

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

## Notat til Bestillerforum

<b>Til:</b>	Bestillerforum
<b>Fra:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Dato:</b>	07.07.2022

### Hva saken omhandler i korte trekk

ID2021\_093: Tofacitinib (Xeljanz) - Behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS) som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling.

### 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 forenklete metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.*

Pfizer har 01.12.2021 levert inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering (løp B) for ID2021\_093. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredning i sak ID2021\_093 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 voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS) som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling.

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 voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS) som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling.

<b>Handelsnavn</b>	Xeljanz
<b>Virkestoff</b>	Tofacitinib
<b>ATC-nr</b>	L04A A29
<b>Legemiddelfirma</b>	Pfizer
<b>Aktuell indikasjon (fra preparatomtalen)</b>	Tofacitinib er indisert til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS) som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling.
<b>Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder</b>	<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. <a href="#">ID2016_098</a>: 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). <a href="#">ID2017_108</a>: Metodevurdert og besluttet innført 17-01-2022. Inngår legemiddelanbudet 2006b TNF BIO for psoriasis artritt.</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. <a href="#">ID2018_029</a>: Metodevurdert og besluttet innført 17-01-2022. Inngår legemiddelanbudet 2006b TNF BIO for ulcerøs kolitt.</p> <p><u>Juvenil idiopatisk artritt (JIA)</u> 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. Tofacitinib kan gis i kombinasjon med metotreksat (MTX) eller som monoterapi ved intoleranse overfor MTX eller når fortsatt behandling med MTX er uhensiktsmessig. <a href="#">ID2021_052</a>: Det er bestilt en metodevurdering av, og det innsendt dokumentasjon fra Pfizer for denne indikasjonen.</p>

<b>MT legemiddel</b>	22-02-2017									
<b>MT indikasjon</b>	15-11-2021									
<b>Virkningsmekanisme</b>	Selektiv JAK-hemmer (JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TYK2).									
<b>Dosering og administrasjonsmåte</b>	Anbefalt dose er 5 mg peroralt to ganger daglig. Ved manglende klinisk bedring innen 16 uker, bør fortsatt behandling revurderes grundig.									
<b>Klinisk effekt</b>	<p>Sikkerhet og effekt av tofacitinib hos pasienter med ankyloserende spondylitt er evaluert i en fase III-studie med til sammen 269 voksne pasienter (AS1-studien). Pasientene ble randomisert 1:1 til enten tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller placebo. Den dobbeltblindede perioden varte i 16 uker. Deretter kunne alle pasientene fra AS1-studien motta 5 mg tofacitinib to ganger daglig i ytterligere 32 uker.</p> <p>Resultatene for klinisk respons 16 uker er vist i tabellen under.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n=136)</th> <th>Tofacitinib (n=133)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASAS20-respons* (primært endepunkt)</td> <td>29 %</td> <td>56 %</td> </tr> <tr> <td>ASAS40-respons*</td> <td>13 %</td> <td>41 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>*ASAS 20/40 respons er definert som minst 20/40 % forbedring fra baseline i minst tre av fire domener, og ingen forverring i det gjenværende domenet.</p> <p>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. EMA skriver videre at tofacitinib 5 mg to ganger daglig viste sammenlignbare resultater som andre behandlingsalternativer for ankyloserende spondylitt, blant annet adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab and secukinumab.</p>		Placebo (n=136)	Tofacitinib (n=133)	ASAS20-respons* (primært endepunkt)	29 %	56 %	ASAS40-respons*	13 %	41 %
	Placebo (n=136)	Tofacitinib (n=133)								
ASAS20-respons* (primært endepunkt)	29 %	56 %								
ASAS40-respons*	13 %	41 %								
<b>Bivirkninger</b>	<p>De hyppigst rapporterte bivirkningene er hodepine, øvre luftveisinfeksjoner, diare, kvalme og hypertensjon. De vanligste alvorlige bivirkningene er alvorlige infeksjoner, som pneumoni, herpes zoster, urinveisinfeksjon, cellulitt, divertikulitt og appendisitt samt opportunistiske infeksjoner. Det er også observert alvorlige hendelser av venøs tromboembolisme. EMA vurderer at eksponeringen av tofacitinib hos aktuell pasientgruppe er begrenset, men at det som er observert er i tråd med de som ble sett hos voksne pasienter med revmatoid artritt.</p> <p>EMA skriver at bivirkninger vil bli videre evaluert i ytterligere studier etter at markedsføringstillatelsen er gitt.</p>									
<b>Dagens behandling</b>	<p>Følgende biologiske legemidler er tilgjengelig for behandling av ankyloserende spondylitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– TNF-<math>\alpha</math> hemmere: etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab og golimumab.</li> <li>– IL-17-hemmere: sekukinumab, anti-IL17A (<a href="#">ID2019 120</a>)</li> </ul> <p>Sykehusinnkjøp HF har avtaler på biologiske legemidler til behandling av ankyloserende spondylitt (aksial spondyloartritt) i legemiddelanbudene 2006a og 2006b TNF BIO.</p>									

Legemiddelverkets ref.: 22/09952

<b>Kostnader</b>	En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av tofacitinib til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.
<b>Kilder</b>	<a href="#">Preparatomtale (SPC) – Xeljanz</a> <a href="#">EMA – EPAR – assessment report</a>

### Anbefaling til Bestillerforum

Legemiddelverket anser at en relativ-effektutredning 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\_093, kvitteres ut med dette notatet.

Statens legemiddelverk, 07-07-2022

Anette Grøvan

Fung. enhetsleder