

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
L04AA44
Virkestoffnavn:
Upadacitinib
Handelsnavn:
Rinvoq
Legemiddelform:
Depottabletter
MT-søker/innehaver:
AbbVie Ltd (1)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ankyloserende spondylitt (tidligere kalt Bekhterevs sykdom) er en kronisk antiinflammatorisk sykdom som hovedsakelig angriper bekkenet, ryggen, nakken og brystkassen, men også perifere ledd kan rammes. Betennelse i et av leddene nederst i ryggen med strukturforandringer påvist ved røntgen er et av diagnosekriteriene. Sykdommen kjennetegnes først og fremst ved morgenstivhet i ryggen og i mindre grad av smerter. Typisk er at smerter og stivhet bedres ved aktivitet, men ikke ved hvile. Sykdommen er hyppigst hos individer med genetisk disposisjon og debuterer vanligvis før 40 års alder. Tilstanden innebærer økt tilbøyelighet til inflammasjon på steder der sener, ligamenter eller leddkapsler fester til ben (entesitt). (3)
Tilstanden er hyppigere hos menn enn hos kvinner. Prevalensen i europeisk befolkning er mellom 0,15 og 0,5%.

Dagens behandling

I 2006 ble det etablert et internasjonalt samarbeid for utarbeidelse av anbefalinger for diagnostikk og behandling. Disse er diskutert av norske eksperter og presentert i [Tidsskrift for den Norske legeforening, 2007 \(4\)](#). Svakheten med denne konsensusanbefalingen er at det ble besluttet å ikke ta med biologiske legemidler og at evidensen for anbefalingene er svak. Det var imidlertid stor grad av enighet blant ekspertene om følgende:

Egentrening og trening veiledet av fysioterapeut er sentralt i behandlingen.

1.linjebehandling med legemidler omfatter NSAIDs (naproxen, ibuprofen, diklofenac) inkludert Cox-2 hemmere (celekoksib, etorikoksib, parekoksib) ved behov kombinert med intraartikulære kortikosteroidinjeksjoner.

Ikke-biologiske DMARDs anbefales ikke ved entesitt og generelt ikke ved aksial affeksjon (ryggsøyle/brystkasse). Det er dokumentert at disse ikke har effekt. Det er også dokumentert at kontinuerlig bruk av NSAIDs har marginalt bedre effekt på sykdommen enn behovsbehandling, og frarådes derfor på grunn av økt risiko for bivirkninger.

Biologiske DMARDs, både TNF-hemmere og interleukinhemmere er vist å gi effekt på sykdomsaktivitet ved AS. Norsk etablert praksis er at biologiske legemidler er indisert hos pasienter som ikke har hatt tilfredsstillende effekt av to ulike NSAIDs. Valg av substans og preparat følger LIS sine anbefalinger etter anbud. (5)

Upadacitinib inngår i gruppen Januskinase (JAK) hemmere, som hemmer flere interleukiner via hemming av JAK1. Ingen virkestoff i denne gruppen er godkjent for indikasjon AS.

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-enzymet som er viktige i inflammasjonsprosessen. Upadacitinib er vist å gi en doseavhengig hemming av Interleukin-6 og Interleukin-7 via hemming av JAK1(1).
Tidligere godkjent indikasjon	Rinvoq er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Rinvoq kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat. (1)
Mulig indikasjon	Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) (2).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	<input type="checkbox"/> Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input checked="" type="checkbox"/> Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

To randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde studier pågår.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med aktiv AS, røntgenverifisert som har hatt inadekvat respons på minst ett biologiske DMARD og et løp med pasienter med axial spondylitt uten røntgenfunn og uten krav til tidligere bruk av bDMARD (N=690)	Upadacitinib 15mg peroralt en gang daglig	Placebotablett for Upadacitinib per oralt en gang daglig	ASAS 40 respons ved uke 14, definert som minst 40% bedring i forhold til ved studiestart på minst 3 av 4 områder (selvrapportert helse, ryggsmerte, funksjon, betennelsesaktivitet) og ingen forverring på fjerde område	NCT04169373 M19-944 SELECT-AXIS 2 Fase III	Februar 2023
Voksne pasienter med aktiv AS som har hatt inadekvat respons på minst to NSAIDS over en periode på minst 4 uker ved maks tolererte dose eller som har kontraindikasjon eller intoleranse for NSAIDS (N = 187)	Upadacitinib 15mg peroralt en gang daglig i 14 uker	Placebotablett en gang daglig i 14 uker	ASAS 40 respons ved uke 14, definert som minst 40% bedring i forhold til ved studiestart på minst 3 av 4 områder	NCT03178487 M16-098 SELECT-AXIS 1 Fase III	Datainnsamling avsluttet januar 2019. Resultater publisert i Lancet Des 2019 (6)

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det foreligger en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med annen indikasjon, Se Nye metoder ID2019_098 . Det foreligger en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med annet virkestoff, Se Nye metoder ID2015_024
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt over sikkerhet ved bruk av Janus kinas hemmere ved inflammatorisk sykdom: Olivera et al 2020. (7)
Metodevarsel	Det foreligger et metodevarsel i Norge på Upadacitinib på annen indikasjon. Se Nye metoder ID2019_98

4. Referanser

1. Rinvoq, Preparatomtale. Oppdatert 29.04.2020. Hentet fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_no.pdf
2. Upadacitinib. Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 17. august 2020, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/upadacitinib/>
3. Ankyloserende spondylitt. Norsk elektronisk legehåndbok. Hentet 20.08.2020 fra <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/artritter/ankyloserende-spondylitt/#reference-11>
4. Dagfinrud H et al. Bekhterevs sykdom – en konsensus om diagnostikk og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 3209-12.
5. Anskaffelser, avtaler og anbefalinger. Sykehusinnkjøp, Legemidler. Hentet 20.08.2020 fra <https://sykehusinnkjop.no/legemidler#les-mer-om-hver-enkelt-anbefaling-her>
6. van der Heijde et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 394(10214):2108-2117.
7. Olivera PA et al. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Disease or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Metaanalysis. *Gastroenterology*. 2020; 158(6):1554-1573.e12.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i document
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden