

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

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

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1, 13).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AA44 Virkestoffnavn: Upadacitinib Handelsnavn: Rinvoq Legemiddelform: Depottablett MT-søker/innehaver: AbbVie Ltd (1,2)	<input checked="" type="checkbox"/> Legemiddel <input type="checkbox"/> Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merkna) <input type="checkbox"/> Vaksine <input type="checkbox"/> Genterapi <input type="checkbox"/> Medisinsk stråling <input type="checkbox"/> Companion diagnostics <input type="checkbox"/> Annet:	<input checked="" type="checkbox"/> Spesialisthelsetjenesten <input type="checkbox"/> Folketrygd: blåresept <input type="checkbox"/> Kommune <input type="checkbox"/> Annet:	Hudsykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger <input type="checkbox"/> Fullstendig metodevurdering <input type="checkbox"/> Hurtig metodevurdering (CUA) <input checked="" type="checkbox"/> Forenklet vurdering <input type="checkbox"/> Avvente bestilling <input type="checkbox"/> Ingen metodevurdering Kommentar:	<input checked="" type="checkbox"/> Klinisk effekt relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Sikkerhet relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Kostnader / Ressursbruk <input type="checkbox"/> Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	<input type="checkbox"/> Juridiske konsekvenser <input type="checkbox"/> Etske vurderinger <input type="checkbox"/> Organisatoriske konsekvenser <input type="checkbox"/> Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Atopisk dermatitt, også benevnt atopisk eksem, er en kronisk, tilbakevendende hudbetennelse (dermatitt) av ukjent årsak. Tilstanden er karakterisert ved tørr og kløende hud med utslett særlig i bøyefurene hos et individ med irritabel hudtype, for eksempel i albuebøyene og knehasene. Utslettet består av et avgrenset rødt hudområde (erytem) med hevelse og små blemmer (vesikler) når eksemet blusser opp, og hudfortykning (lichenifisering) i det kroniske stadiet (3). I Norge er forekomsten rapportert å være fra 23,6% hos småbarn til 10,4% hos 18-åringer. Nyere studier tyder på at prevalensen er like høy hos voksne som hos barn (4). Det fremgår av metodevurderingen av baricitinib et anslag på at 1000 pasienter kan være aktuelle for behandling innenfor antatt praksis i Norge (5).

Dagens behandling

Det finnes ingen relevant nasjonal retningslinje for behandling av atopisk dermatitt. Europeiske ekspertgrupper utarbeider og oppdaterer behandlingsveiledere, som det refereres til i norske veiledere (5). Det finnes ingen kurativ behandling. Behandlingsmålet er symptomreduksjon og langsiktig sykdomskontroll. Behandlingsprinsippene omfatter behandling av hudbarrieren og inflammasjonen. Hudbarrieren behandles med fuktighetskremer. Inflammasjonen behandles med topikale kortikosteroider eller kalsinevrinhemmer (takrolimus) som førstelinje. Behandlingsalgoritmen utvikler seg fra mild topikal antiinflammatorisk behandling til topikal behandling med sterkere kortikosteroider, lysbehandling og i noen tilfeller systemisk immunmodulerende behandling.

Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) har utarbeidet en anbefaling om bruk av biologiske legemidler ved atopisk dermatitt (6). Pasienter med alvorlig til moderat atopisk eksem etter gitte kriterier ($EASI \geq 21$, $POEM \geq 17$, $DLQI \geq 11$) kan være aktuell for behandling med biologiske legemidler. I anbefalingen stilles det også krav til tidligere behandling med topikale legemidler og/eller lysbehandling, samt minst en systemisk behandling (6). NFDVs anbefalinger er oppnevnt som kriterier for bruk av biologiske legemidler i Sykehusinnkjøp sin anbefaling for TNF BIO medikamenter (7). Dupilumab ble innført til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter over 18 år i 2020 (8) og baricitinib ble innført for samme indikasjon og pasientgruppe samme år (9).

Virkningsmekanisme

Upadacitinib er en selektiv og reversibel hemmer av Januskinase 1 (JAK1). JAK er intracellulære enzymer som overfører cytokin- eller vekstfaktorsignaler involvert i et bredt område av cellulære prosesser inkludert inflammatoriske responser. JAK-enzymene deles i fire grupper, 1-4 og det er primært JAK1-enzymene som er viktige i inflammasjonsprosessen. Upadacitinib er vist å gi en doseavhengig hemming av Interleukin-6 og Interleukin-7 via hemming av JAK1 (2).

Tidligere godkjent indikasjon

Moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og psoriasisartritt hos voksne. Aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne (2).

