

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	07.07.2022

Hva saken omhandler i korte trekk

ID2021_052: tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv (RF-positiv) eller negativ (RF-negativ) polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt (PsA) hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med DMARD-er.

Bakgrunn for saken

Legemiddelverket viser til beslutning i sak 126-22 i møte i Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022: *Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningsprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklede metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.*

Pfizer har 21.04.2022 levert inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering med beskrivelse av bivirkninger (løp D) for ID2021_052. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredning i sak ID2021_052 forenkles ytterligere.

Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for det aktuelle legemiddelet til andre indikasjoner, og disse er innført av Beslutningsforum. Det er også innført andre legemidler for tilsvarende indikasjon og disse er inkludert i et anbud.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at tofacitinib har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv (RF-positiv) eller negativ (RF-negativ) polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt (PsA) hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med DMARD-er.

Behandlingsprinsippet er kjent fra før.

En eventuell innføring av tofacitinib ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Pfizer. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om tofacitinib til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) og juvenil psoriasisartritt (PsA).

Handelsnavn	Xeljanz
Virkestoff	Tofacitinib
ATC-nr	L04A A29
Legemiddelfirma	Pfizer
Aktuell indikasjon	<p>Tofacitinib er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv (RF-positiv) eller negativ (RF-negativ) polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt (PsA) hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med DMARD-er.</p> <p>Tofacitinib kan gis i kombinasjon med metotreksat (MTX) eller som monoterapi ved intoleranse overfor MTX eller når fortsatt behandling med MTX er uhensiktsmessig.</p>
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	<p><u>Revmatoid artritt</u> Tofacitinib i kombinasjon med metotreksat (MTX) er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er) Tofacitinib kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor MTX eller når behandling med MTX er uhensiktsmessig. ID2016_098: Metodevurdert og besluttet innført 23-07-2017. Inngår legemiddelanbudet 2006b TNF BIO for revmatoid artritt.</p> <p><u>Psoriasisartritt</u> Tofacitinib i kombinasjon med MTX er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig eller som er intolerante overfor en tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD). ID2017_108: Metodevurdert og besluttet innført 17-01-2022. Inngår legemiddelanbudet 2006b TNF BIO for psoriasis artritt.</p> <p><u>Ankyloserende spondylitt</u> Tofacitinib er indisert til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS) som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling. ID2021_093: Det er bestilt en metodevurdering av, og det innsendt dokumentasjon fra Pfizer for denne indikasjonen.</p> <p><u>Ulcerøs kolitt</u> Tofacitinib er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller var intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel. ID2018_029: Metodevurdert og besluttet innført 17-01-2022. Inngår legemiddelanbudet 2006b TNF BIO for ulcerøs kolitt.</p>

MT legemiddel	22-02-2017		
MT indikasjon	18-08-2021		
Virkningsmekanisme	Selektiv JAK-hemmer (JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TYK2).		
Dosering og administrasjonsmåte	Tofacitinib tas oralt. Anbefalt dose basert på vekt, hos barn og ungdom 2-18 år:		
	Kroppsvekt (kg)	Dose	
	10-<20	3,2 mg mikstur 2xdaglig	
	20-<40	4 mg mikstur 2xdaglig	
	≥40*	5 mg filmdrasjert tablett 2xdaglig*	
	*tilsvarende dosering som for voksne		
Klinisk effekt	Sikkerhet og effekt av tofacitinib hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA) og juvenil psoriasisartritt (juvenil PsA) er evaluert i en fase III-studie med til sammen 173 pasienter. Pasientene ble randomisert 1:1 til enten tofacitinib 5 mg eller vektbasert tofacitinib-mikstur, eller placebo (A3921104-studien). Den dobbelblindete perioden varte i 26 uker. Majoriteten av pasientene i studien hadde JIA (n=142). Av de resterende 21 pasientene hadde 15 juvenil PsA og 16 hadde entesittrelatert artritt (ERA). Det foregår en langvarig forlengelsesstudie (A3921145).		
	Tofacitinib er sammenlignet med placebo i A3921104-studien og resultatene for det primære endepunktet og de kliniske sekundærendepunktene i denne studien er vist i tabellen under.		
		Placebo (n=66)	Tofacitinib (n=67)
	Forekomst av sykdomsoppblussing	53 %	28 %
	<i>Responsrate</i>		
JIA ACR30*	47 %	72 %	
JIA ACR50*	47 %	67 %	
JIA ACR70*	38 %	55 %	
	*ACR Pedi 30/50/70 respons er definer som minst 30/50/70% forbedring fra baseline i minst tre av seks variabler.		
	EMA oppsummerer i EPAR at for de undersøkte utfallsmålene viser studiene at tofacitinib har bedre effekt enn placebo. Resultatene var statistisk signifikante og klinisk relevante.		

