

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019\_098

Upadacitinib (Rinvoq) til behandling  
av moderat til alvorlig revmatoid artritt

Oppsummering av innsendt  
dokumentasjon

25-05-2020

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen, og gjør en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Rinvoq (upadacitinib). Legemiddelverket har *oppsummert* (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av Rinvoq i henhold til bestilling (ID2019\_098: Upadacitinib – behandling ved moderat til alvorlig revmatoid artritt), og godkjent preparatomtale. Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AbbVie.

### Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Rinvoq, en JAK-hemmer til behandling av revmatoid artritt. Den generelle kliniske effekten av Rinvoq ved behandling av revmatoid artritt er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Rinvoq er tablett som tas én gang daglig.

### Behandling av revmatoid artritt i norsk klinisk praksis

Behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt inkluderer behandling med symptomlindrende og sykdomsmodifiserende behandling (DMARDs). DMARDs består av konvensjonelle DMARDs, biologiske DMARDs og målrettede syntetiske DMARDs. Rinvoq er en målrettet syntetisk DMARD. I norsk klinisk praksis er konvensjonelle DMARDs førstevalg. Dersom konvensjonelle DMARDs i monoterapi eller i kombinasjon, ikke gir ønsket effekt, bør biologiske eller målrettede syntetiske DMARDs forsøkes. Biologiske og målrettede syntetiske DMARDs vurderes ut ifra effekt og bivirkningsprofil som faglig likeverdige. På bakgrunn av dette er det i Norge et tilbud på disse legemidlene. Om lag 8000 – 16 000 pasienter med revmatoid artritt behandles med biologiske og målrettede syntetiske DMARDs hvert år i Norge.

### Effektdokumentasjon

Effekten av Rinvoq hos pasienter med moderat til alvorlig revmatoid artritt er dokumentert gjennom fem fase III-studier, hvor Rinvoq ble sammenlignet mot placebo, metotreksat (konvensjonell DMARD) og adalimumab (biologisk DMARD). Rinvoq viste bedre effekt enn placebo og metotreksat, og ikke dårligere effekt (non-inferiority) sammenlignet med adalimumab.

### Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av upadacitinib. Legemiddelverket har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

### LIS-tilbud

Upadacitinib vil kunne inngå i LIS TNF/BIO-tilbudet. Ytterligere informasjon vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDSFORTEGNELSE .....	4
LOGG .....	5
ORDLISTE .....	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 PROBLEMSTILLING .....	7
1.2 REVMATOID ARTRITT .....	7
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i> .....	7
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	7
1.4 BEHANDLING AV REVMATOID ARTRITT .....	8
1.4.1 <i>Behandling med upadacitinib</i> .....	8
1.4.2 <i>Behandlingsanbefalinger og norsk klinisk praksis</i> .....	8
1.4.3 <i>Plassering av upadacitinib i behandlingstilbudet</i> .....	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON .....	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	12
REFERANSER.....	23
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	26

## LOGG

<b>Bestillings-ID:</b>	ID2019_098	
<b>Ordlyd i bestilling:</b>	Upadacitinib ved moderat til alvorlig revmatoid artritt	
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk	
<b>Legemiddelfirma:</b>	AbbVie	
<b>Preparat:</b>	Rinvoq	
<b>Virkestoff:</b>	Upadacitinib	
<b>Indikasjon:</b>	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).	
<b>ATC-nr:</b>	L04A A44	
<b>Prosess</b>		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	av	08-11-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		19-12-2019
Klinikere kontaktet for første gang		29-04-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.		13-05-2020
Rapport ferdigstilt:		25-05-2020
Saksbehandlingstid:		158 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma
Saksutredere:		Nils Gunnar Løvsletten
Kliniske eksperter:		Bjørg Tilde Svanes Fevang Tor Magne Madland
<p>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.</p>		

## ORDLISTE

---

ACR	American College of Rheumatology
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CRP	C-reaktivt protein
DAS28	Disease Activity Score 28
DMARDs	Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler
EMA	De europeiske legemiddelmyndighetene
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
JAK	Janus-kinase
LIS	Sykehusinnkjøp HF – divisjon for legemidler
mTSS	modified Total Sharp Score
PCS	Fysisk komponent score
RA	Revmatoid artritt
TNF	Tumornekrosefaktor

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Upadacitinib (Rinvoq) er et nytt peroralt legemiddel mot revmatoid artritt som virker ved å hemme januskinase (JAK). Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* (ikke vurdering) av effekt og sikkerhet ved bruk av upadacitinib i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (1).

Upadacitinib har fått markedsføringstillatelse i Europa for følgende indikasjon: *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). Upadacitinib kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat* (desember 2019) (2).

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av upadacitinib til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp.

## 1.2 REVMATOID ARTRITT

Revmatoid artritt (RA) er en kronisk inflammatorisk, autoimmun sykdom som særlig rammer ledd i hender og føtter (3). Sykdommen karakteriseres av hevelse, ømhet og stivhet i ledd grunnet inflammasjon i leddkapselen, og etter hvert destruksjon av ledd. I tidlige faser av sykdommen vil grad av inflammasjon være bestemmende for leddsymptomer og funksjonsproblemer, mens leddskader vil forekomme i senere faser. RA er en systemisk sykdom som kan ramme hele kroppen, inkludert hjerte, lunger og øyne, og er forbundet med økt sykkelighet og dødelighet (4, 5). Foruten genetiske disposisjon er røyking den viktigste ikke-genetiske risikofaktoren for utvikling av RA (3).

### 1.2.1 Pasientgrunnlag

Prevalensen av RA i den industrialiserte verden er på mellom 0,5-1 %, noe som vil si at mellom 25 000 – 50 000 personer er rammet i Norge. Selv om sykdommen kan ramme i alle aldre, er insidensen høyest i aldersgruppen 45-65 år. Sykdommen er to til fire ganger vanligere hos kvinner enn hos menn (4, 5). I følge tall hentet fra Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt) bruker litt over en tredjedel av pasienter med RA et biologisk legemiddel (6).

## 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 AbbVie dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

## **1.4 BEHANDLING AV REVMATOID ARTRITT**

### **1.4.1 Behandling med upadacitinib**

- Indikasjon

Upadacitinib 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). Upadacitinib kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

- Virkningsmekanisme

Upadacitinib er en selektiv og reversibel JAK-hemmer. 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. Denne kinasen 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

Upadacitinib gis som tabletter. Anbefalt dose er 15 mg èn gang daglig.

- Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene fra studiene var øvre luftveisinfeksjoner (13,5 %), kvalme (3,5 %), økt kreatinfosfokinase i blod (2,5 %) og hoste (2,2 %). De mest vanlige alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner, hvor de hyppigste rapporterte alvorlige infeksjonene inkluderte lungebetennelse og cellulitt.

For utfyllende informasjon om upadacitinib henvises det til godkjent preparatomtale (2).