Mulig indikasjon

Behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling (1, 13).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst fire fase 3 randomiserte kontrollerte, dobbeltblinde studier. AbbVie har publisert resultater av primære utfallsmål målt ved 16 uker i alle fire fase 3 studiene.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne og ungdom, 12-75 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt med behov for systemisk behandling N=905	Upadacitinib 15mg eller 30mg tabletter en gang daglig i 36 uker	Placebotabletter en gang daglig i 36 uker	Andelen pasienter som oppnår forbedring i a. <i>Investigator's Global Assessment</i> of change på 0 eller 1 b. EASI respons på $\geq 75\%$	NCT03569293 MEASURE-UP1 Fase 3	Studien pågår. Primære resultater er publisert av AbbVie juni 2020
Voksne og ungdom, 12-75 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt med behov for systemisk behandling N=918	Upadacitinib 15mg eller 30mg tabletter en gang daglig i 36 uker	Placebotabletter en gang daglig i 36 uker	Andelen pasienter som oppnår forbedring i a. <i>Investigator's Global Assessment</i> of change på 0 eller 1 b. EASI respons på $\geq 75\%$	NCT03607422 MEASURE-UP 2 Fase 3	Studien pågår. Primære resultater er publisert av AbbVie juli 2020
Voksne og ungdom, 12-75 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt med behov for systemisk behandling N=810	Upadacitinib 15mg eller 30mg tabletter en gang daglig og topikale steroider	Placebotabletter en gang daglig og topikale steroider	Andelen pasienter som oppnår forbedring i a. <i>Investigator's Global Assessment</i> of change på 0 eller 1 b. EASI respons på $\geq 75\%$	NCT03568318 AD-Up Fase 3	Studien pågår. Primære resultater er publisert av AbbVie Juli 2020
Voksne, 18-75 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt med behov for systemisk behandling N=689	Upadacitinib 30mg og placebo for dupilumab i 24 uker	Dupilumab og placebo for upadacitinib i 24 uker	Andelen pasienter som oppnår en EASI respons på $\geq 75\%$	NCT03738397 Heads Up Fase 3	Studien avsluttet. Primære resultater er publisert av AbbVie desember 2020

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Andre indikasjoner for upadacitinib er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2019_098 , ID2020_080 , ID2020_081). Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder, ID2021_005 , ID2020_053 , ID2020_007 , ID2019_015).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det pågår en metodevurdering i regi av NICE med forventet ferdigstilling oktober 2021 (10). Det foreligger minst to relevante internasjonale systematiske oversikter (11, 12).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel på (1).

4. Referanser

1. Upadacitinib. Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 14.april 2021, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/upadacitinib/>
2. Rinvoq, Preparatomtale. Oppdatert 01.2021. Hentet fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_no.pdf
3. Atopisk eksem. Norsk Helseinformatikk. Hentet 14.april 2021, fra <https://nhi.no/sykdommer/hud/atopisk-eksem-barneeksem/atopisk-eksem-oversikt/>
4. Berents TL et al. Atopisk eksem. Tidsskr Nor Legeforening 2018, Hentet 14.april 2021 fra <https://tidsskriftet.no/2018/08/klinisk-oversikt/atopisk-eksem>
5. Atopisk eksem. PEDIATRIVEILEDERE fra Norsk Barnelegeforening. Revidert 2018. Hentet 14.april 2021 fra <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=144531&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5968>
6. Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem. Norsk forening for dermatologi og venerologi. Publisert 24.05.2019. Hentet 14.april 2021 fra <https://www.legeforeningen.no/contentassets/7fc499558a4740e28f3f0feddb4dad69/anbefalinger-om-bruk-av-biologiske-legemidler-ved-ad-2019.pdf>
7. Legemidler mot betennelsesykdommer innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi, Sykehusinnkjøp. 01.02.2021. Tilgjengelig fra: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/TNF%20BIO/Anbefaling%20TNF%20BIO%20Helse%20Nord%20og%20Helse%20S%c3%b8r%20%c3%98st.pdf>
8. Dupilumab (Dupixent). Nye metoder, Hentet 14.april 2021 fra <https://nyemetoder.no/metoder/dupilumab-dupixent>
9. Baricitinib (Olumiant). Nye metoder. Hentet 14.april 2021 fra <https://nyemetoder.no/metoder/baricitinib-olumiant-indikasjon-ii>
10. Upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis in people aged 12 and over (ID3733) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10597). [lest 09. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10597/documents>
11. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. [Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis](#). Cochrane Database Syst Rev 2020;(9):CD013206
12. Siegels, D, Heratizadeh, A, Abraham, S, et al; the European Academy of Allergy, Clinical Immunology Atopic Dermatitis Guideline group. [Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis](#). Allergy. 2020; 00: 1– 24.
13. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 22-25 February 2021, European Medicines Agency [oppdatert 22.02.2021]. Tilgjengelig fra: [Publication Agenda CHMP 22-25 February 2021 \(europa.eu\)](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.05.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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