<p>Bivirkninger</p>	<p>I A3921104-studien var infeksjon den hyppigst rapporterte bivirkningen (44,3 %). Infeksjonene var generelt milde til moderate i alvorlighetsgrad.</p> <p>EMA skriver i EPAR at bivirkningene hos den pediatriske populasjonen i det aktuelle kliniske utviklingsprogrammet var samsvarende i type og frekvens med de som ble sett hos voksne RA-pasienter, med unntak av noen infeksjoner (influensa, faryngitt, sinusitt, virusinfeksjon) og gastrointestinale eller generelle lidelser (abdominale smerter, kvalme, oppkast, feber, hodepine, hoste), som var mer vanlige i den pediatriske JIA-populasjonen enn hos voksne RA-pasienter.</p> <p>EMA peker på alvorlige infeksjoner og herpes zoster som viktige bivirkninger å være oppmerksom på. EMA viser også til at det foreløpig mangler langtidsdata for sikkerhet hos den pediatriske populasjonen. EMA skriver at dette vil bli videre evaluert i ytterligere studier etter at markedsføringstillatelsen er gitt.</p>
<p>Dagens behandling</p>	<p>Følgende biologiske legemidler er tilgjengelig for behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) og/eller juvenil psoriasisartritt (PsA):</p> <ul style="list-style-type: none"> – TNF-α hemmere: etanercept, adalimumab og golimumab. – IL-6-hemmer: tocilizumab. – Abatacept (påvirker aktiviteten til T-celler) (ID2018_102 - venter på dokumentasjon fra legemiddelfirma. Inkludert i anbud for barn over 6 år). <p>Sykehusinnkjøp HF har avtaler på biologiske legemidler til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) og/eller juvenil psoriasisartritt (PsA) i legemiddelanbudene 2006a og 2006b TNF BIO.</p>
<p>Kostnader</p>	<p>En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av tofacitinib til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p>
<p>Merknader (evt. vurderinger fra andre land, publiserte metaanalyser og internasjonale retningslinjer)</p>	<p>HTA-myndigheten i England, NICE (National Institute of Clinical Excellence) har utført en metodevurdering av tofacitinib til behandling av juvenil idiopatisk artritt (JIA). De skriver følgende: <i>“The ITC* (Section B.3.9) showed no statistically significant differences between tofacitinib and the chosen comparators (adalimumab and tocilizumab) in terms of risk of disease flare and JIA ACR responses. Therefore, tofacitinib can be considered similarly clinically effective to the currently available biologics with respect to these outcomes in the treatment of pcJIA. Tofacitinib has an established safety profile in other indications and during Study A3921104, no new safety signals or issues related either to treatment of JIA patients with tofacitinib or the overall tofacitinib safety profile were detected.”</i></p> <p>*Indirect treatment comparison</p>

Kilder	EMA – EPAR – Xeljanz Preparatomtale (SPC) – Xeljanz 1 Recommendations Tofacitinib for treating juvenile idiopathic arthritis Guidance NICE
---------------	--

Anbefaling til Bestillerforum

Legemiddelverket anser at en mer inngående beskrivelse av effekt og bivirkninger av metoden ikke vil opplyse saken ytterligere. I lys av dagens situasjon med mange saker i kø og beslutningen fra Bestillerforum i sak 126-22, anbefaler Legemiddelverket at oppdraget gitt Legemiddelverket i ID2021_052, kvitteres ut med dette notatet.

Statens legemiddelverk, 07-07-2022

Anette Grøvan

Fung. enhetsleder