### **1.4.2 Behandlingsanbefalinger og norsk klinisk praksis**

Behandling av RA tar sikte på å lindre symptomer, samt å forsinke sykdomsutviklingen. Symptomlindrende behandling består i hovedsak av smertestillende behandling i form av NSAIDs og generelle analgetika, samt behandling med kortikosteroider. Den sykdomsmodifiserende behandlingen (disease modifying antirheumatic drugs = DMARDs) kan deles inn i tre grupper: konvensjonelle (cDMARDs), biologiske (bDMARDs) og målrettede syntetiske DMARDs (tsDMARDs). Ifølge Nasjonal prosedyre for diagnostikk, behandling og oppfølging av revmatoid artritt i Norge utarbeidet ved Diakonhjemmet Sykehus, er behandlingsmålet ved RA å oppnå en vedvarende remisjon, alternativt, en vedvarende lav sykdomsaktivitet der det ikke er realistisk å oppnå remisjon. Respons og behandlingsopplegget skal evalueres jevnlig (1-3



måneder) til behandlingsmålet er nådd. Dersom bedring ikke ses etter 3 måneder, er det lite sannsynlig at remisjon kan oppnås ved 6 måneder, og behandling skal justeres eller endres (7). Det er anbefalt at pasienter starter på cDMARDs, hvor metotreksat er førstevalg. Dersom det ikke oppnås tilstrekkelig respons innen 3 måneder skal den medikamentelle behandlingen intensiveres. Det kan da være aktuelt å legge til andre cDMARDs som sulfasalazin eller hydrokysklorokin. For pasienter som ikke responderer tilfredsstillende på cDMARDs, bør bDMARDs eller tsDMARDs forsøkes, forutsatt at det foreligger objektive tegn til vedvarende inflammasjon. bDMARDs og tsDMARDs skal primært benyttes i kombinasjon med cDMARDs, selv om noen utvalgte av disse kan benyttes som monoterapi ved intoleranse for eller kontraindikasjon for cDMARDs (7-9). tsDMARDs omfatter i dag kun to JAK-hemmere, mens gruppen bDMARDs inkluderer flere TNF-hemmere, samt andre legemidler med effekt på ulike signalveier i immunsystemet. Til tross for ulike virkningsmekanismer og administrasjonsform (subkutan/infusjon vs. peroral administrasjon) er de forskjellige bDMARDs /tsDMARDs vurdert å ha tilsvarende effekt og bivirkningsprofil ved behandling av RA (6). På bakgrunn av dette er det i Norge anbud på disse legemidlene, LIS-TNF/BIO-anbudet, hvor det billigste legemiddelet i dette anbudet anbefales som førstevalg hos nye pasienter.

## Revmatoid artritt

Produkt	Dosering	Adm.form
Adalimumab Hyrimoz	40 mg annenhver uke.	S.c.
Infliximab Flixabi	3 mg/kg. Induksjon uke 0, 2 og 6, deretter hver 8. uke.	Infusjon
Etanercept Enbrel	50 mg én gang pr uke eller 25 mg to ganger pr uke.	S.c.
Baricitinib Olumiant	4 mg én gang daglig.	Tablett
Tofacitinib Xeljanz	5 mg to ganger daglig.	Tablett
Tocilizumab RoActemra	162 mg per uke.	S.c.
Certolizumab pegol Cimzia	400 mg ved start uke 0, 2 og 4, deretter 200 mg hver 2. uke (eller 400 mg hver 4. uke).	S.c.
Anakinra Kineret	Anbefalt dose er 100 mg 1 gang daglig, tatt på omtrent samme tid hver dag.	S.c.
Golimumab Simponi 50mg	50 mg en gang i måneden, samme dato hver måned.	S.c.
Golimumab Simponi 100mg	Manglende effekt ved vekt over 100 kg: 50 mg første 4 mnd, deretter 100 mg hver mnd.	S.c.
Abatacept Orencia	Uten i.v. induksjon: Én injeksjon 125 mg per uke.	S.c.
Abatacept Orencia	Med i.v. induksjon: Ved oppstart én infusjon (< 60 kg 500 mg, ≥60 kg, ≤ 100 kg 750 mg, > 100 kg 1000 mg), deretter én subkutan injeksjon innen en dag, etterfulgt av én injeksjon 125 mg per uke.	S.c.
Tocilizumab RoActemra	8 mg pr kg hver 4. uke. Anbefales ikke doser >800 mg per infusjon.	Infusjon
Abatacept Orencia	Dosering; < 60 kg 500 mg, ≥60 kg og ≤ 100 kg 750 mg, > 100 kg 1000 mg. Etter første infusjon gis samme dose etter 2 og 4 uker og deretter hver 4. uke.	Infusjon

Figur 1: Anbefalinger for revmatoid artritt per 1. februar 2020 gjelder for Helse Midt-Norge RHF og Helse Vest RHF (10). For tilsvarende anbud for Helse Nord RHF og Helse Sør-Øst RHF se referanse (11).

### 1.4.3 Plassering av upadacitinib i behandlingstilbudet

Upadacitinib er indisert til voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA med utilstrekkelig respons på, eller intoleranse for, ett eller flere cDMARDs. Dette er samme bruksområde som for bDMARDs og tsDMARDs som er på markedet i dag og inngår i LIS-anbudet TNF/BIO. I 2017 ble to JAK-hemmere, baricitinib (Olmiant) og tofacitinib (Xeljanz), godkjent for bruk ved moderat til alvorlig aktiv RA. Legemiddelverket konkluderte i sine metodevurderinger at det var tilstrekkelig dokumentert at JAK-hemmerene trolig hadde tilsvarende effekt og bivirkningsprofil som biologiske legemidler ved RA (komparator var adalimumab), og at disse kunne gå inn å konkurrere i LIS-anbudet (12, 13). I 2018 brukte 294 pasienter med RA tsDMARDs, hvorav 131 (45 %) og 163 (55 %) brukte henholdsvis tofacitinib og baricitinib, men den totale dekningsgraden i kvalitetsregisteret er på 42 % (6). I følge Reseptregisteret var det i 2019, 672 personer som fikk tofacitinib og 550 personer som fikk baricitinib. Klinikere Legemiddelverket har kontaktet trekker frem at det ennå er for lite klinisk erfaring med JAK-hemmerene tofacitinib og baricitinib til å ha erfart om de er likeverdige med bDMARDs.

For indikasjonen moderat til alvorlig RA er det en rekke legemidler tilgjengelig, og upadacitinib vil således gi økt konkurranse og valgmuligheter i norsk klinisk praksis. Klinikere Legemiddelverket har kontaktet anser upadacitinib, basert på tilgjengelig litteratur, som faglig likeverdig med dagens behandling med tsDMARDs/bDMARDs ved RA. Upadacitinib vil kunne inngå i LIS TNF/BIO-anbudet og bruken vil styres av denne rangeringen. Fra 2020 er LIS TNF/BIO-anbudet delt i to, ett for biotilsvarende legemidler (2006a) og ett for andre patenterte legemidler (2006b). Basert på indikasjon, virkningsmekanisme og gjeldende behandlingsanbefalinger vil upadacitinib kunne gå inn i 2006b-anbudet slik som de andre godkjente JAK-hemmerene.

