

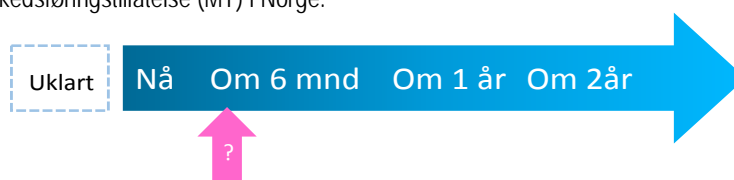


## Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av ulcerøs kolitt

Type metode: Legemiddel  
Område i MedNytt: Mage og tarm  
Generisk navn: Tofacitinib  
Handelsnavn: Xeljanz  
MT søker/innehaver: Pfizer Ltd. (1)  
Synonymer virkestoff: Tasocitinib; CP-690,550  
Synonymer indikasjon: NO: Ulcerøs kolitt;  
ENG: Idiopathic Proctocolitis; Ulcerative Colitis; Colitis Gravis

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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). Tofacitinib (Xeljanz) er allerede godkjent i Norge og EU i kombinasjon med metotreksat (MTX) 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 (kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor MTX eller når behandling med MTX er u hensiktsmessig) (2).

### Forventet finansieringsordning

Sykehus	<input checked="" type="checkbox"/>
Blå resept	<input type="checkbox"/>
Egenfinansiering	<input type="checkbox"/>
Usikkert	<input type="checkbox"/>

### Beskrivelse av den nye metoden

In vitro studier har vist at tofacitinib virker ved å hemme aktiviteten til Janus Kinaser (hhv. kombinasjoner JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 og JAK2/JAK2). Janus kinaser er intracellulære enzymer som medierer signaleringen av en rekke cytokiner og vekstfaktorer via reseptorer på celledmembranen, som i sin tur påvirker hematopoiese og immunfunksjon. Tofacitinib (Xeljanz) administreres oralt (2).

Indikasjonsutvidelse gjelder behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, har mistet responsen eller er intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel (3).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ulcerøs kolitt er en inflammatorisk tarmsykdom som rammer tykk- og endetarm med varierende utbredelse. Hos ca. 1/3 av pasientene er sykdommen utbredt i hele tykktarmen. Forløpet kan være kontinuerlig eller svingende, og med varierende alvorlighetsgrad. Sykdommen forårsaker blant annet sårdannelse i tarmen noe som medfører blødninger, samt produksjon av slim og puss. Dette bidrar til symptomer som blodig og slimet diaré, magesmerter, hyppig avføring og nedsatt almenntilstand. 10-20 % av pasientene har samtidig symptomer fra andre organer som ledd, lever, øyne og hud.

Debutalder, sykdomsutbredelse og aktivitet påvirker prognosen. Det er ikke avklart hva som forårsaker tilstanden, men ulcerøs kolitt er sannsynligvis en autoimmun tilstand. Årsaken til ulcerøs kolitt kan også være delvis genetisk. Dette betyr at det er større risiko for sykdommen hos personer som har familiemedlemmer som har inflammatorisk tarmsykdom. Ulcerøs kolitt gir økt risiko for kolorektalkreft. Ulcerøs kan ha stor innvirkning på livet til den som rammes (betydelig redusert livskvalitet), og behandling av tilstanden er derfor viktig. (4,5).

Ulcerøs kolitt påvises oftest blant personer i alderen 15-40 år, men både barn og eldre kan utvikle sykdommen. Sykdommen

angriper menn og kvinner like hyppig. Prevalensen er ca. 2/1000 personer og insidensen er ca. 14/100 000 personer i Norge (6).

#### Dagens behandling

Legemiddelbehandlingen skal gi symptomlindring og kontroll av betennelsen. Vedlikeholdsbehandling gis for å opprettholde sykdomskontroll og forebygge tilbakefall. Behandlingen avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad. De fleste trenger langtidsbehandling med legemidler for å kontrollere sykdommen og noen vil trenge kirurgisk behandling (reseksjon av deler av eller hele tykktarmen).

Ved milde former for ulcerøs kolitt benyttes 5-aminosalisylsyre (5-ASA) (mesalazin, olsalazin, balsalazid, sulfasalazin), ev. med tillegg av lokalt virkende kortikosteroid (budesonid). Ved uttalte symptomer brukes kortvarige kurer med peroral glukokortikoidbehandling (prednisolon). Intravenøs glukokortikoidbehandling er også brukt ved alvorlige tilfeller. Ved manglende respons på glukokortikoidbehandling eller glukokortikoidavhengig sykdom (oppbluss under nedtrapping eller umiddelbart etter seponering) vurderes oppstart av behandling med en TNF-alfa-hemmer (adalimumab, golimumab, infliksimab) og/eller azatioprin. For å forebygge immunreaksjoner anbefales kombinasjonsbehandling med azatioprin eller metotreksat ved oppstart (> 6 måneder). Vedolizumab er et behandlingsalternativ ved utilstrekkelig effekt (primær non-respons), tap av effekt eller intoleranse overfor TNF-alfa-hemmere. Ciklosporin har vært brukt og er et alternativ ved alvorlig kolitt, men det er knyttet mye bivirkninger til behandlingen, og residivrisiko er høy ved seponering.

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) inngår prisavtaler og gir anbefalinger for valg av biologiske legemidler til behandling av bl.a. ulcerøs kolitt (LIS-TNF/Bio avtaler) (se [www.sykehusinnkjop.no](http://www.sykehusinnkjop.no)) (4,5).

