

Införande- och uppföljningsprotokoll för nationellt  
ordnat införande av läkemedel

---

## JAK-hämmarna Olumiant (baricitinib) och Xeljanz (tofacitinib) vid reumatoid artrit (RA)

Detta dokument syftar till att vara ett stöd och samlat  
kunskapsunderlag till landstingen vid introduktion av nya läkemedel.

Protokollet kan komma att uppdateras efter hand som information blir  
tillgänglig.

## Innehållsförteckning

Införande- och uppföljningsprotokoll för nationellt ordnat införande av läkemedel .....	1
1. Sammanfattning och rekommendation .....	4
2. Motivering till behov av nationellt införande- och uppföljningsprotokoll .....	5
3. Översikt om läkemedlen .....	5
3.1. Terapiklass, typ av läkemedel, ATC-kod, verkningsmekanism .....	5
3.2. Praktisk hantering avseende dosering, behandlingstid och administrationsätt .....	6
3.3. Rekvisition- eller receptläkemedel Olumiant och Xeljanz hanteras som receptläkemedel....	7
3.4. Godkännandeprocessur .....	7
3.5. Intressenter/berörda parter .....	7
4. Bedömning av läkemedlets plats i terapin .....	7
4.1. Befintlig terapi och läkemedel i pipeline .....	7
4.2. Kliniska experters medicinska bedömning av platsen i terapin för Olumiant och Xeljanz .....	8
4.2.1. Beskrivning av patienter aktuella för behandling .....	8
4.3. Nationella och internationella dokument .....	9
5. Dokumentation & regulatoriska krav .....	10
5.1. Tidig bedömningsrapport via Horizon scanning .....	10
5.2. Produktresumé, EPAR .....	10
5.3. Vetenskapligt underlag med avseende på effekt och säkerhet .....	10
5.4. EMA:s godkännandevillkor och uppföljningskrav. ....	10
5.5. Sammanställning av publicerat vetenskapligt underlag (brytdatum februari 2017) .....	10
6. Kostnadsaspekter .....	13
6.1. Pris per förpackning och behandling .....	13
6.2. Hälsoekonomi .....	13
7. Uppföljningsplan för introduktionen av Olumiant och Xeljanz vid reumatoid artrit .....	14
7.1. Målsättning med uppföljningen på nationell nivå .....	14
7.2. Datakällor för uppföljningen av Olumiant och Xeljanz .....	14
7.3. Inrapportering av data .....	15
8. Tidplan för nationellt ordnat införande .....	15
8.1. Tidpunkter för revision av protokollet .....	15
8.1.1. Tidplan för uppföljningen av introduktionen av Olumiant och Xeljanz .....	15
8.2. Tidpunkt för start av införande .....	15

8.3.	Slutpunkt för det ordnade införandet.....	15
9.	Kommunikationsplan .....	15
9.1.	Mottagare och tidpunkt för kommunikation av färdigt protokoll .....	15
9.2.	Kommunikation av uppföljningsresultaten, mottagare och kanal.....	15
10.	Beskrivning av bakgrund och hur protokollet tagits fram.....	15
	Referenser .....	17

## 1. Sammanfattning och rekommendation

### 1.1. Bakgrund

I den nationella samverkansmodellen för läkemedel har beslut fattats om nationellt ordnat införande på samverkansnivå 1 för JAK-hämmare vid reumatoid artrit (RA). Detta innebär att ett införande- och uppföljningsprotokoll tas fram. Protokollet är ett samlat kunskapsunderlag som utgör vägledning för hur läkemedlet skall introduceras och följas upp. Denna version av införande- och uppföljningsprotokollet innefattar Olumiant (baricitinib) och Xeljanz (tofacitinib).

### 1.2. Sammanfattning av införande- och uppföljningsprotokoll

#### Plats i terapin (4)

Olumiant (baricitinib) och Xeljanz (tofacitinib) används för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter när sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARDs) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar. De kan användas i kombination med metotrexat eller som monoterapi. Med tanke på den mer omfattande tillgängliga erfarenheten av behandling med TNF-hämmare, abatacept och tocilizumab vid RA bedömer de kliniska experterna att JAK-hämmare i dagens läge framför allt är ett behandlingsalternativ för patienter med tidigare otillräcklig effekt av eller intolerans för ett eller flera biologiska läkemedel.

#### Kostnadsaspekter (6)

TLV bedömer att den årliga behandlingkostnaden per patient för Olumiant respektive Xeljanz är jämförbar med Benepalis (etanercept) årliga behandlingkostnad vid måttlig till svår aktiv reumatoid artrit. TLV har i sin analys emellertid inte tagit hänsyn till att landstingen ingått avtal om prisreduktion för flera TNF-hämmare. Avtalet gällande Benepali innebär att landstingen får en återbäring på 40% av kostnaden för Benepali. Inget avtal om prisreduktion finns för Olumiant eller Xeljanz.