## **2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON**

---

Studieprogrammet for upadacitinib ved RA består av to fase II-studier (BALANCE-programmet) etterfulgt av seks fase III-studier (SELECT-programmet). Studiene som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklete metodevurderingen er de fem fase III-studiene EARLY, COMPARE, NEXT, MONOTHERAPY og BEYOND. Dette er de samme fem studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av upadacitinib. EMA har vurdert at upadacitinib som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk hos voksne pasienter med RA som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs (14).

AbbVie har i tillegg inkludert to matchede, justerte indirekte sammenligninger hvor upadacitinib sammenlignes med tofacitinib, og en indirekte sammenligning basert på en nettverksmetaanalyse mot baricitinib og tofacitinib. Disse indirekte sammenligningene er ikke blitt validert og vurdert i denne metodevurderingen.

### **2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER**

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Behandlingsarmer	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
<b>EARLY</b> (NCT02706873) (15)	Voksne pasienter med moderat til alvorlig RA som er metotreksat - naive (n=947)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Upadacitinib 30 mg</li> <li>Metotreksat</li> </ul> <p>Monoterapi</p>	<p>Uke 12: ACR50 (FDA)</p> <p>Uke 24: Klinisk remisjon DAS28-CRP &lt; 2,6 (EMA)</p>	<p>ACR20, ACR50, ACR70</p> <p>ΔDAS28-CRP</p> <p>ΔmTSS</p> <p>ΔHAQ-DI</p> <p>ΔSF-36 (PCS)</p> <p>mTSS ≤ 0</p>
<b>COMPARE</b> (NCT02629159) (16-18)	Voksne pasienter med RA som har brukt metotreksat i minst 3 måneder med inadekvat respons (n=1629)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Placebo</li> <li>Adalimumab 40 mg</li> </ul> <p>Grunnbehandling med metotreksat</p>	<p>Uke 12: ACR20 (FDA)</p> <p>Klinisk remisjon DAS28-CRP &lt; 2,6 (EMA)</p>	<p>ACR50, ACR70</p> <p>ΔDAS28-CRP</p> <p>ΔmTSS</p> <p>ΔHAQ-DI</p> <p>ΔSF-36 (PCS)</p> <p>ΔFACIT-F</p> <p>DAS-CRP ≤ 3,2</p> <p>mTSS ≤ 0</p> <p>CDAI ≤ 10</p> <p>Δ morning stiffness</p>
<b>NEXT</b> (NCT02675426) (19-21)	Voksne pasienter med RA som har brukt cDMARDs i minst 3 måneder med inadekvat respons (n=661)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Upadacitinib 30 mg</li> <li>Placebo</li> </ul> <p>Grunnbehandling med cDMARDs</p>	<p>Uke 12: ACR20 (FDA)</p> <p>Lav sykdomsaktivitet DAS28-CRP ≤ 3,2 (EMA)</p>	<p>ΔDAS28-CRP</p> <p>ΔHAQ-DI</p> <p>ΔSF-36 (PCS)</p> <p>DAS28-CRP &lt; 2,6</p> <p>CDAI ≤ 10</p> <p>Δ morning stiffness</p> <p>ΔFACIT-F</p> <p>ACR20, ACR50, ACR70</p>

<b>MONOTHERAPY</b> (NCT02706951) (22, 23)	Voksne pasienter med RA som har brukt metotreksat siste 3 måneder med inadekvat respons (n=648)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• Metotreksat</li> </ul> <p>Monoterapi</p>	Uke 14: ACR20 (FDA)	$\Delta$ DAS28-CRP $\Delta$ HAQ-DI $\Delta$ SF-36 (PCS) DAS28-CRP < 2,6 $\Delta$ morning stiffness ACR50, ACR 70
<b>BEYOND</b> (NCT02706847) (24-26)	Voksne pasienter med RA som har brukt cDMARD og bDMARD siste 3 måneder med intoleranse eller inadekvat respons (n=499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Grunnbehandling med cDMARDs</p>	Uke 12: ACR20 (FDA)	$\Delta$ DAS28-CRP $\Delta$ HAQ-DI $\Delta$ SF-36 (PCS) ACR20, ACR50, ACR70

Forkortelser: ACR20/50/70 = American College of Rheumatology  $\geq 20\%/50\%/70\%$  forbedring, bDMARD = biologiske DMARD, CRP = C-Reaktivt Protein, DAS28 = Disease Activity Score 28 ledd, mTSS = modifisert Total Sharp Score, cDMARD = konvensjonelle DMARD, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index, SF36 PCS = Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Score, CDAI = Clinical Disability Index, FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score, n = antall randomiserte.

### Studier som pågår

De ovenfor nevnte studiene for upadacitinib er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata.

I tillegg til disse fem studiene har AbbVie trukket frem følgende studie som pågår med upadacitinib hvor resultater enda ikke er publisert:

- **CHOICE** (NCT03086343): *“A Phase 3 Study to Compare Upadacitinib to Abatacept in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease- Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs (SELECT-CHOICE)”*.

For en oversikt over andre studier med upadacitinib, se [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

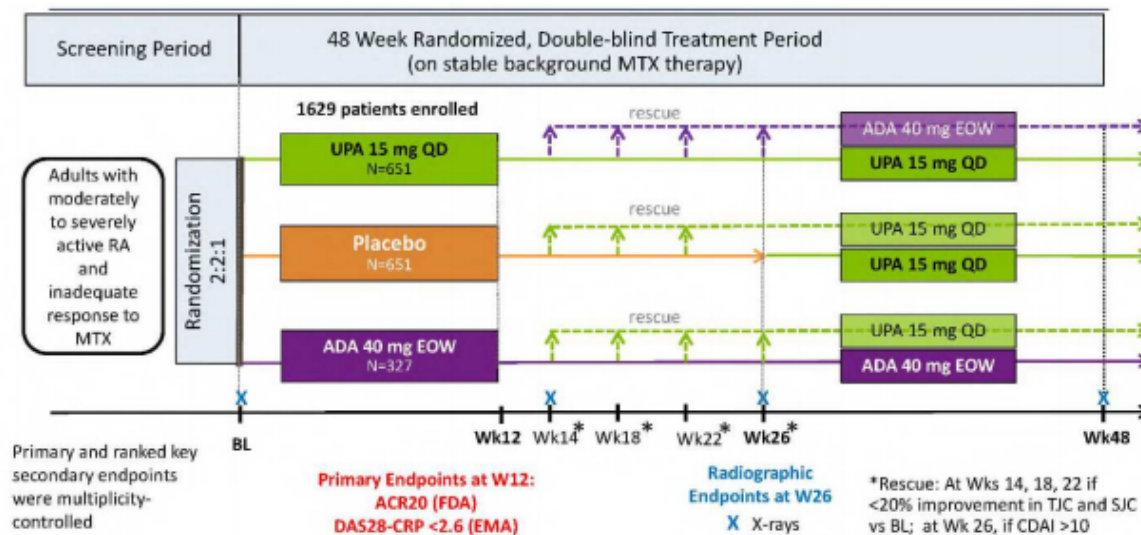
### Innsendt klinisk dokumentasjon

De viktigste utfallsmålene inkludert i de ulike studiene omfatter:

