

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (barneleddgikt) hos pasienter ≥ 2 år

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse og en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har MT i USA (1,2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA29
Virkestoffnavn: tofacitinib
Handelsnavn: Xeljanz
Legemiddelform: tabletter og mikstur, oppløsning
MT-søker/innehaver: Pfizer (1,2)

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
Kommentar:
 Juridiske konsekvenser
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 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](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Barneleddgikt (juvenil idiopatisk artritt; JIA) defineres som vedvarende betennelse i ett eller flere ledd (artritt) i mer enn 6 uker, med debut før fylte 16 år og der andre årsaker er utelukket. Sykdommen gir hovne, betente, stive og smertefulle ledd. Mange pasienter har varierende sykdomsforløp med periodevis inaktiv sykdom eller langvarige gode perioder (remisjon). Tidlig diagnose og behandling er viktig for å unngå leddskader, vekstforstyrrelser, bløtvevs-deformiteter og øyekompikasjoner. Barneleddgikt inndeles i ulike sykdomsgrupper (hovedtyper), og polyartritt (også omtalt som polyartikulær barneleddgikt) er en av dem. Polyartritt likner mye på den voksne formen av leddgikt (revmatoid artritt). Leddene som er angrepet er vanligvis de samme leddene på begge sider av kroppen, og de leddene som oftest blir betente er fingerledd, kneledd og hofteledd, nakke og kjeve. Små knuter under huden (revmatiske noduli) er vanlige. Gruppen deles videre i de som har eller ikke har revmatoid faktor (RF; antistoff i blodprøve). Gruppen der fem eller flere ledd er angrepet de første 6 månedene og RF er negativ utgjør 20-35 % av pasientene, mens gruppen som opplever at fem eller flere ledd er angrepet de første 6 månedene og RF er positiv (to eller flere prøver) utgjør 4-10 % av pasientene med barneleddgikt. Omtrent 140 barn får diagnosen barneleddgikt i Norge årlig. 5% av alle leddgikttilfeller starter i barnealderen, men sykdommen opptrer sjelden før 6 måneders alder. Det er dobbelt så mange jenter som gutter som får sykdommen (3).

Dagens behandling

De viktigste målene i behandling av barneleddgikt er å lindre smerte, bedre bevegelighet, og å gi barnet mulighet til å vokse og utvikle seg normalt. Behandlingen avhenger av hvilken type barneleddgikt det er snakk om. Ved polyartritt (polyartikulær barneleddgikt) vil det ofte være nødvendig å bruke flere legemidler i tillegg til betennelsesdempende legemidler som NSAIDs. Blant de mest brukte er metotreksat. Innsprøytning av kortikosteroider rett inn i leddene kan også være effektivt. Biologiske preparater (TNF-alfa-hemmere) kan være aktuelle ved dårlig respons på annen behandling. I tillegg til legemiddelbehandling er det viktig at barna får regelmessig fysioterapi for å forhindre at leddene stivner. Ergoterapeuter kan bidra med hjelpemidler som støttebandasjer, leddbeskyttere og utstyr som gjør daglige aktiviteter lettere. En sjelden gang kan det også bli behov for kirurgisk behandling, dersom barnet har sterke smerter og det er fare for at ledd kan bli ødelagt av sykdommen (3).

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) inngår prisavtaler og gir anbefalinger for valg av biologiske legemidler til bruk i behandlingen, bl.a. ved barneleddgikt (TNF BIO) (se www.sykehusinnkjop.no).

Virkningsmekanisme

Tofacitinib er en potent, selektiv hemmer av Januskinase (JAK)-familien (JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TYK2). Hemming av JAK1 og JAK3 med tofacitinib svekker signaleringen av interleukiner (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og interferoner av type I og type II, noe som vil føre til modulering av immunrespons og av inflammatorisk respons.

Tidligere godkjent indikasjon

Revmatoid artritt:
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. Tofacitinib kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor MTX eller når behandling med MTX er uhensiktsmessig.

Psoriasisartritt:
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).

Ulcerøs kolitt:
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.

