noe som førte til en anbefaling om en maksdose på 15 mg for eldre ≥ 65 år. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fortsette å vurdere langsiktig sikkerhet hos ungdom etter markedsføring.

Ettersom det kun ble brukt 30 mg upadacitinib i Heads Up, og ikke 15 mg som også er en aktuell dose i klinisk praksis, er det noe usikkerhet forbundet med vurdering av sikkerhet av (15 mg) upadacitinib vs dupilumab. Frekvensen av bivirkninger er doseavhengig, og bivirkningene i klinisk praksis ved bruk av vedlikeholdsdosen på 15 mg kan være lavere enn det som ble observert for 30 mg upadacitinib i Heads

Up. Den økte risikoen for bivirkninger med 30 mg dosen ser ut til å være håndterbar med relativt lave seponeringsrater.

Upadacitinib er den andre JAK-hemmeren som metodevurderes til behandling av AD. I metodevurderingen av JAK-hemmeren baricitinib (4), oppsummerte Legemiddelverket relativ effekt av baricitinib vs. dupilumab slik: *«Ei indirekte samanlikning (ITC) ligg til grunn i denne vurderinga av relativ effekt mot relevant komparator, Dupixent. Innsendt ITC inkluderer analyser for pasientpopulasjonar frå fire studiar, og inkluderer samanlikningar av endepunkta som låg til grunn i metodevurderinga for Dupixent. Analysane viser lik effekt for endepunkta EASI75 (minst 75 % betring i Eczema Area Severity Index), livskvalitet (POEM og DLQI) og kløe, men dårlegare effekt for endepunktet EASI50 + minst 4 poeng betring i DLQI-skår (Dermatology Life Quality Index) samanlikna med Dupixent»*. Videre skriver Legemiddelverket: *«Klinikarar legemiddelverket har kontakta meiner effekten på livskvalitet, med betre søvn og mindre kløe, er eit minst like viktig parameter å vurdere enn rein reduksjon i EASI-skår. Ettersom det for pasientar med ein kronisk sjukdom som AD er lite prognosetap knyt til å prøve ut eit legemiddel i 16 veker før effektvurdering, bør ikkje små skilnader i effektmål nødvendigvis stå i vegen for at begge legemidla kan brukast som alternativ til behandling av vaksne pasientar med alvorleg AD som er aktuelle for systemisk behandling. Langtidseffekten er uviss då ingen analyser for seinare tidspunkt er tilgjengelege.»*

3 OPPSUMMERING

Upadacitinib 30 mg daglig har i en direkte sammenlignende studie vist bedre effekt enn dupilumab på endepunktene EASI 75 og kløe etter 16 uker. Studien gir imidlertid ikke svar på relativ effekt av upadacitinib 15 mg daglig sammenlignet med dupilumab. I klinisk praksis vil også upadacitinib 15 mg bli brukt i tråd med anbefalingene i preparatomtalen, men denne doseringen var ikke med i studien. I andre studier er det vist at upadacitinib 15 mg gir mindre effekt enn upadacitinib 30 mg. Oppfølgingstiden i studien var 16 uker, og relativ effekt mellom upadacitinib og dupilumab på lengre sikt er derfor heller ikke kjent. En annen svakhet er at livskvalitet (POEM og DLQI) ikke ble målt i studien. Klinikere har i tidligere metodevurderinger av AD uttalt at effekten på livskvalitet er minst like viktig å vurdere, som reduksjon i EASI-skår. Det var noe høyere forekomst av bivirkninger i upadacitinib 30 mg-armen enn i dupilumab-armen i studien. I andre studier er det vist at upadacitinib 15 mg gir mindre bivirkninger enn upadacitinib 30 mg.