- American College of Rheumatology score (ACR) definert som 20, 50 eller 70 % forbedring i et kjernesett med kriterier satt av American College of Rheumatology (*primærendepunkt for den regulatoriske søknadsprosessen hos FDA*).
- Klinisk remisjon eller lav sykdomsaktivitet definert som henholdsvis Disease Activity Score 28 (DAS28)-CRP mindre enn 2,6, eller mindre enn eller lik 3,2 (*primærendepunkt for den regulatoriske søknadsprosessen hos EMA*)

### COMPARE

I den randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblindende, direkte sammenlignende COMPARE-studien ble upadacitinib sammenlignet mot placebo og aktiv komparator (adalimumab). Studien besto av en 48-ukers dobbeltblindet behandlingsperiode, etterfulgt av en lengre oppfølgingsperiode. Pasienter med moderat til alvorlig RA og utilstrekkelig respons på metotreksat ble inkludert og randomisert 2:2:1 til få upadacitinib 15 mg tabletter en gang daglig, placebo, eller adalimumab 40 mg annenhver uke (se figur 1). Studiedeltagerne stod på stabil bakgrunnsbehandling med metotreksat. Etter uke 26 byttet pasientene i placeboarmen over til upadacitinib + metotreksat, mens pasientene som startet på upadacitinib og adalimumab fortsatte på tildelt behandling. Studiepopulasjonens baseline-karakteristika var generelt godt balansert mellom alle tre behandlingsarmer i studien. Inkluderte pasienter var i hovedsak kvinner (ca. 80%) med en gjennomsnittsalder på 54 år og som hadde levd med RA i 8 år. Kun 8 % hadde tidligere blitt behandlet med bDMARDs.



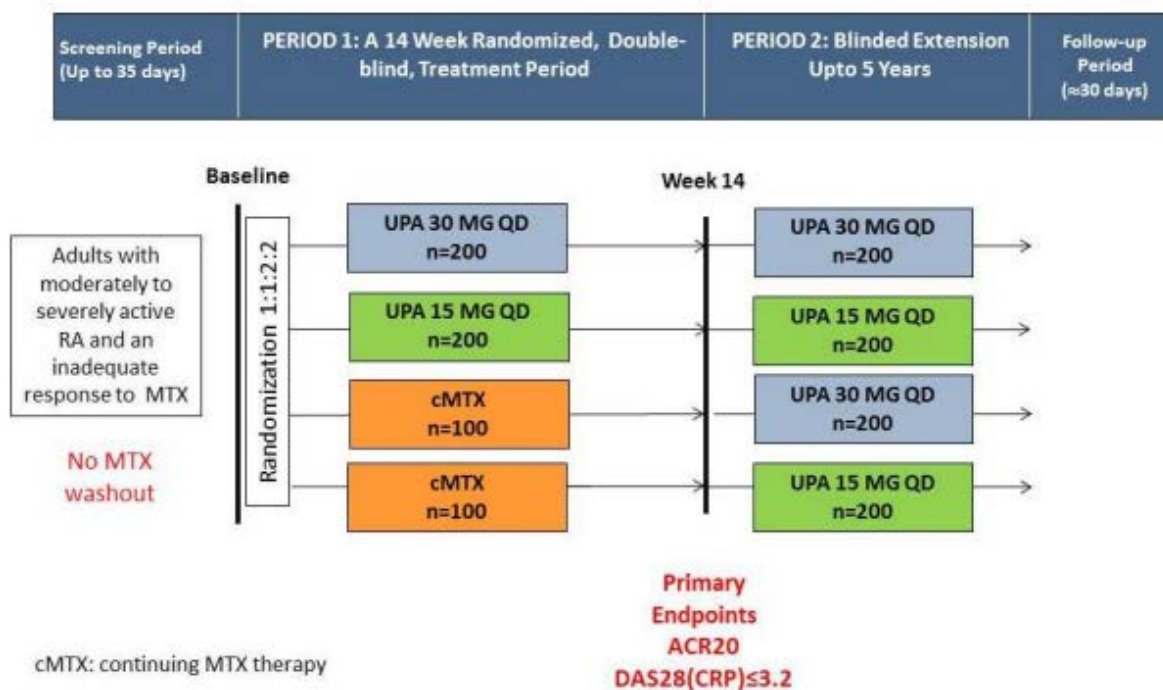
Figur 2: Studiedesign COMPARE, hentet fra (18).

I COMPARE-studien ble non-inferioritet (vs. adalimumab) og superioritet (vs. placebo) mellom behandlingsarmene undersøkt. Primærendepunktet i studien var andelen pasienter som oppnådde klinisk remisjon (DAS28-CRP < 2,6) ved uke 12. Upadacitinib viste signifikant bedre effekt enn placebo for primærutfallsmålet, hvorav 28,7 % versus 6,1 % av pasientene oppnådde klinisk remisjon. Statistisk signifikant forbedring ble observert for alle sekundære utfallsmål for upadacitinib sammenlignet mot placebo. Et av sekundærutfallsmålene, andelen som oppnådde lav sykdomsaktivitet (DAS28-CRP ≤ 3,2) ved uke 12, var rettet mot aktiv komparator adalimumab, og var designet for å vise non-inferioritet. Dette endepunktet oppnådde 28,7 % i adalimumab-gruppen versus 45 % i upadacitinib-gruppen, og kravet til non-inferioritet ble møtt. Upadacitinib var signifikant bedre på flere av utfallsmålene ved uke 12 sammenlignet med adalimumab, inkludert blant annet ACR50, klinisk remisjon, reduksjon i smerte og fysisk funksjon (17).

## MONOTHERAPY

MONOTHERAPY var en randomisert, dobbeltblindet, fase III-studie med aktiv komparator. I studien ble upadacitinib (15 eller 30 mg daglig) i monoterapi sammenlignet mot metotreksat (ukentlig dosering) hos pasienter med moderat til alvorlig RA og utilstrekkelig respons på metotreksat. Studien besto av en 14-ukers behandlingsperiode etterfulgt av en lengre oppfølgingsperiode. Pasientene ble randomisert 2:2:1:1 til ulike behandlingsregimer (figur 2). Etter 14 uker byttet pasienter på metotreksat over til henholdsvis upadacitinib 15 mg eller 30 mg. Studiepopulasjonens baseline-karakteristika var generelt godt balansert mellom behandlingsarmene i studien. Inkluderte pasienter var i hovedsak kvinner (80 %) med en gjennomsnittsalder på 54 år. Pasientene hadde blitt diagnostisert med RA 7 år før inklusjon i studien, og hadde stått på metotreksat i ca. 4 år.