#### Uppföljning (7)

Med hjälp av Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SRQ) och Socialstyrelsens läkemedelsregister och patientregister följs JAK-hämmarna med målsättning att:

- Kartlägga regionala skillnader/likheter i landet avseende läkemedlets användning och patienternas ålder, kön, bostadsort, utbildnings- och inkomstnivå.
- Följa följsamhet till rekommendationerna i införande- och uppföljningsprotokollet.
- Visa värdet av behandlingen i klinisk vardag.

### 1.3. NT-rådets rekommendation

NT-rådet publicerade en [rekommendation](#) för Olumiant och Xeljanz 2017-05-09. NT-rådet rekommenderar landstingen:

- att i valet mellan Olumiant, Xeljanz och TNF-hämmare, i första hand använda det mest kostnadseffektiva alternativet vid behandling av vuxna patienter med måttlig till svår reumatoid artrit när ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARDs) inte haft tillräcklig effekt eller givit biverkningar.
- att följa upp behandlingen i Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SRQ).

## 2. Motivering till behov av nationellt införande- och uppföljningsprotokoll

JAK-hämmarna (JAnusKinas) innebär ett nytt angreppssätt vid RA och ges peroralt. Tillgängliga biologiska läkemedel vid RA ges subkutant eller intravenöst. Alla patienter får inte effekt av befintlig terapi vid behandling av reumatoid artrit (RA) eller upplever icke-tolererbara biverkningar. Av dem som påbörjar behandling med TNF-hämmare avslutar cirka 30 % behandlingen inom ett år, framför allt till följd av bristande effekt (50 %) eller biverkningar (35 %). (2)

För att på ett strukturerat sätt introducera nya läkemedel och få samlad erfarenhet av hur dessa läkemedel används i klinisk vardag, samt för att ge patienter i Sverige samma förutsättningar har NT-rådet beslutat att ta fram ett införande- och uppföljningsprotokoll för JAK-hämmare.

## 3. Översikt om läkemedlen

### 3.1. Terapiklass, typ av läkemedel, ATC-kod, verkningsmekanism

Baricitinib och tofacitinib är proteinkinashämmare. Dessa substanser är selektiva hämmare av januskinaser (JAK). JAK är enzymer som omvandlar intracellulära signaler från cellytereceptorer hos ett antal cytokiner och tillväxtfaktorer som medverkar vid hematopoes, inflammation och immunfunktion. JAK aktiverar och fosforylerar signalomvandlare och transkriptionsaktivatörer (STAT), vilka aktiverar genuttrycket i cellen.

Baricitinib hämmar partiellt den enzymatiska aktiviteten hos JAK1 och JAK2 och minskar därmed fosforylering och aktivering av STAT.

Tofacitinib hämmar främst signalering från heterodimera cytokinreceptorer som associerar med JAK3 och/eller JAK1, med funktionell selektivitet och i mindre omfattning cytokinreceptorer som signalerar via par av JAK2.

Substans	Läkemedelsnamn	Verkningsmekanism	ATC-kod
baricitinib	Olumiant	baricitinib är en selektiv och reversibel hämmare av JAK1 och JAK2.	L04AA37
tofacitinib	Xeljanz	tofacitinib är en selektiv hämmare av JAK1, JAK2, JAK3 och i mindre omfattning av tyrosinkinasa 2 (TyK2)	L04AA29

Eliminering av baricitinib sker huvudsakligen via njurarna. Cirka 75 % av den administrerade dosen elimineras i urinen, medan cirka 20 % av dosen elimineras i feces.

Eliminering av tofacitinib sker till cirka 70 % genom metabolisering i levern och 30 % genom utsöndring via njurarna av moderssubstansen. Metabolismen av tofacitinib sker främst via CYP3A4 med ett mindre bidrag från CYP2C19. Exponeringen för tofacitinib påverkas om det ges samtidigt med läkemedel som hämmar eller inducerar CYP3A4.

Regulatoriska myndigheter har godkänt indikationer enligt nedan.