Statens legemiddelverk, 17-12-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Maria H. Lexberg
saksutreder

REFERANSER

1. Protokoll fra Bestillerforum for nye metoder (21.06.2021) s-. [Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Protokoll_Bestillerforum%20for%20nye%20metoder%2021.06.2021.pdf].
2. Sinéad M Langan ADI, Stephan Weidinger. Atopic Dermatitis [Tilgjengelig fra: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1)]. The Lancet. 2020.
3. Ring J AA, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. [Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x>]. J Eur Acad Dermatol.
4. Legemiddelverk. S. Forenkla metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta - ID2020_007 Baricitinib [Tilgjengelig her: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_007_Baricitinib_Olumiant_hurtig%20metodevurdering%20off%20versjon%20oppdatert.pdf]. 2020.
5. Legemiddelverk. S. Dupilumab (Dupixent) ved alvorleg atopisk dermatitt - ID2019_082 [Tilgjengelig her: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Dupilumab%20\(Dupixent\)_ID2019_082%20og%20ID2019_015%20-%20hurtig%20metodevurdering%20\(002\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Dupilumab%20(Dupixent)_ID2019_082%20og%20ID2019_015%20-%20hurtig%20metodevurdering%20(002).pdf)]. 2020.
6. Rehbinder EM SL, Saunes M. Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmere ved atopisk eksem. Norsk forening for dermatologi og venerologi, editor. 2021.
7. EMA. Preparatomtale Rinvoq [Tilgjengelig her: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_no.pdf].
8. Sykehusinnkjøp. Legemidler mot betennelsessykdommer innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. [Tilgjengelig fra: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/TNF%20BIO/TNFBIO-Helse-Nord-og-S%C3%B8r-%C3%98st.pdf>]. 2021.
9. EMA. Preparatomtale Dupixent [Tilgjengelig her: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_no.pdf].
10. Legemiddelverk. S. ID2020_036 Ei forenkla metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerheit og kostnader (D) for dupilumab (Dupixent) til behandling av alvorleg atopisk dermatitt hos pasientar i alderen 6-11 år med vekt på å vurdere om effekten er tilsvarende som for eldre pasientgrupper. . 2021.
11. Reich K TH, de Bruin-Weller M, Bieber T et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. . Lancet. 2021;397(10290):2169-81.
12. Blauvelt A TH, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. . JAMA Dermatol. 2021;157(9):1047-55.

13. Guttman-Yassky E TH, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. . Lancet. 2021;397(10290):2151-68.
14. CHMP E-. Rinvoq EPAR - Assessment report - Variation [Tilgjengelig her: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-x-0006-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
15. Legemiddelverk. S. ID2017_055: Dupilumab ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år. 2018.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

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

Generelt ønsker AbbVie metodevurderinger med kostnad per QALY-analyse (CUA) slik at man kan vurdere merverdien av legemidlets effekt- og sikkerhetsprofil, i dette tilfellet Rinvoq (upadacitinib) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling. Når det nå er gjennomført en forenklet metodevurdering, der effekt og sikkerhets er grundig dokumentert igjennom tre fase III-studier og en randomisert, head-to-head dobbeltblindet fase IIIb studie som sammenligner effekt og sikkerhet av upadacitinib og dupilumab, er AbbVie enig i Legemiddelverkets konklusjon om at upadacitinib vil kunne inngå i LIS TNF/BIO anbudet. Upadacitinib vil tilføre et nytt oralt behandlingalternativ for pasienter med moderat til alvorlig atopisk eksem.

AbbVie registrerer at Legemiddelverket bruker definisjonen «Alvorlig AD» på en rekke steder i beslutningsgrunnlaget, blant annet i oppsummering og konklusjon. Vi ønsker å henvise til beslutningen fra Bestillerforum for nye metoder (21.06.2021) der det ble bestilt en forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) for upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling. I TNF/BIO-anbudet står det at behandlingen for atopisk eksem skal gjennomføres i tråd med veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem, utarbeidet av NPFV. Vi antar at pasienter med moderat til alvorlig atopisk eksem som tilfredsstillende behandlingskriteriene i anbudet får tilbud om behandling vi TNF/BIO anbudet. AbbVie vurderer det dit hen at beslutningsgrunnlaget bør spesifisere moderat til alvorlig sykdom som oppfyller kriteriene for TNF/BIO-anbudet. Dette er fordi alle kriteriene for alvorlig sykdom ikke trenger å være oppfylt dvs. ved uttalt affeksjon av hode/hals kan kravet om EASI ≥ 21 fravikes.