#### Status for dokumentasjon

##### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Vi har identifisert to norske metodevurderinger om virkestoffet, men med andre indikasjoner (behandling av revmatoid artritt (RA) og behandling av psoriasisartritt [se Nye metoder [ID2016\\_098](#) og [ID2017\\_108](#)]).
- Vi har også identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (se Nye metoder [ID2014\\_037](#): Vedolizumab (Entyvio) - behandling av alvorlig aktiv ulcerøs kolitt og Chrons sykdom).

##### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (7,8,9).

##### Metodevarsler

- Det er utarbeidet et norsk metodevarsel for tofacitinib (Xeljanz) til behandling av revmatoid artritt (RA) (se Nye Metoder [ID2016\\_098](#)) og til behandling av psoriasisartritt (se Nye Metoder [ID2017\\_108](#)). Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1).

##### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer* og fase	Forventet ferdig
Pasienter (menn og kvinner) ≥18 år med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt, som tidligere har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor behandling med enten kortikosteroider, azatioprin eller 6-merkaptopurin, eller anti-TNF-alfa-behandling (N=614).	Tofacitinib 10 mg BID	Placebo BID	Andel (%) pasienter med remisjon ved uke 8	<a href="#">NCT01465763</a> Fase III (OCTAVE INDUCTION 1)	Avsluttet mai 2015. <a href="#">Publiserte data foreligger</a>
Pasienter (menn og kvinner) ≥18 år med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt, som tidligere har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor behandling med enten kortikosteroider, azatioprin eller 6-merkaptopurin, eller	Tofacitinib 10 mg BID	Placebo BID	Andel (%) pasienter med remisjon ved uke 8	<a href="#">NCT01458951</a> Fase III (OCTAVE INDUCTION 2)	Avsluttet juni 2015. <a href="#">Publiserte data foreligger</a>

anti-TNF-alfa-behandling (N=547).					
Pasienter (menn og kvinner) $\geq 18$ år med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt, som tidligere har deltatt i og fullført studien NCT01465763 eller NCT01458951 nevnt over, og som oppnådde klinisk respons (N=593)	Tofacitinib 5 mg BID Tofacitinib 10 mg BID	Placebo BID	Andel (%) pasienter med remisjon ved uke 52	<a href="#">NCT01458574</a> Fase III (OCTAVE SUSTAIN)	Avsluttet mai 2016. <a href="#">Publiserte data foreligger</a>
Pasienter (menn og kvinner) $\geq 18$ år med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt, som tidligere har deltatt i og fullført studien NCT01465763 eller NCT01458951 nevnt over, men som IKKE oppnådde klinisk respons, eller som tidligere har deltatt i studien NCT01458574 nevnt over (både de som fullførte og de som avsluttet prematurt pga mangelfull respons) (N=900)	Tofacitinib 5 mg BID Tofacitinib 10 mg BID	Ingen	Sikkerhet og tolerabilitet etter 12 måneders behandling	<a href="#">NCT01470612</a> Fase III (OCTAVE OPEN)	Juli 2018
Pasienter (menn og kvinner) $\geq 18$ år med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt, som allerede er inkludert i studien NCT01470612 nevnt over, og får behandling med tofacitinib 10 mg BID, og er i stabil remisjon (N=130)	Tofacitinib 5 mg BID Tofacitinib 10 mg BID	Ingen	Remisjon basert på Mayo-skår etter 6 måneders behandling	<a href="#">NCT03281304</a> Fase III (RIVETING STUDY)	Desember 2021

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

#### Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etikk
- Juridiske konsekvenser
- Annet

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering
- Fullstendig metodevurdering

#### Hovedkilder til informasjon

Hovedkilder for metodevarselet er:

- 1) Tofacitinib: Xeljanz - Moderate-to-severe ulcerative colitis (UC). (26. desember 2017). NHS Specialist Pharmacy Service. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tofacitinib/>
- 2) Preparatomtale (SPC): tofacitinib (Xeljanz), Statens legemiddelverk. Hentet 29. januar 2018 fra [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004214/WC500224911.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf)
- 3) EMA: Xeljanz - tofacitinib - EMEA/H/C/004214/X/0005/G. Tilgjengelig fra [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Agenda/2018/01/WC500242058.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2018/01/WC500242058.pdf)
- 4) Ulcerøs kolitt; Helsebiblioteket.no. (Publisert 12.09.2017). Tilgjengelig fra <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/alle-brosjyrer/ulceros-kolitt>
- 5) Ulcerøs kolitt (T12.6.1). Norsk legemiddelhåndbok. (Oppdatert 01.12.2017). Tilgjengelig fra <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/søker/+%2BUlcer%C3%B8s+%2BKolitt/17377>
- 6) Ulcerøs kolitt. Norsk helseinformatikk. (Oppdatert 22.02.2017). Tilgjengelig fra <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/inflammatorisk-tarmsykdom/ulceros-kolitt/>
- 7) Singh S, et al. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47(2): 162-175. Tilgjengelig fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29205406>
- 8) Bonovas S, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47(4): 454-465. Tilgjengelig fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29205421>
- 9) Kokkinidis DG, et al. Emerging treatments for ulcerative colitis: a systematic review. *Scand J Gastroenterol.* 2017; 52(9): 923-931. Tilgjengelig fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28503977>

Dato for første publisering                      15.02.2018  
Siste oppdatering                                    15.02.2018

#### Om metodevarslingsfunksjonen

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. Statens legemiddelverk har ansvar for informasjonen gitt i metodevarsler om legemidler. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).