Substans	Indikation
baricitinib	behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). Olumiant kan användas som monoterapi eller i kombination med metotrexat.
tofacitinib	behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit i kombination med metotrexat hos vuxna patienter med otillräcklig respons på eller biverkan av ett eller flera sjukdomsmodifierade antireumatika (DMARDs). Xeljanz kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller om fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Aktuella ICD 10-koder

M05 Seropositiv reumatoid artrit

M06 Seronegativ reumatoid artrit

### 3.2. Praktisk hantering avseende dosering, behandlingstid och administrationssätt (sammanfattning från produktresumén)

Substans	Dosering
baricitinib	Olumiant är ett peroralt läkemedel. <ul style="list-style-type: none"> <li>Den rekommenderade dosen är <b>4 mg en gång dagligen</b>. En dos om 2 mg en gång dagligen är lämpligt för patienter <math>\geq 75</math> år och kan vara lämpligt för patienter med kroniska eller recidiverande infektioner i anamnesen.</li> <li>Den rekommenderade dosen är 2 mg en gång dagligen till patienter med kreatininclearance mellan 30 och 60 ml/min. Olumiant rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance <math>&lt; 30</math> ml/min.</li> <li>Ingen dosjustering behövs till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Olumiant rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.</li> </ul>
tofacitinib	Xeljanz är ett peroralt läkemedel. <ul style="list-style-type: none"> <li>Den rekommenderade dosen är <b>5 mg 2 gånger dagligen</b>. Ingen dosjustering krävs för patienter i åldern 65 år och äldre. Det finns endast begränsade data om patienter i åldern 75 år och äldre.</li> <li>Ingen dosjustering krävs för patienter med kreatininclearance 30–80 ml/min. Dosen ska sänkas till 5 mg en gång dagligen till patienter med kreatininclearance <math>&lt; 30</math> ml/min.</li> <li>Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Dosen ska sänkas till 5 mg en gång dagligen till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Xeljanz ska inte ges till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.</li> </ul>

### 3.3. Rekvisition- eller receptläkemedel

Olumiant och Xeljanz hanteras som receptläkemedel.

### 3.4. Godkännandeprocédur

Central godkännandeprocédur

Substans	Utlåtande EMA/CHMP (Positive Opinion) för aktuell indikation	Marknadsföringsgodkännande
baricitinib	2016-12-15	2017-02-13
tofacitinib	2017-01-26	2017-03-22

### 3.5. Intressenter/berörda parter

Intressenter/berörda parter	
Specialistförening	Svensk Reumatologisk Förening
Kvalitetsregister	Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SRQ)
Patientförening	Reumatikerförbundet
Marknadsförande företag	Lilly – Olumiant (baricitinib) Pfizer – Xeljanz (tofacitinib)

## 4. Bedömning av läkemedlets plats i terapin

### 4.1. Befintlig terapi och läkemedel i pipeline

#### Nomenklatur för anti-reumatiska läkemedel

DMARDs: DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)

bDMARDs: läkemedel som framställts i biologiska system

boDMARDs: biologiska originalläkemedel

bsDMARDs: biosimilärer

sDMARDs: syntetiska

csDMARDs: konventionella syntetiska

tsDMARDs: målinriktade syntetiska

*JAK-hämmarna tillhör tsDMARDs (liksom övriga specifika enzymhämmare).*

#### Befintlig terapi

Svensk reumatologisk förening betonar att behandlingen bör styras utifrån sjukdomsaktivitet. Vid låg och medelhög aktivitet är primär behandling metotrexat. Lågdos kortikosteroid som tillägg. Alternativ till metotrexat vid lågaktiv sjukdom är klorokinpreparat eller sulfasalazin.

Vid otillräcklig effekt eller vid hög sjukdomsaktivitet rekommenderas tillägg av biologiska läkemedel. TNF-hämmare (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab eller infliximab) utgör ofta förstahandsval. Om patienten har få ogynnsamma prognostiska faktorer kan metotrexat-behandling istället kombineras med andra konventionella sDMARDs vanligen sulfasalazin och hydroxyklorokin. Vid otillräcklig effekt av behandling med TNF-

hämmare kan man överväga behandling med abatacept, rituximab eller tocilizumab. Byte till en andra TNF-hämmare är ett alternativ.

#### I pipeline

1. Peficitinib - hämmar JAK1 och JAK3
2. Filgotonib - hämmar JAK1
3. Upadacitinib - hämmar JAK1
4. Sarilumab, olokizumab och sirukumab - hämmar IL-6-receptorn
5. Brodalumab, ixekizumab och sekukinumab - hämmar IL-17
6. CF101 är en oral småmolekylär selektiv A3-adenosinreceptoragonist

#### 4.2. Kliniska experters medicinska bedömning av platsen i terapin för Olumiant och Xeljanz

*Bedömningen är gjord av Carl Turesson, professor, Verksamhetsområde reumatologi, Skånes universitetssjukhus; Martina Frodlund, specialistläkare, Reumatologiska kliniken, Region Östergötland; Maria Bokarewa, Professor, Department of Rheumatology and Inflammation Research, Sahlgrenska universitetssjukhuset Göteborg och Per-Johan Jakobsson, professor, specialistläkare, Reumatologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset.*

##### 4.2.1. Beskrivning av patienter aktuella för behandling

JAK-hämmare ska i första hand användas som andra linjens behandling till patienter med otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot sjukdomsmodifierande läkemedel (csDMARDs, sDMARD, bDMARDs), i de flesta fall metotrexat. JAK-hämmarna innebär ny verkningsmekanism som är i peroral beredning med likvärdig effekt som tillgängliga biologiska läkemedel som ges subkutant eller intravenöst. De utgör ett nytt behandlingsalternativ för terapirefraktära eller intoleranta patienter.