Mulig indikasjon

Behandling av aktiv, polyartikulær, juvenil idiopatisk artritt (pJIA) hos pasienter ≥ 2 år (1,2).

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 én pivotal klinisk fase III studie (PROPEL), som oppsummert under. PROPEL-studien er en randomisert seponeringsstudie bestående av to deler/faser; en åpen innledningsfase («run in») hvor alle pasientene blir behandlet med tofacitinib (18 uker), og en påfølgende randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert fase (26 uker). Kun pasienter som opplever en viss respons på behandlingen (JIA ACR 30 respons eller bedre) ved utgangen av run-in-fasen er aktuelle for videre deltakelse i den dobbeltblindede delen av studien, hvor de blir randomisert (1:1) til enten behandling med tofacitinib eller placebo. Pasienter som ikke oppnår den definerte responsen (JIA ACR 30 eller bedre) ved utgangen av run-in-fasen, blir tatt ut av studien. Tilsvarende gjelder også at pasienter som opplever en episode med sykdomsoppbluss underveis i studien (uansett tidspunkt) blir tatt ut av studien. Pasienter som kvalifiserer for dette kan deretter gå videre til å delta i en åpen, langtidssikkerhetsstudie, der alle pasientene blir behandlet med aktivt studielegemiddel (studie A3921145 oppsummert under).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (begge kjønn) 2-17 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA) (n=225)	Tofacitinib tabletter eller mikstur, oppløsning (dose og formulering avhengig av kroppsvekt), 2x daglig	Placebo tabletter eller mikstur, oppløsning (dose og formulering avhengig av kroppsvekt), 2x daglig	Primært utfallsmål: andel pasienter med sykdomsoppbluss (PRCSG/PRINTO Disease Flare Criteria) ved uke 26 i den dobbeltblindede delen av studien (dvs. uke 44 totalt i studien)	NCT02592434 ; EudraCTnr 2015-001438-46; A3921104 (PROPEL); Fase III	Studien er avsluttet (mai 2019). Resultater foreligger
Pasienter (begge kjønn) med juvenil idiopatisk artritt (JIA), som har deltatt i tidligere studier med tofacitinib (studie A3921103, A3921104, eller A3921165) (estimert n=340)	Tofacitinib tabletter eller mikstur, oppløsning (dose og formulering avhengig av kroppsvekt), 2x daglig	Ingen	Primært: evaluere langtidssikkerhet (bivirkninger) etter opptil 8 års behandling. Sekundært: evaluere langtidseffekt (en rekke sykdomsparametere) etter opptil 8 års behandling	NCT01500551 ; EudraCTnr 2011-004915-22; A3921145 Fase III	Studien pågår. Forventet avsluttet november 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden har vært til nasjonal metodevurdering, men med andre indikasjoner (revmatoid artritt (RA), psoriasisartritt og ulcerøs kolitt). Beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2016_098 , ID2017_108 og ID2018_029). - Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon (barneleddgikt) er til nasjonal metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2018_102 og ID2019_087). I tillegg er andre behandlingsmetoder som omfatter barneleddgikt foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2018_124 og ID2018_128).
Metodevurdering / systematisk oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,4).

4. Referanser

- 1) Tofacitinib: Xeljanz - Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Specialist Pharmacy Service, NHS. (15.02.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tofacitinib/>
- 2) EMA: Xeljanz - tofacitinib - EMEA/H/C/004214/X/0024/G. (24.09.2020). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-22-25-june-2020_en.pdf
- 3) Barneleddgikt, oversikt. Norsk helseinformatikk (NHI). (05.06.2019). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/muskelskjelett/giktsykdommer/barneleddgikt-oversikt/>
- 4) Tofacitinib for polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 8550. Tilgjengelig fra: http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2019/11/8550-TSID_10052-Tofacitinib-for-Juvenile-Idiopathic-Arthritis-V1.0-OCT2019-NON-CONF.pdf
- 5) Preparatomtale tofacitinib (Xeljanz), European Medicines Agency [oppdatert 14.01.21]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
19.03.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden