

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Azatioprin (Jayempi) indisert som profylakse for transplantasjonsavstøtning, og som en immunsuppressiv antimetabolitt, indisert hos pasienter som er intolerante mot glukokortikosteroider, og kronisk inflammatorisk tarmsykdom (IBD) (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt), relapserende remitterende multipel sklerose og generalisert myasthenia gravis

1.1 Oppsummering

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AX01
Virkestoffnavn: Azatioprin
Handelsnavn: Jayempi
Legemiddelform: Mikstur, oral suspensjon
MT-søker/innehaver: Nova Laboratories

1.3 Type metode

- Legemiddel
 Diagnostikk
 Medisinsk utstyr
 Annet: *Genterapi/Vaksine*

1.4 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.5 Fagfelt i MedNytt

Kirurgi; Mage og tarm; Nevrologi

1.6 Bestillingsanbefaling

- Metodevurderinger**
 Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering
Kommentar:

1.7 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

Azatioprin i tablettform er godkjent til bruk der det er anbefalt bruk av immundempende legemidler, blant annet etter transplantasjoner. Hvis dette ikke gjøres kan immunforsvaret avvise det transplanterte organet(2). Azatioprin brukes også til behandling av en rekke sykdommer som knyttes opp mot immun- og betennelsesprosesser der det ofte er behov for å regulere immunresponsen. Dette omfatter blant andre sykdommer som [Crohn sykdom](#) og [ulcerøs kolitt](#), relapserende remitterende [multipel sklerose](#) (RRMS) og [Myasthenia gravis](#)(3, 4).

Det er vanskelig å anslå nøyaktig hvor mange som er aktuelle for behandling med azatioprin mikstur suspensjon, men de siste fem årene har det vært et snitt på ca. 8000 brukere per år av azatioprin i tablettform, ifølge reseptregisteret(5).

Prevalenstillene i Norge for de ulike pasientgruppene som omfattes av indikasjonen:

Myasthenia gravis: 10-15 per 100 000 (6)

Crohns sykdom: 250 per 100 000 (7)

Ulcerøs kolitt: 250 per 100 000 (3)

Multipel sklerose (MS): 190 /100 000, der 85% er diagnostisert med RRMS (4)

Transplantasjon: 460 på venteliste for nytt organ (31.12.2018) (8)

Dagens behandling

Generelt brukes azatioprin som en immunsuppressiv antimetabolitt, enten alene eller, mer vanlig, i kombinasjon med andre legemidler (vanligvis kortikosteroider) og behandlinger som påvirker immunresponsen(9).

Doseringen for tabletter (peroral behandling) varierer avhengig av indikasjon og individuell respons (10).

Myasthenia gravis: Primært benyttes antikolinesteraser, vanligvis pyridogstimin. Tymektomi (fjerne thymus) er også en vanlig behandlingsform ved Myasthenia gravis. Glukokortikoidbehandling kan benyttes hos pasienter som fortsatt har betydelige symptomer til tross for nevnte behandlingsalternativer. Immunsuppressive midler (azatioprin, ciklosporin, takrolimus) bør brukes i kombinasjon med glukokortikoider når langvarig behandling ansees nødvendig for å begrense glukokortikoidbivirkninger(11, 12).

Crohns sykdom: dietetisk behandling er hensiktsmessig ved spesielle indikasjoner. Antiinflammatorisk behandling (glukokortikoider) er effektive ved aktiv Crohns sykdom uansett sykdomslokalisasjon. Azatioprin tabletter brukes i utstrakt grad i behandlingen av Crohns sykdom. Full effekt inntreffer ofte først etter 12 uker. Azatioprin har vist forebyggende effekt, og reduserer behov for glukokortikoider. Andre legemidler som benyttes ved Crohns sykdom er metotreksat, TNF-hemmere, integrin reseptorantagonist, sulfasalazin og 5-ASA for å nevne noen. Kirurgisk behandling kan være nødvendig når det oppstår komplikasjoner eller ikke tilfredsstillende symptomkontroll med medisinsk behandling(13).

Ulcerøs kolitt: ved milde former benyttes 5-aminosalisylsyre (5-ASA) eller sulfasalazin, oftest som monoterapi. Budesonid benyttes hvor ønsket effekt ikke oppnås ved 5-ASA/SASP. Ved moderate former benyttes samme behandling som ved milde former kombinert med peroral glukokortikoidbehandling og/eller mesalazinklyster. Ved manglende respons eller bivirkninger ved glukokortikoidbehandling kan TNF-hemmere benyttes. Ved alvorlig kolitt benyttes glukokortikoidbehandling, eller TNF-hemmere (infliksimab, golimumab og adalimumab). Kirurgisk behandling med kolektomi er også et alternativ(14).

Multipel sklerose: ved behandling benyttes immunmodulerende som anfallsbehandling (glukokortikoider) og forebyggende behandling (valg av preparat avhenger av attackenes hyppighet og alvorlighet, samt MR-funn)(15).

Virkningsmekanisme	Azatioprin er et prodrug av merkaptopurin (6-merkaptopurin (6-MP)). 6-MP er inaktivt, men virker som en purinantagonist og krever cellulært opptak og intracellulær anabolisme til tioguaninnukleotider (TGN) for immunsuppresjon. TGN og andre metabolitter hemmer novopurinsyntese og purinnukleotide interkonversjoner. TGN innlemmes også i nukleinsyrer og gir immunsuppressive effekter. Andre potensielle mekanismer inkluderer hemming av flere trinn i nukleinsyrebiosyntesen. Det kan ta flere uker/måneder før effekt(9).
Tidligere godkjent indikasjon	Ikke aktuelt.
Mulig indikasjon	Azatioprin (Jayempi) indisert som profylakse for transplantasjonsavstøtning, og som en immunsuppressiv antimetabolitt, indisert hos pasienter som er intolerante mot glukokortikosteroider, og ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom (IBD) (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt), relapserende remitterende multipel sklerose og generalisert myasthenia gravis (13).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	<input type="checkbox"/> Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input checked="" type="checkbox"/> Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av en singel senter, to-periode crossover-studie for vurdere bioekvivalens av ny formulering.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Friske voksne under fastende omstendigheter (n=30)	50 mg Azatioprin (Jaypempi) oral suspensjon (mikstur)	50 mg Azatioprin (Imurek) tablettform	Maksimal observert plasmakonsentrasjon i løpet av 18 timer (bioekvivalens)	NCT03930264 , Fase I	Fullført 31.05.2019

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Andre behandlingsmetoder/diagnostiske tester/fremgangsmåter som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2017_020 , ID2019_021 , ID2018_029 , ID2014_037 , ID2019_037 , ID2018_104)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt(16-18).
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. CHMP Agenda April 2020, (hentet 10.06.2020). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-28-30-april-2020-meeting_en.pdf
2. Torres J, Bonovas S, Doherty G et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohn's Colitis 2020; 14: 4–22.
3. Ulcerøs Koliitt. Norsk Elektronisk Legehåndbok. [Oppdatert 13.01.2019, lest 03.06.2020] Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/ulceros-koliitt/>.
4. Multipel sklerose: Nasjonal faglig retningslinje [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet. [oppdatert 30. januar 2017; lest 04. Juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/multipel-sklerose>
5. <http://www.reseptregisteret.no> [Rapport dato: 04.06.2020 10:37].
6. Myasthenia Gravis. Norsk Elektronisk Legehåndbok. [Oppdatert 22.02.2019, lest 03.06.2020] Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/nevrologi/tilstander-og-sykdommer/muskelskjeleti/myasthenia-gravis/>.
7. Inflammatorisk tarmsykdom – diagnostikk og behandling. Indremedisinen.no [publisert 10.08.2016, lest 03.06.2020] Tilgjengelig fra: <https://indremedisinen.no/2016/08/inflammatorisk-tarmsykdom-diagnostikk-og-behandling/>
8. Organtransplanterte, oppfølging av primærlegen. Norsk Elektronisk Legehåndbok. [Revidert 22.10.2019, lest 03.06.2020] Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/kirurgi/tilstander-og-sykdommer/behandling/transplanterte-oppfolging-av-primarlegen/>.
9. Imurel. Felleskatalogen.no [Oppdatert 09.12.2019, lest 03.06.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/imurel-aspen-560041>
10. Azatioprin. Norsk legemiddelhandbok. [Oppdatert 03.03.2017, Lest 02.06.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L18.1.1>.
11. T6.7.1 Mysathenia gravis. Norsk legemiddelhandbok. [Publisert 29.04.2016, lest 10.06.20] Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T6.7.1>.
12. Romi F, Gilhus NE, Aarli J., Tymektomi og muskelantistoffer ved myasthenia gravis. (hentet 10.06.2020). Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/sites/default/files/pdf2004--629-31.pdf>.
13. T12.6.2 Crohns sykdom. Norsk legemiddelhandbok. [Oppdatert 06.03.2018, lest 10.06.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T12.6.2>.
14. T12.6.1 Ulcerøs koliitt. Norsk legemiddelhandbok. [Oppdatert 06.03.2018, lest 10.06.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T12.6.1>.
15. T6.5.1 Multipel sklerose. Norsk legemiddelhandbok. [Oppdatert 06.03.2018, lest 10.06.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T6.5.1>.
16. Gjuladin-Hellon T, Iheozor-Ejiofor Z, Gordon M, Akobeng AK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2019; (8): CD010233. .
17. Webster AC, Wu S, Tallapragada K, Park MY, Chapman JR, Carr SJ. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2017;(7):CD004756. .
18. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015;(9):CD011381. .

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
26.06.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