JAK-hämmare avses för användning som mono- och kombinationsbehandling; tilläggsbehandling vid DMARD-behandling (csDMARDs, sDMARD) som tolererats och gett viss, men otillräcklig effekt. I övrigt monoterapi.

Med tanke på den mer omfattande tillgängliga erfarenheten av behandling med TNF-hämmare, abatacept och tocilizumab vid RA rekommenderas JAK-hämmare i dagens läge framför allt som ett behandlingsalternativ för patienter med tidigare otillräcklig effekt av eller intolerans för ett eller flera biologiska läkemedel.

##### 4.2.2. Patienter där det i dagsläget är tveksamt att använda läkemedlet trots indikation (avgränsning utöver kontraindikationer enligt SPC)

Risker och nytta med behandling med JAK-hämmare ska övervägas noga innan behandling sätts in till:

- Infektionskänsliga patienter.
- Aktiv opportunistisk infektion (t ex TBC-infektion), aktiv virusinfektion (herpesinfektion, ej klart med hepatiter)

Biverkningar som begränsar användningen; infektionsrisk, ökning av virusinfektioner (Herpes zoster) risk för anemi, hyperlipidemi och neutropeni.

Det finns behov av långtidsuppföljning avseende risk för allvarliga infektioner och malignitet.



Tillgängliga långtidsdata är i nuläget mer omfattande för Xeljanz (tofacitinib) än för Olumiant (baricitinib).

#### **Observandum**

Virusreakivering, bland annat reaktivering av herpesvirus (t.ex. herpes zoster) har rapporterats i kliniska studier med både baricitinib och tofacitinib. Om en patient får herpes zoster ska behandlingen med baricitinib respektive tofacitinib sättas ut tillfälligt tills sjukdomsepisoden klingat av.

#### **4.2.3. Bedömning av behov av förändringar i vårdorganisationen**

Kan hanteras inom befintlig verksamhet.

#### **4.2.4. Bedömning av antal individer aktuella för behandling i Sverige**

Antal patienter som är aktuella för behandling med JAK-hämmare är till en början ca 300-500.

Antalet patienter som är aktuella för behandling på längre sikt är mer svårbedömt, då detta påverkas av hur JAK-hämmarna fungerar i klinisk praxis, samt av prisbilden för dessa och för biologiska läkemedel i framtiden.

Ca 15 000 patienter med RA behandlas idag med biologiska läkemedel. Bland dessa finns en andel med behov av en effektivare eller mer lätthanterlig behandling. Därutöver finns patienter som idag inte får biologisk behandling men är kandidater för peroral behandling på samma effektnivå. En grov uppskattning är att det rör sig om 3 000 prevalenta patienter som skulle kunna bli aktuella för sådan behandling.

### **4.3. Nationella och internationella dokument**

Svensk Reumatologisk Förening; Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit  
<http://svenskeumatologi.se/grupper/arbetsgrupper/riktlinjer-for-lakemedelsbehandling-vid-ra/>

Socialstyrelsen; Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar.; 2012.  
<http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerforrorelseorganenssjukdomar>

European League against Rheumatism (EULAR); recommendations for the management of rheumatoid arthritis (RA) with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs (sDMARDs and bDMARDs, respectively)  
[http://www.eular.org/recommendations\\_management.cfm](http://www.eular.org/recommendations_management.cfm)

American College of Rheumatology; Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis  
<http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf>

## 5. Dokumentation & regulatoriska krav

### 5.1. Tidig bedömningsrapport via Horizon scanning

Tidig bedömningsrapport för baricitinib levererades till landsting, NT-rådet och TLV 2016-09-27.

### 5.2. Produktresumé, EPAR

Läkemedel	Produktresumé, EPAR
baricitinib (Olumiant)	<a href="#">Produktresumé</a>
tofacitinib (Xeljanz)	<a href="#">Produktresumé</a>

### 5.3. Vetenskapligt underlag med avseende på effekt och säkerhet

Läkemedel	EPAR European assessment report
baricitinib (Olumiant)	<a href="#">Assessment report</a>
tofacitinib (Xeljanz)	<a href="#">Assessment report</a>

För klinisk effekt av baricitinib se punkt 2.4 under Assessment report

För säkerhet av baricitinib se punkt 2.5 under Assessment report.