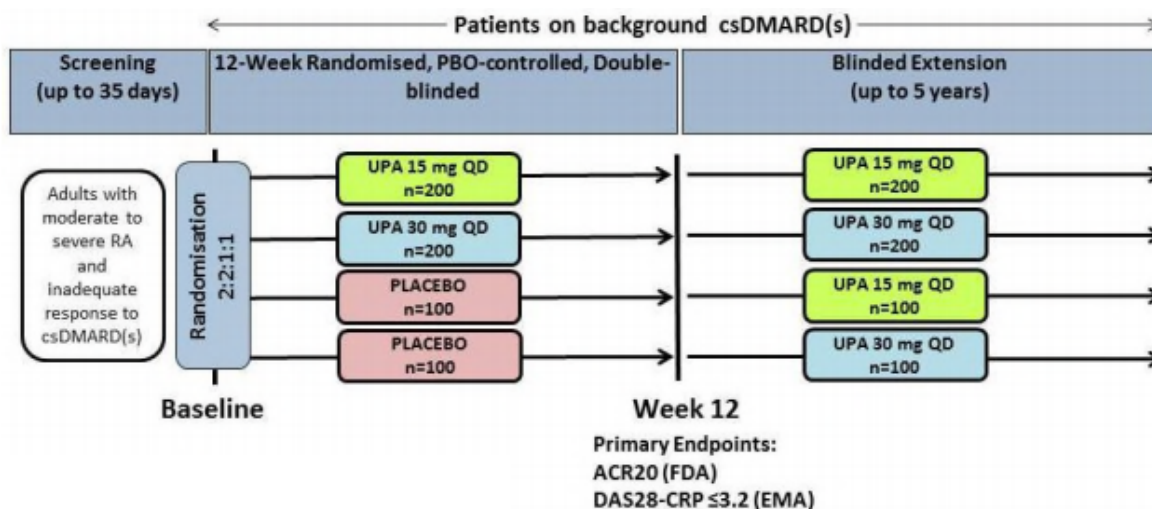


Figur 3: Studiedesign MONOTHERAPY, hentet fra (23).

I MONOTHERAPY-studien var primærendepunktet definert som andelen pasienter som oppnådde lav sykdomsaktivitet ved uke 14 basert på  $\text{DAS28-CRP} \leq 3,2$ . Sekundære endepunkter inkluderte klinisk remisjon, ACR respons og fysisk funksjon. Primærendepunktet, lav sykdomsaktivitet, ble nådd av 19,4 % i metotreksat-armen versus 44,7 % (15 mg) og 53 % (30 mg) for upadacitinib. Resultatene for sekundærendepunktene var på linje med resultatet for primærendepunktet (14, 23).

## NEXT

NEXT var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie, hvor upadacitinib 15 mg og 30 mg ble sammenlignet mot placebo. Studien besto av en 12-ukers behandlingsperiode hvor pasientene ble randomisert 2:2:1:1 til ulike behandlingsarmer med upadacitinib og placebo, før pasientene på placebo byttet over til aktiv behandling med upadacitinib i en lengre oppfølgingsperiode (se figur 3). NEXT-studien inkluderte pasienter med moderat til alvorlig RA og utilstrekkelig respons på cDMARDs (metotreksat, sulfasalazin, hydroksyklorokin/klorokin og leflunomid). Inkluderte pasienter var i hovedsak kvinner (80 %) med gjennomsnittsalder 56 år. Deltagerne var diagnostisert med RA litt over 7 år før inklusjon i studien. Behandling med cDMARDs ved baseline var i hovedsak metotreksat alene (60 %) eller metotreksat i kombinasjon med en annen cDMARD (20 %). Rundt 13 % hadde tidligere blitt behandlet med bDMARDs.

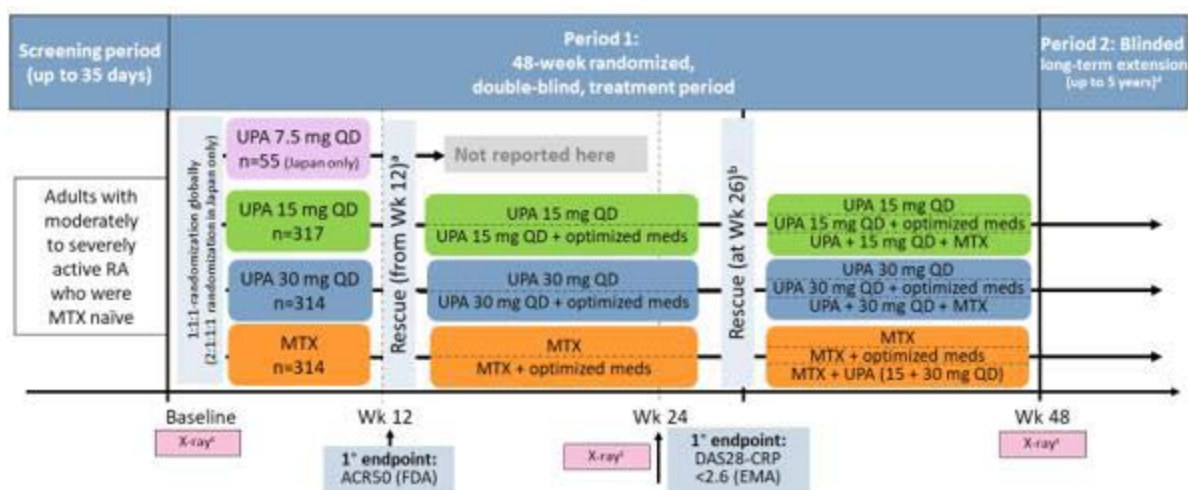


Figur 4: Studiedesign NEXT, hentet fra (20)

I likhet med MONOTHERAPY, var primærendepunktet for NEXT-studien definert som andelen pasienter med lav sykdomsaktivitet ved uke 12 basert på DAS28-CRP  $\leq$  3,2. Sekundære endepunkter inkluderte fysisk funksjon (målt ved HAQ-DI spørreskjema), klinisk remisjon, ACR respons og andel pasienter som oppnådde lav sykdomsaktivitet basert på clinical disease activity index (CDAI) hvor CRP er ekskludert. Andelen pasienter som nådde primærendepunktet i studien var henholdsvis 17,2 % (placebo), 48,4 % (upadacitinib 15 mg) og 47,9 % (upadacitinib 30 mg). I tillegg til at upadacitinib viste seg statistisk signifikant bedre enn placebo for primærendepunktet, ble det samme vist for de sekundære endepunktene. Upadacitinib 30 mg viste ingen tydelig bedre effekt enn upadacitinib 15 mg (20).

