

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell 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) (1,2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AA29 Virkestoffnavn: Tofacitinib Handelsnavn: Xeljanz Legemiddelform: MT-søker/innehaver: Pfizer (1,2)	<input checked="" type="checkbox"/> Legemiddel <input type="checkbox"/> Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> <b>1.4 Tag (merknaed)</b> <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:	Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
<b>Metodevurdering</b> <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 <b>Kommentar:</b>	<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 <b>Kommentar:</b>		
	<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](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://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](http://Legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ankyloserende spondylitt (AS) (tidligere kalt Bekhterevs sykdom) er en kronisk, inflammatorisk sykdom som hovedsakelig angriper ledd og sener i bekkenet, ryggen, nakken og brystkassen, men også perifere ledd kan rammes (f.eks. kjeveledd, skuldre, hofter, knær). 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 nedre del av ryggen og i mindre grad av smerter. Typisk er at smerter og stivhet bedres ved fysisk aktivitet, men ikke av hvile. Tilstanden innebærer økt tilbøyelighet til inflammasjon på steder der sener, ligamenter eller leddkapsler fester til bein (entesitt). Sykdommen forekommer hyppigere hos individer med genetisk disposisjon og debuterer vanligvis mellom 18 og 40 års alder. Ved debut under 18 år betraktes sykdommen som juvenil. Tilstanden er hyppigere hos menn enn hos kvinner (2-3:1). Prevalensen i befolkningen er rapportert å ligge mellom 0,2 og 1,1 %. Det er anslått at om lag 40 000 nordmenn har sykdommen (3,4).

### Dagens behandling

I 2006 ble det etablert et internasjonalt samarbeidsprosjekt for bl.a. utarbeidelse av anbefalinger for diagnostikk og behandling av AS. Disse er diskutert av norske eksperter og presentert i Tidsskrift for den norske legeforening i 2007 (5). Svakheten med denne konsensus-anbefalingen 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 NSAID-preparater (ibuprofen, diklofenak, naproksen), inkludert COX-2 hemmere (celekoksib, etorikoksib, parekoksib), ved behov når det ikke foreligger kontraindikasjoner, samt intraartikulære kortikosteroid-injeksjoner.

Ikke-biologiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) anbefales ikke som behandling av entesitt/kostokondritt (betennelse i brystbeinet/ribbeina), og det er dokumentert at disse ikke har effekt. Det er også dokumentert at kontinuerlig bruk av NSAIDs har marginalt bedre effekt på sykdommen enn behandling ved behov. Denne effekten er imidlertid såpass beskjeden at det ikke oppveier den økte risikoen for bivirkninger og kontinuerlig behandling frarådes derfor.

Biologiske DMARDs, både TNF-hemmere og interleukin-hemmere 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. Sykehusinkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) inngår prisavtaler og gir anbefalinger for valg av biologiske legemidler til bruk i behandlingen, herunder også ved AS (TNF BIO). Følgende legemidler inngår i gjeldende anbefalinger for AS: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab og sekukinumab (6).

### 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 DMARDs. 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 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) ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling (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 studie, som oppsummert under. Den aktuelle studien er en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert fase III-studie hos pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) $\geq 18$ år med aktiv ankyloserende spondylitt (AS), som har hatt inadekvat respons på eller er intolerante overfor NSAIDs (n=270)	Tofacitinib tablett 5 mg 2x daglig i 48 uker	Placebo tablett 2x daglig i 16 uker, etterfulgt av tofacitinib tablett 5 mg 2x daglig i 32 uker (totalt 48 ukers behandlingstid)	Andel pasienter som oppnår ASAS20 respons etter 16 uker.	<a href="#">NCT03502616</a> ; EudraCTnr. 2018-000226-58; A3921120; Fase III	Studien er avsluttet (august 2020). <a href="#">Resultater foreligger</a> .

### 3.2 Metodevurderinger og -varsel

<b>Metodevurdering</b> - nasjonalt/lokalt -	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metoden har vært til nasjonal metodevurdering, men med andre indikasjoner (revmatoid artritt, psoriasisartritt og ulcerøs kolitt). Beslutning foreligger (se NyeMetoder <a href="#">ID2016_098</a>, <a href="#">ID2017_108</a> og <a href="#">ID2018_029</a>).</li> <li>- Metoden er også foreslått til nasjonal metodevurdering, men med en annen indikasjon (barneleddgikt; polyartikulær juvenil idiopatisk artritt) (for status se NyeMetoder <a href="#">ID2021_052</a>).</li> <li>- Annen behandlingsmetode som omfatter samme indikasjon (ankyloserende spondylitt) er til nasjonal metodevurdering (for status se NyeMetoder <a href="#">ID2020_081</a>). I tillegg har en annen behandlingsmetode vært til nasjonal metodevurdering og beslutning foreligger (se NyeMetoder <a href="#">ID2015_024</a>).</li> </ul>
<b>Metodevurdering / systematisk oversikt</b> - internasjonalt -	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (7,8).</li> <li>- Metoden er under vurdering hos NICE, UK (9).</li> </ul>
<b>Metodevarsel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,10).</li> </ul>

## 4. Referanser

- 1) Tofacitinib: Xeljanz -- Ankylosing spondylitis (AS) in adults who have responded inadequately to conventional therapy. Specialist Pharmacy Service, NHS. (25.02.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sankps.nhs.uk/medicines/tofacitinib/>
- 2) Committee for medicinal products for human use (CHMP), Agenda for the meeting on 17-20 May 2021. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-17-20-may-2021-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-17-20-may-2021-meeting_en.pdf)
- 3) Ankyloserende spondylitt. Norsk elektronisk legehåndbok. (19.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/artritter/ankyloserende-spondylitt/#reference-11>
- 4) Bekhterevs sykdom. Norsk helseinformatikk (NHI.no). (14.09.2020). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/muskelskjelett/bekhterev/bekhterev-oversikt/?hp=true>
- 5) Dagfinrud H et al. Bekhterevs sykdom – en konsensus om diagnostikk og behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 3209-12. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2007/12/oversiktsartikkel/bekhterevs-sykdom-en-konsensus-om-diagnostikk-og-behandling>
- 6) Avtaler legemidler – TNF BIO. Sykehusinnkjøp. Hentet 07.04.2021 fra <https://sykehusinnkjop.no/avtaler-legemidler/tnf-bio#anbefalinger--avtaleprodukter>
- 7) Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S, Spin P, Kafka S, Nair S, Gensler LS. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2020 Aug;39(8):2307-2315. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/ce07dfcbad5f3c83b6eb0c8925da634122dc34e8>
- 8) Lee YH, Song GG. Janus kinase inhibitors for treating active ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Z Rheumatol. 2020 Dec 18. English. doi: 10.1007/s00393-020-00948-3. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/04ef141f63acc90488dc442100b838b42d78a76d>
- 9) Tofacitinib for treating active ankylosing spondylitis (ID3865). Proposed (GID-TA10771). London: National Institute for Health and Care Excellence. (02.02.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10771/documents>
- 10) Tofacitinib for Ankylosing Spondylitis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 24128. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/tofacitinib-for-ankylosing-spondylitis/>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	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.