För klinisk effekt av tofacitinib se punkt 2.5 under Assessment report

För säkerhet av tofacitinib se punkt 2.6 under Assessment report

### 5.4. EMA:s godkännandevillkor och uppföljningskrav.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva Olumiant respektive Xeljanz är försedda med utbildningsmaterial. Programmets viktigaste syften är att göra förskrivare medvetna om de risker som är förknippade med användningen av läkemedlen.

Riskhanteringsplanerna för Olumiant och Xeljanz innefattar icke interventionella säkerhetsstudier (PASS).

### 5.5. Sammanställning av publicerat vetenskapligt underlag (brytdatum februari 2017)

#### **Baricitinib**

Effekt och säkerhet för baricitinib har utvärderats i fyra randomiserade, dubbelblinda fas III-studier hos patienter med måttlig till svår aktiv RA som klassificerats enligt 2010 års ACR/EULAR-kriterier.

#### **Primärt effektmått**

I samtliga fas 3-studier var primärt effektmått andelen patienter som uppnådde en 20-procentig förbättring av RA-sjukdomsaktiviteten, mätt enligt American College of Rheumatology (ACR20) efter tolv veckors behandling (24 veckor i RA-BEGIN). Detta mått tar hänsyn till såväl antal svullna och ömma leder, smärtintensitet och inflammationsparametrar.

	RA-BEGIN			RA-BEAM			RA-BUILD			RA-BEACON		
<b>Målgrupp</b>	Måttlig-svår aktiv RA <sup>1</sup> med ingen eller begränsad tidigare användning av MTX.			Måttlig-svår aktiv RA <sup>1</sup> med otillräckligt svar på MTX och ej erhållit bDMARD.			Måttlig-svår aktiv RA <sup>1</sup> med otillräckligt svar på/intolerans mot minst 1 cDMARD och ej erhållit bDMARD.			Måttlig-svår aktiv RA <sup>1</sup> med otillräckligt svar på/intolerans mot TNF-inh trots pågående behandling med cDMARD.		
<b>Antal patienter</b>	584			1305			684			527		
<b>Behandlingsgrupper</b>	BAR 4mg; BAR 4mg + MTX; MTX			BAR 4 mg; adalimumab 40mg; placebo			BAR 4mg; BAR 2mg; placebo			BAR 4 mg; BAR 2 mg; placebo		
<b>Bakgrundsbehandling</b>	-			MTX			cDMARD			cDMARD		
<b>Primär utfallsvariabel</b>	ACR20 v. 24 (%)			ACR20 v. 12 (%)			ACR20 v. 12 (%)			ACR20 v. 12 (%)		
	BAR	BAR+ MTX	MTX	BAR	ADA	PBO	BAR 4mg	BAR 2mg	PBO	BAR 4mg	BAR 2mg	PBO
<b>Resultat primär utfallsvariabel</b>	77 **	78 ***	62	70 ***	61 ***	40	62 ***	66 ***	39	55 ***	49 ***	27

<sup>1</sup> Definieras som  $\geq 6/66$  svullna leder och  $\geq 6/68$  ömmande leder samt CRP  $\geq 1$  ggr övre normalvärdet. ACR - American College of Rheumatology; ADA - adalimumab; BAR - baricitinib; bDMARD - biologic disease-modifying antirheumatic drugs; cDMARD - conventional disease-modifying antirheumatic drugs; MTX - metotrexat; RA - reumatoid artrit. \*P $\leq 0,05$ , \*\*P $\leq 0,01$ , \*\*\*P $\leq 0,001$

Alla patienter som fullföljde studierna kunde sedan rekryteras till en förlängningsstudie (upp till 4 års fortsatt behandling).

### Sammanfattning

Samtliga fas 3-studier uppnådde det primära utfallsmålet. Sammanfattningsvis visar studierna att baricitinib har en kliniskt relevant effekt på sjukdomsaktivitet och funktionsnivå (HAQ-DI) vid RA. Baricitinib var överlägsen i jämförelse med metotrexat i första linjens behandling hos naiva patienter med måttlig till svår reumatoid artrit och i många aspekter bättre än adalimumab hos patienter med otillräckligt svar på metotrexat. Baricitinib visade effekt hos patienter med otillräckligt svar på multipla bDMARDs. I den uppföljande studien visades på bibehållen effekt upp till 4 år. Responsen på dosen 4 mg var mer robust jämfört med 2 mg.

Den kliniska relevansen av det primära effektmåttet ACR20 stöds av andra endpoints till exempel förebyggande av strukturskada av röntgen, förbättring av fysisk funktion, (HAQ-DI), trötthet, morgonstelhet och många livskvalitets (QOL; quality of life) skalor.