### EARLY

EARLY var en randomisert, dobbeltblindet fase III-studie med aktiv komparator, hvor upadacitinib (15 mg og 30 mg) ble sammenlignet med metotreksat (ukentlig dosering). Studien inkluderte pasienter med moderat til alvorlig RA som var metotreksat-naive, og besto av en 48-ukers behandlingsperiode, etterfulgt av en lengre oppfølgingsperiode. Pasientene ble randomisert 1:1:1 til de ulike behandlingsarmene (se figur 4). Inkluderte pasienter var i hovedsak kvinner (75 %) med en gjennomsnittsalder på 54 år og diagnostisert med RA ca. 3 år før inklusjon i studien. Primærendepunktet i studien var andelen pasienter som oppnådde klinisk remisjon definert som DAS28-CRP  $<$  2,6 ved uke 24. Sekundærendepunkter inkluderte ACR50, andel med lav sykdomsaktivitet, fysisk funksjon (HAQ-DI) og hemming av progresjon av strukturelle leddskader (radiografisk progresjon).

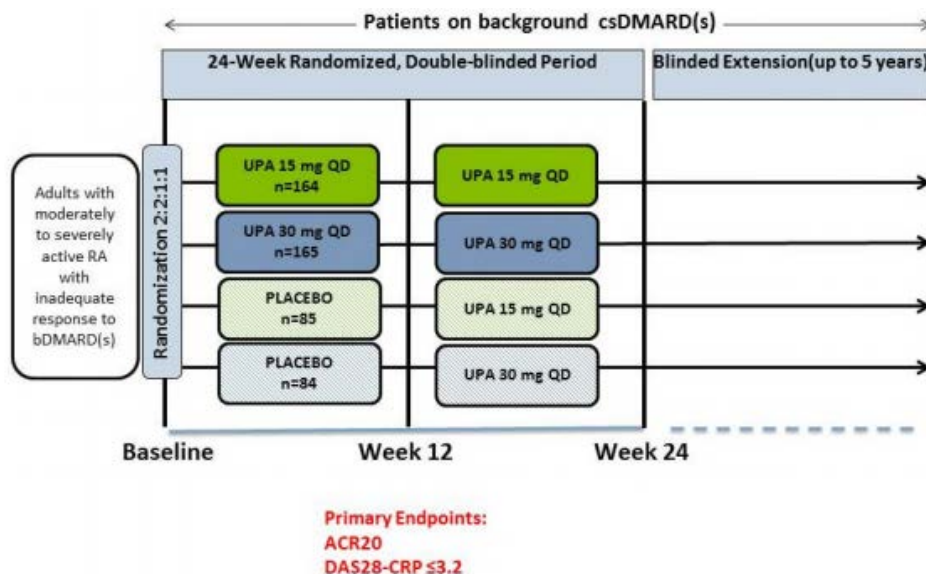


Figur 5: Studiedesign EARLY

I EARLY-studien nådde 18,5 %, 48,3 % og 50,0 % primærendepunktet (klinisk remisjon) for henholdsvis metotreksat, upadacitinib 15 mg og upadacitinib 30 mg. Forskjellene mellom metotreksat og upadacitinib var statistisk signifikant og klinisk relevant. Upadacitinib viste å gi statistisk signifikante forbedringer sammenlignet med metotreksat for alle sekundære endepunkter. Dette inkluderte endepunktet «prosentandel uten radiografisk progresjon ved uke 24», hvor andelen for metotreksat, upadacitinib 15 mg og upadacitinib 30 mg var 77,7 %, 87,5 % og 89,3 %.

## BEYOND

BEYOND var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie, hvor upadacitinib 15 mg og 30 mg ble sammenlignet mot placebo hos pasienter med moderat til alvorlig RA, som hadde respondert utilstrekkelig på, og/eller utvist intoleranse for bDMARDs. Studien besto av en 24 ukers behandlingsperiode, før en lengre oppfølgingsperiode (se figur 5). Pasientene ble randomisert 2:2:1 til de ulike behandlingsarmene. Ved uke 12 byttet pasienter i placeboarmene over til aktiv behandling med upadacitinib. Studiepopulasjonens baseline-karakteristika var generelt godt balansert mellom behandlingsarmene i studien. Inkluderte pasienter var i hovedsak kvinner (85 %) med en gjennomsnittsalder på 57 år, og diagnostisert med RA 13 år før inklusjon i studien. Pasientene hadde stabil bakgrunnsbehandling med cDMARDs, hvorav ca. 85 % sto på metotreksat alene eller i kombinasjon med andre cDMARDs. 90 % hadde tidligere opplevd inadekvat respons eller intoleranse under behandling med en TNF-hemmer.



Figur 6: Studiedesign BEYOND, hentet fra (25)

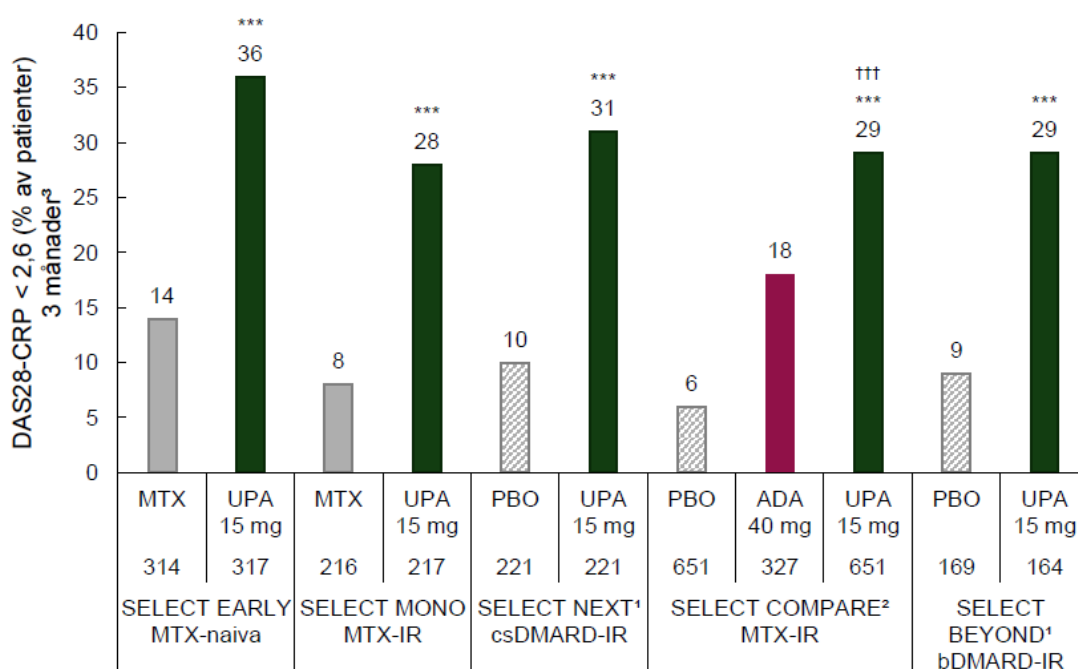
Primærendepunktet i studien var andelen pasienter som oppnådde lav sykdomsaktivitet basert på DAS28-CRP  $\leq 3,2$  ved uke 12. Sekundære endepunkter inkluderte ACR respons, og endring i fysisk funksjon. I BEYOND-studien oppnådde 43,3 % (15 mg) og 42,4 % (30 mg) primærendepunktet lav sykdomsaktivitet ved uke 12 med upadacitinib. Tilsvarende resultat for placebogruppen var 14,2 %. Resultater fra de sekundære endepunktene viste statistisk signifikante forbedringer til fordel for upadacitinib sammenlignet med placebo.