Legemiddelverket bekrefter at effektresultater for upadacitinib ved moderat til alvorlig atopisk eksem sammenlignet med placebo, er statistisk signifikante og klinisk relevante for begge doser på tvers av alle tre studiene brukt i MT-prosessen (Measure Up 1 og 2, samt AD Up). Dette gjelder for både effektutfall som reflekterer tilheling, pruritus og helse relatert livskvalitet. Legemiddelverket har benyttet Heads Up studien for å vurdere relativ effekt og sikkerhet av upadacitinib sammenlignet med dupilumab, og bekrefter at flere pasienter får respons ved bruk av 30 mg upadacitinib sammenlignet med dupilumab. Legemiddelverket viser til en usikkerhet forbundet med hvorvidt man oppnår tilsvarende forbedring av livskvalitet, ettersom livskvalitet ikke er målt med DLQI og POEM. AbbVie deler oppfatningen om at pasientrapporterte endepunktsmål som DLQI og POEM er klinisk relevante. Vi ønsker også å påpeke følgende:

- I Measure Up 1 og 2, samt AD Up studiene ble forbedring i POEM og DLQI undersøkt og sammenlignet med placebo. Begge upadacitinib-dosene viste overlegen (superior) effekt sammenlignet med placebo. Forbedring i EASI-skår kan korreleres til forbedring i livskvalitet. I Measure UP 1 og 2, samt i AD Up ble livskvalitet målt med verktøyet EQ-5D-5L. Oversikten i tabellen under viser resultatene fra Measure UP 1 og 2, samt AD-UP. EASI90 gir en større forbedring i livskvalitet sammenlignet med EASI75 og det er derfor en tydelig korrelasjon mellom forbedring i EASI og livskvalitet. Upadacitinib gir en større forbedring i både EASI75 og EASI90 sammenlignet med dupilumab i Heads Up og AbbVie anser dermed at disse dataene indirekte

viser at livskvalitet er bedre for upadacitinib sammenlignet med dupilumab. AbbVie er likevel enige med NPFV i at EASI ikke er den eneste parameteren som bør vurderes for å forstå pasientens velvære og behov.

Health state	Results, mean (SD)	Instrument	Value set	Reference
Baseline		EQ-5D-5L	DK	AbbVie Confidential Data
Overall Week 16		EQ-5D-5L	DK	AbbVie Confidential Data
EASI-50		EQ-5D-5L	DK	AbbVie Confidential Data
EASI-75		EQ-5D-5L	DK	AbbVie Confidential Data
EASI-90		EQ-5D-5L	DK	AbbVie Confidential Data

Uttrykket «faglig likeverdig» legemidler (eller også «terapeutisk tilsvarende» legemidler) har blitt brukt de siste årene, uten at det har blitt nærmere definert eller forklart. I dagens TNF BIO anbud, som består av faglig likeverdige legemidler, grupperes legemidler med til dels store effekt- og sikkerhetsforskjeller. I tillegg så anser LIS metodevurdering med kostnadsminimeringsanalyse (CMA) som en bindende aksept for at det ikke er effektforskjeller mellom legemidlene til tross for at studiedata viser noe annet. For mange av pasientgruppene som mottar disse medisinene, er det store udekkede behov og dertil store potensielle gevinster for pasientene dersom nye legemidler kommer raskt til markedet. Flere legemidler tilgjengelig innebærer et sterkere sikkerhetsnett for pasienten og gjør det mer sannsynlig at man finner en optimal behandling. Upadacitinib forventes for eksempel å bli brukt som monoterapi basert på den store andelen pasienter som når de definerte endepunktene for tilstrekkelig behandlingsrespons, definert av NPFV, EASI 50+, minimum 4 poeng forbedring i DLQI og/eller minimum 4 poeng forbedring i POEM. Behovet for samtidig TCS-behandling forventes å være mindre sammenlignet med pasienter som behandles med andre behandlinger i TNF/BIO-anbudet. Mindre bruk av TCS vil redusere kostnadene litt, men enda viktigere, redusere pasientens sykdomsbyrde, siden bruk av TCS er både tidkrevende og upraktisk.

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