Vanligaste biverkningarna med baricitinib är ökade kolesterolnivåer, ÖLI och illamående. Effekten av de förhöjda lipidvärdena på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet har inte fastställts. Baricitinib ökar även risken för leverfunktionspåverkan samt herpes zoster. Rekommendation att överväga vaccination mot herpes zoster har inkluderats i produktresumén.

### Tofacitinib

Effekt och säkerhet för Xeljanz har utvärderats i sex randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda fas III-studier hos patienter med aktiv RA klassificerat enligt ACR-kriterier. Studierna täcker 1:a, 2:a och 3:e linjens behandling.

#### Primärt effektmått:

ACR70 var primär utfallsvariabel i ORAL Start. ACR20 var primär utfallsvariabel i övriga studier. Ytterligare primära effektmått var sjukdomsaktivitet mätt med DAS28-4(ESR)-respons, förbättring av fysisk funktion mätt med HAQ-DI, radiografisk respons för bedömning av progression av strukturella ledsador mätt med mTSS. *Endast resultatet för ACR visas i tabellen nedan.*

	Studie I ORAL SOLO	Studie II ORAL Sync	Studie III ORAL Standard	Studie IV ORAL Scan	Studie V ORAL Step	Studie VI ORAL Start
Målgrupp	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naiva
Antal patienter	610	792	717	797	399	956
Behandlingsgrupper	TOF 5mg x2 TOF 10mg x2 Placebo	TOF 5mg x2 TOF 10mg x2 Placebo	TOF 5mg x2 + MTX; TOF 10mg x2 + MTX; ADA 40 mg varannan vecka + MTX; placebo	TOF 5mg x2 + MTX; TOF 10mg x2 + MTX; Placebo + MTX	TOF 5mg x2 + MTX; TOF 10mg x2 + MTX; Placebo + MTX	TOF 5mg x2; TOF 10mg x2; MTX
Tid för obligatorisk placebo-rescue till tofacitinib 5 mg eller 10 mg 2 gånger dagligen	Månad 3	Månad 6 Placebo patienter <20% förbättring i svullna och ömma leder switchades till TOF vid månad 3	Månad 6 Placebo patienter <20% förbättring i svullna och ömma leder switchades till TOF vid månad 3	Månad 6 Placebo patienter <20% förbättring i svullna och ömma leder switchades till TOF vid månad 3	Månad 3	-
Bakgrundsbehandling	Ingen	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Ingen
Resultat primär utfallsvariabel	<b>ACR 20</b> TOF 5mg = 60 ***; TOF 10mg = 65 ***; Placebo =26	<b>ACR 20</b> TOF 5mg = 56 ***; TOF 10mg = 63 ***; Placebo = 27	<b>ACR 20</b> TOF 5mg + MTX = 59 ***; TOF 10mg + MTX = 57 ***; ADA + MTX = 56 ***; Placebo 26	<b>ACR 20</b> TOF 5mg + MTX = 52 ***; TOF 10 mg + MTX = 62 ***; Placebo + MTX = 25	<b>ACR 20</b> TOF 5mg + MTX = 41 *; TOF 10mg + MTX = 48 ***; Placebo + MTX = 24	<b>ACR 70</b> TOF 5mg = 25 ***; TOF 10mg = 37 ***; MTX = 12

mTSS : modified Total Sharp Score; DMARD: disease-modifying antireumatic drug; IR: inadequate response; csDMARD: conventional synthetic DMARD; TNFi: tumor necrosis factor inhibitor;

\*p<0.05 vs placebo; \*\*p<0.001 vs placebo; \*\*\*p<0.0001 vs placebo

## Sammanfattning

I samtliga studier uppvisade tofacitinib en signifikant bättre effekt än kontrollerna (placebo eller metotrexat) vad gäller ACR20, ACR70 (ORAL START), både som monoterapi eller i kombination med metotrexat. Tofacitinib 5 mg 2 gånger dagligen som monoterapi eller i kombination med metotrexat visade en klinisk relevant effekt på effektmåttet symtom och fysisk funktion i alla studier. Oral Scan och Oral Start visade även klinisk relevant effekt på måttet strukturbevarande effekt. Resultat från 2-årsstudier samt långtidsstudier på upp till 84 månader visar en bibehållen effekt med tofacitinib.

De oftast rapporterade biverkningarna med tofacitinib var huvudvärk, övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, diarré, illamående och hypertoni. Även förhöjda kolesterolvärden har observerats och når sin topp efter 6-8 veckor. I produktresumén rekommenderas att lipider kontrolleras efter 8 veckor. Vid uppföljning av MACE (major adverse cardiovascular event) ses ingen förhöjd incidens vid tofacitinib-behandling. Den totala risken för MACE är låg.

## 6. Kostnadsaspekter

### 6.1. Pris per förpackning och behandling

Läkemedel	Substans	Förp. storlek	Pris/förpackning, AUP* (SEK)
Olumiant 2 mg & 4 mg	baricitinib	28 st	2 mg respektive 4 mg 8 572,36
		98 st	2 mg respektive 4 mg 29 887,62
Xeljanz 5 mg	tofacitinib	56 st	5 mg 8 539,79

Årskostnaden per patient för behandling med Olumiant respektive Xeljanz är cirka 111 300 kronor.

### 6.2. Hälsoekonomi

TLV har beslutat att Olumiant och Xeljanz från och med 21 april 2017 omfattas av högkostnadsskyddet med begränsad subvention för behandling med måttlig till svår reumatoid artrit hos vuxna med otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARDs).

[TLVs beslut för Olumiant](#)

[TLVs beslut för Xeljanz](#)

TLV bedömer i sina utredningar att Olumiant och Xeljanz förefaller uppvisa åtminstone jämförbar effekt med TNF-hämmare. TLV bedömer att den årliga behandlingskosten per patient (till aktuellt listpris) för Olumiant och Xeljanz är jämförbar med Benepalis årliga behandlingskosten (enligt listpris) vid måttlig till svår aktiv reumatoid artrit. TLV har i sin analys emellertid inte tagit hänsyn till att landstingen ingått avtal om prisreduktion för TNF-hämmare. Avtalet gällande Benepali innebär att landstingen får en återbäring på 40% av kostnaden för Benepali. Avtal finns även för Enbrel, men de villkoren är belagda med sekretess på begäran av företaget. Inga avtal är tecknade för Olumiant och Xeljanz.

Årskostnaden för behandling av en patient med Olumiant eller Xeljanz är cirka 111 300 kronor medan årskostnaden för Benepali, efter återbäring enligt avtal mellan landstingen och företaget, är 66 478 kronor.

## 7. Uppföljningsplan för introduktionen av Olumiant och Xeljanz vid reumatoid artrit

Uppföljningen består av två delar, försäljningsstatistik samt uppföljningsrapporter efter en tids användning.

Varje kvartal kommer försäljningsstatistik att redovisas för Olumiant och Xeljanz både nationellt och för varje landsting via en Excel-rapport till landstingens kontaktpersoner. Halvårsvisa uppföljningsrapporter tas fram samt en större rapport som preliminärt beräknas inkludera alla patienter som fått behandling till och med december 2019. Uppföljningen planeras och genomförs tillsammans med Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SRQ). SRQ samråder LäkeMedelsverket kring planering av övrig säkerhetsuppföljning.

### 7.1. Målsättning med uppföljningen på nationell nivå

- Kartlägga regionala skillnader/likheter i landet avseende läkemedlens användning och patienternas ålder, kön, bostadsort, utbildnings- och inkomstnivå.
- Följa följsamhet till rekommendationerna i införande- och uppföljningsprotokollet.
- Visa värdet av behandlingen i klinisk vardag.

### 7.2. Datakällor för uppföljningen av Olumiant och Xeljanz

- LäkeMedelsregistret och patientregistret från Socialstyrelsen
- Statistiska centralbyrån (SCB)
- Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SRQ)

Från läkeMedelsregistret inhämtas vilka patienter som behandlas med läkemedlen, hur lång tid de kvarstår på behandling, tidigare och samtidiga behandlingar med andra receptförskrivna läkemedel mm. Patientregistret ger information om diagnoser och behandlingar som sker inom specialiserad vård.

Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SRQ) är ett kvalitetsregister med mycket hög datatillgänglighet och datakvalitet. Där registreras bland annat läkemedelsanvändning (recept och rekvisition), diagnoser, åtgärder, samsjuklighet, förskrivarinformation, utfall av behandling enligt kriterier inom reumatologin, biverkningar samt, för en del patienter, egenrapporterade data för möjlighet till uppföljning av livskvalitet (EQ5D). Täckningsgraden i registret är redovisad till 80 % vilket bör utgöra en tillräcklig grund för analys av läkemedlen. SRQ har elektronisk direktrapportering av misstänkta biverkningar till LäkeMedelsverket.

LäkeMedelsregistret tillsammans med patientregistret och socioekonomiska data från SCB samt data från SRQ bedöms ge goda möjligheter att följa upp användningen av Olumiant och Xeljanz.

### 7.3. Inrapportering av data

Till Läkemedelsregistret, Patientregistret, Biverkningsregistret och SCB inkommer data enligt gängse rutiner. Till [Svensk Reumatologis Kvalitetsregister](#) rapporterar vårdgivaren enligt de mallar och rutiner som finns för inrapportering till registret.