### Oppsummering av studieresultater

På tvers av fase III-studiene var effekten sett med upadacitinib 15 mg én gang daglig generelt lik den observert med upadacitinib 30 mg én gang daglig. Anbefalt dosering i preparatomtalen er 15 mg én gang daglig.

I studiene oppnådde en signifikant høyere andel av pasienter behandlet med upadacitinib 15 mg lav sykdomsaktivitet (DAS28-CRP  $\leq 3,2$ ) og klinisk remisjon (DAS28-CRP  $< 2,6$ ), sammenlignet med placebo, metotreksat eller adalimumab. Sammenlignet med adalimumab, ble signifikant høyere forekomst av lav sykdomsaktivitet oppnådd ved uke 12 i COMPARE. Totalt var forekomsten av både lav sykdomsaktivitet og klinisk remisjon i overensstemmelse på tvers av pasientpopulasjonene, med eller uten metotreksat (2).

En kort sammenfatning av studieresultatene for upadacitinib 15 mg for endepunktet klinisk remisjon er presentert nedenfor.



Figur 7: Klinisk remisjon basert på DAS28-CRP < 2,6 ved uke 12/14 fra fase III-programmet til upadacitinib. 1. Bakgrunnsbehandling med cDMARDs. 2. Bakgrunnsbehandling med metotreksat. \*\*\*p<0,001 upadacitinib sammenlignet mot placebo eller metotreksat, †††p<0,001 upadacitinib sammenlignet mot adalimumab. MTX, metotreksat; IR, ikke-responder.

## Bivirkninger

Upadacitinib ble generelt godt tolerert i de kliniske studiene. Andelen av pasienter som opplevde bivirkninger de første 3 månedene var 49,6 % for upadacitinib gitt som monoterapi sammenlignet med 48,3 % for metotreksat, og 56 % for upadacitinib i kombinasjon med andre cDMARDs mot 48,4 % for placebo + cDMARDs, og 48,3 % for adalimumab + metotreksat. Frekvensen av alvorlige bivirkninger var 3 % for upadacitinib i monoterapi sammenlignet med 2,3 % for metotreksat, og 3,4 % for upadacitinib i kombinasjon med andre cDMARDs versus henholdsvis 1,8 % og 2,4 % for placebo + cDMARDs og adalimumab + metotreksat (14).

De vanligste rapporterte bivirkningene fra pasienter behandlet med upadacitinib, enten i monoterapi eller i kombinasjon med cDMARDs, var øvre luftveisinfeksjoner, kvalme, økt kreatinfosfokinase i blod og hoste. De mest vanlige alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner, hvor de hyppigste rapporterte alvorlig infeksjonene inkluderte pneumoni og cellulitt (2). Frekvensen av herpes zoster var over 2 ganger høyere hos pasienter som ble behandlet med upadacitinib sammenlignet med placebo, men også høyere sammenlignet med metotreksat eller adalimumab. Dette samsvarer med resultater fra andre JAK-hemmere og kan peke på en klasseeffekt (14). Upadacitinib 15 mg viste i de kliniske fase III-studiene COMPARE, EARLY, NEXT, MONOTHERAPY og BEYOND, en bedre bivirkningsprofil sammenlignet med upadacitinib 30 mg.

Sammenlignet med aktiv komparator adalimumab (begge i kombinasjon med metotreksat), viste upadacitinib numerisk flere bivirkninger som herpes zoster, leverforstyrrelse, forhøyet kreatinfosfokinase i blodet, nøytropeni og infeksjoner. Forskjellene var likevel små og frekvensen av bivirkninger var sammenlignbare mellom upadacitinib 15 mg og adalimumab (14).

**Avsluttende merknader**

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med upadacitinib.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av upadacitinib til behandling av pasienter med moderat til alvorlig revmatoid artritt vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp.

Statens legemiddelverk, 25-05-2020

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Nils Gunnar Løvsletten

## REFERANSER

---

1. Bestillerforum. Protokoll fra Bestillerforum 18.11.2019 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Protokoll%20Bestillerforum%20RHF%2018.%20november.pdf>].
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Rinvoq 2019 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_no.pdf)].
3. Norsk Helseinformatikk. Leddgikt (revmatoid artritt) [updated 22.05.2019. Available from: <https://nhi.no/sykdommer/muskelskjelett/giktskykdommer/leddgikt-oversikt/?page=2>].
4. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for bildediagnostikk ved ikke-traumatiske muskel- og skjelettlidelser. Anbefalinger for primærhelsetjenesten 2014 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/bilediagnostikk/revmatoid-artritt/innledning>].
5. Haugeberg G, Rebnord, E. W., Diamantopoulos, A., Gjelberg, H., Rødevand, E., & Sokka, T. Revmatoid artritt i Norge – demografi, sykdomskarakteristika og behandling. En sammenligning med andre europeiske land og USA, 2012 [Available from: <https://www.ntnu.no/ojs/index.php/norepid/article/view/1558>].
6. Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt) - Årsrapport for 2018 med plan for forbedringstiltak. 2019 [Available from: [https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/43\\_arsrapport\\_2018\\_norartritt.pdf](https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/43_arsrapport_2018_norartritt.pdf)].
7. Legeforeningen. Nasjonal prosedyre for diagnostikk, behandling og oppfølging av revmatoid artritt i Norge 2017 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/17680701898944129b38d3540d917518/revmatoid-artritt-2017.pdf>].
8. Norsk legemiddelhåndbok. T17.1.1 Revmatoid artritt (RA) 2016 [updated 2018. Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/T17.1.1/Revmatoid\\_artritt\\_\(RA\)](https://www.legemiddelhandboka.no/T17.1.1/Revmatoid_artritt_(RA))].
9. Bandlien CL, Langaas, HC. Janus-kinasehemmere – aktuell behandling ved revmatoid artritt? *Nor Farmaceut Tidsskr* 2018;127(9):19-21.
10. Sykehusinnkjøp. LIS-2006a og 2006b TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud. Anbefalinger per 1. februar 2020 gjelder for Helse Midt-Norge RHF og Helse Vest RHF 2020 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/TNF%20BIO%20anbefalinger%202020%20Midt-Norge%20og%20vest.pdf>].
11. Sykehusinnkjøp. LIS-2006a og 2006b TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud. Anbefalinger per 1. februar 2020 gjelder for Helse Nord RHF og Helse Sør-Øst RHF 2020 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/TNF%20BIO%20anbefalinger%202020%20nord%20og%20s%20-%20-%20st.pdf>].
12. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Baricitinib til Andrelinjebehandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA) 2017 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Olumiant\\_revmatoid%20artritt\\_2017.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Olumiant_revmatoid%20artritt_2017.pdf)].

13. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Tofacitinib til andrelinjebehandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA) 2017 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/X/Xeljanz\\_revmatoid%20artritt\\_2017.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/X/Xeljanz_revmatoid%20artritt_2017.pdf)].
14. European Medicines Agency. Rinvoq : EPAR - Public assessment report 2019 [updated 05.03.2020. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report_en.pdf)].
15. ClinicalTrials.gov. A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have Not Previously Taken Methotrexate (SELECT-EARLY) 2019 [updated 11.03.2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02706873>].
16. ClinicalTrials.gov. A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Adults With Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Dose of Methotrexate and Who Have an Inadequate Response to Methotrexate (SELECT-COMPARE) 2019 [updated 10.01.2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02629159?term=SELECT-COMPARE&draw=2&rank=1>].
17. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2019;71(11):1788-800.
18. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(11):1454-62.
19. ClinicalTrials.gov. A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response to csDMARDs Alone (SELECT-NEXT) 2019 [updated 05.03.2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675426?term=SELECT-NEXT&draw=2&rank=1>].
20. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2018;391(10139):2503-12.
21. Strand V, Pope J, Tundia N, Friedman A, Camp HS, Pangan A, et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: results from SELECT-NEXT. *Arthritis research & therapy*. 2019;21(1):272.
22. ClinicalTrials.gov. A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have an Inadequate Response to MTX (SELECT-MONOTHERAPY) 2019 [updated 09.03.2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02706951?term=SELECT-MONOTHERAPY&draw=2&rank=1>].



23. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10188):2303-11.
24. Strand V, Schiff M, Tundia N, Friedman A, Meerwein S, Pangan A, et al. Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis research & therapy*. 2019;21(1):263.
25. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10139):2513-24.
26. ClinicalTrials.gov. A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) With an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs (SELECT-BEYOND) 2019 [updated 05.03.2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02706847?term=SELECT-BEYOND&draw=2&rank=1>.

## 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 til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA). På grunn av dagens metodevurderings- og anbudssystem med bl.a. krav om positiv beslutning av metodevurderingen før innsendelse av pristilbud i et anbud (Sak 145-2018 vedtatt av Beslutningsforum 17. desember 2018), blir man ført inn på et metodevurderingsløp (a. Konkurransetsetting), der man bare oppsummerer produktets effekt og sikkerhet, altså en kostnadsminimeringsanalyse (CMA). Vi mener at «17. des.» vedtaket strider mot den legemiddelpolitiske målsetningen om likeverdig og rask tilgang av effektive legemidler og kan føre til at legemidler unødvending kan bli forsinket i opptil to år hvis man ikke rekker gitte anbudsfrister. Da det nå har vært gjennomført en høring angående dette kriteriet, ser vi med store forventinger fram til en snarlig oppmykning. Så lenge man gir et bindende tilbud innen tilbudsfristen, bør det være mulig å ta i bruk legemiddelet i løpet av anbudsperioden så snart det har fått refusjongodkjennelse.

Som Legemiddelverket poengterer i rapporten, for indikasjonen moderat til alvorlig RA er det en rekke legemidler tilgjengelig, og at JAK-hemmere er tilstrekkelig dokumentert på både effekt og bivirkningsprofil. Klinikere Legemiddelverket har kontaktet anser upadacitinib, basert på tilgjengelig litteratur, som faglig likeverdig med dagens behandling med tsDMARDs/bDMARDs ved RA. Vi ønsker å påpeke følgende:

1. I SELECT Compare studien, der Rinvoq ble sammenlignet med adalimumab, oppnådde signifikant flere pasienter behandlet med Rinvoq i kombinasjon med metotreksat DAS 28 CRP<2.6 remisjon (primær studieendepunkt), CDAI  $\leq$  2.8 remisjon og Boolean remisjon  $\leq$  1, sammenlignet med pasienter behandlet med adalimumab i kombinasjon med metotreksat. Boolean remisjon, anerkjent nylig av EULAR (Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;0:1–15. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655 <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2020/04/24/annrheumdis-2019-216655.full.pdf>), er den nyeste og mest krevende remisjonindeksen, hvor SJC i 28 ledd er  $\leq$  1, TJC i 28 ledd er  $\leq$  1, CRP er  $\leq$  1 mg/dl, PGA evaluering av sykdomsaktivitet [ved bruk av on 0–10-cm VAS] er  $\leq$  1.
2. Rinvoq er eneste JAK-hemmeren som viser at signifikant større andel pasienter behandlet med Rinvoq pluss metotreksat oppnådde remisjon, også Boolean remisjon (18%), sammenlignet med pasienter behandlet med adalimumab pluss metotreksat (10%).

3. AbbVie oversendte to matchede, justerte indirekte sammenligninger for upadacitinib og tofacitinib, og en indirekte sammenligning basert på en nettverksmetaanalyse mot baricitinib og tofacitinib. Disse indirekte sammenligningene er ikke blitt validert eller vurdert i denne metodevurderingen, derfor vi vil vise til nylig publisert i 2020 to nye nettverksmetaanalyser av studiedata med upadacitinib, baricitinib og tofacitinib:
- Lee YH 2020 konkluderer med at det er største sannsynlighet for å oppnå ACR 50 og ACR 70 respons ved bruk av upadacitinib, sammenlignet med baricitinib og tofacitinib (Lee YH, Song GG Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab inpatients with active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00750-1>, publisert online 13 feb 2020)
  - Pope J et al har i sin metaanalyse av tilgjengelige data for tofacitinib, baricitinib og upadacitinib konkluderer med at upadacitinib pluss csDMARD hadde numerisk høyest ACR respons og klinisk remisjon sammenlignet med alle analyserte behandlinger både ved uke 12 og 24 (Pope J, Sawant R, Tundia N et al. Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther* (2020) 37:2356–2372 <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01303-3>)

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 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.

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 anbudsrankeringen ved å basere seg på metodevurderinger utført av Legemiddelverket, oppsummerende studier, spesialistgruppens vurdering o.l. Etter vår mening er ikke anbud en god måte å gjøre innkjøp av patenterte legemidler på, og mulighet til indikasjonsspesifikk prising ville løst mange av utfordringene, spesielt ved indikasjonstvidelser.