## 8. Tidplan för nationellt ordnat införande

### 8.1. Tidpunkter för revision av protokollet

Version 1.0 av införande- och uppföljningsprotokollet skickades ut för synpunkter 2017-04-21. Version 2.0 skickades ut 2017-06-04. Protokollet kan komma att uppdateras om NT-rådet ändrar sin rekommendation eller om ekonomiska avtal ingås mellan företagen och landstingen.

#### 8.1.1. Tidplan för uppföljningen av introduktionen av Olumiant och Xeljanz

Samtliga patienter rapporteras in till kvalitetsregistret vid start av behandling. Avstämning från registret sker halvårsvis och en rapport planeras med sista patient in i registren efter cirka två år.

### 8.2. Tidpunkt för start av införande

Införande av aktuellt läkemedel startar när TLV har presenterat sin hälsoekonomiska bedömning och NT-rådet gett en rekommendation.

### 8.3. Slutpunkt för det ordnade införandet

Preliminärt vid årsskiftet 2019/2020.

## 9. Kommunikationsplan

### 9.1. Mottagare och tidpunkt för kommunikation av färdigt protokoll

En remissrunda av protokollet version 1.0 gav landstingen och berörda myndigheter och företag möjligheten att lämna synpunkter på innehållet. Efter att TLV:s hälsoekonomiska bedömning publicerats och NT-rådet gett sin rekommendation om läkemedlen, har protokollet färdigställts. Mottagare av det färdiga protokollet, version 2.0, är [Landstingsrepresentanterna för ordnat införande av nya läkemedel](#). Dessa ska säkerställa implementeringen av protokollet i sina lokala organisationer.

Version 2.0 publiceras även på webbplatsen för [Nationellt ordnat införande av nya läkemedel](#). Protokollet kan komma att uppdateras efter hand som ny information blir tillgänglig.

### 9.2. Kommunikation av uppföljningsresultaten, mottagare och kanal

Uppföljningsresultat förmedlas direkt till landstingsrepresentanterna samt publiceras på Janusinfo.

## 10. Beskrivning av bakgrund och hur protokollet tagits fram

NT-rådet gav uppdraget att göra ett införande- och uppföljningsprotokoll till Livscykefunktionen våren 2016. Livscykefunktionen har inhämtat information om de aktuella läkemedlen från myndigheter, kliniska experter och berörda företag. De kliniska experterna har anlitats i Region

Skåne, Stockholms Läns Landsting, Västra Götalandsregionen och Region Östergötland. De har alla lämnat jävsdeklarationer.

Uppföljningen planeras av en arbetsgrupp vid Hälso- och sjukvårdsförvaltningen i SLL på Livscykelns uppdrag tillsammans med SRQ, i samråd med Läkemedelsverket, TLV och Socialstyrelsen.

Kontaktperson och projektledare för arbetet i Livscykelns funktionen:

Nadia Al-Omar, Region Skåne, [nadia.al-omar@skane.se](mailto:nadia.al-omar@skane.se)

Ansvarig för delprojekt uppföljning:

Kristina Aggefors, Stockholms läns landsting, [kristina.aggefors@sll.se](mailto:kristina.aggefors@sll.se)

Kontaktperson för SKL:

Sofie Alverlind, [sofie.alverlind@skl.se](mailto:sofie.alverlind@skl.se)



## Referenser

1. Eriksson JK, Johansson K, Askling J, Neovius M. Costs for hospital care, drugs and lost work days in incident and prevalent rheumatoid arthritis: how large, and how are they distributed? Ann. Rheum. Dis. 2015;74:648–54.
2. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, m.fl. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. Ann. Rheum. Dis. 2015;74:354–60.

[http://skl.se/download/18.6102f03014b309118f24691c/1423468830785/SKL+Individdata\\_om\\_rekvisitionslkm\\_2014\\_slutrapport.pdf#search='rapport+OtIS'](http://skl.se/download/18.6102f03014b309118f24691c/1423468830785/SKL+Individdata_om_rekvisitionslkm_2014_slutrapport.pdf#search='rapport+OtIS')

<http://webbutik.skl.se/bilder/artiklar/pdf/7585-199-0.pdf#search='rapport+OtIS'>

[http://skl.se/download/18.4b2bd6f9148a6b349f4be8f7/1413363518495/Sammanfattning\\_av\\_slutrapport\\_Ordnat\\_inforande\\_i\\_samverkan\\_03312014.pdf#search='rapport+OtIS'](http://skl.se/download/18.4b2bd6f9148a6b349f4be8f7/1413363518495/Sammanfattning_av_slutrapport_Ordnat_inforande_i_samverkan_03312014.pdf#search='rapport+OtIS')