

Tofacitinib (Xeljanz) vid ulcerös kolit

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2018-03-09

Datum för leverans: 2018-06-04

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Tofacitinib (CP-690,550; Pfizer) är ett per oralt immunosuppressivt preparat som hämmar januskinas (JAK) 1-3 [1-2]. Denna verkningsmekanism medför att tofacitinib hämmar signalöverföringen av flera cytokiner såsom interleukin (IL)-2, 4, 7, 9, 15 och 21 samt typ I- och II-interferon. Tofacitinib påverkar även lymfocytfunktionen och erytropoesen [1]. Tofacitinib är sedan 2017 godkänd för behandling av reumatoid artrit inom EU i dosen 5 mg x 2 [2-3]. Det föreligger data från placebokontrollerade randomiserade fas III studier på vuxna patienter med ulcerös kolit på tofacitinib i doserna 10 mg x 2 under åtta veckor och i doserna 10 mg x 2 samt 5 mg x 2 i en 52 veckors förlängningsstudie [4].

Förväntat godkännande

Sannolikt våren 2018.

Kliniskt behov och patientpopulation

Enligt Socialstyrelsens statistik för diagnoser inom den specialiserade öppenvården har 21 500 personer, 11 400 män och 10 100 kvinnor, diagnosen ulcerös kolit (ICD-10 kod K51) [5]. Antalet personer med ulcerös kolitdiagnos har ökat med ett par hundra personer per år under det senaste decenniet [5]. Slutenvårdstillfällena har dock minskat [5]. Hur stor patientpopulationen som kan bli aktuell för tofacitinib blir beror på vilka patienter man väljer att behandla. I studierna har patienter inkluderats oavsett om de prövat TNF-hämmare eller ej [4]. I kliniska studier på TNF-hämmare på patienter med ulcerös kolit uppnås klinisk remission efter ett år hos maximalt 50 procent. Mellan 8 och 60 procent av patienter som behandlas med infliximab mot inflammatorisk tarmsjukdom utvecklar antikroppar som kan neutralisera effekten [6]. Huruvida tofacitinib kommer att förbehållas patienter som inte svarat på TNF-hämmare eller utvecklat neutraliserande antikroppar mot dessa är inte klart. Som behandlingsalternativ till patienter som inte får tillräcklig effekt med TNF-hämmare finns idag integrin-hämmaren vedolizumab tillgänglig [7]. Om tofacitinib kan komma att användas innan vedolizumab och hur dessa behandlingar står sig mot varandra är inte känt.

Förskrivarkategori

Gastroenterologer.

Rekommenderad behandling idag

Vid måttlig till svår ulcerös kolit, vilket är den patientgrupp som varit aktuell i tofacitinibstudierna, rekommenderas i LäkeMedelsverkets behandlingsrekommendationer från 2012 behandling med perorala eller intravenösa kortikosteroider. Om detta inte är tillräckligt används vanligen TNF-hämmare (infliximab eller adalimumab) och eventuellt ciklosporin [8]. Vid recidiverande kroniskt aktiv ulcerös kolit kan användning av tiopurinpreparat vara aktuellt. Kolektomi kan bli aktuellt vid uteblivet eller otillfredsställande svar [8].

I europeiska riktlinjer vid ulcerös kolit anges TNF-hämmare (infliximab, adalimumab, golimumab) som andra linjens behandling vid otillräcklig effekt med 5-ASA, sulfasalazin, azatioprin eller 6-merkaptopurin eventuellt i kombination med såväl lokala som systemiska kortikosteroider [9]. Som alternativ till TNF-hämmare anges vedolizumab i de europeiska riktlinjerna [9].

Klinisk effekt

Det föreligger data från två dubbelblinda randomiserade åttaveckors fas III-multicenterstudier (OCTAVE Induction 1 och 2) och en placebokontrollerad förlängningsstudie (OCTAVE Sustain) på den subgruppen av patienter som svarat på behandlingen i OCTAVE Induction 1 och OCTAVE Induction 2 [4]. Sjukdomsaktiviteten redovisas med ”Total Mayo score”. Mayo score är en vanligt använd, validerad skala som graderar kliniska symtom och fynd med 0–3 poäng för blödning, 0–3 poäng för avföringsfrekvens, 0–3 poäng baserat på endoskopisk skattning och 0–3 poäng för sjukdomsbedömning enligt läkaren [10]. Noll poäng räknas som inaktiv sjukdom och tolv poäng betecknar svår sjukdom [11]. I studierna fick patienterna ha samtidig behandling med aminosalicylater och glukokortikoider (max 25 mg prednisolonekvivalent) [4].

I OCTAVE Induction 1 (n=598) och OCTAVE Induction 2 (n=541) utgjordes populationen med ulcerös kolit av vuxna patienter med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (total Mayo score 6–12) trots tidigare behandling med eller oacceptabla biverkningar av konventionell terapi (glukokortikoider, azatioprin, merkaptopurin) eller TNF-hämmare [4]. Omkring hälften av deltagarna hade behandlats med TNF-hämmare tidigare. Patienterna randomiserades till antingen tofacitinib (10 mg x2) eller placebo i åtta veckor [4].

Det primära effektmåttet var andelen patienter i remission vid åtta veckor. Remission definierades som en total Mayo score ≤ 2 , utan individuell subpoäng överstigande 1 och en subpoäng för rektal blödning på 0. I OCTAVE Induction 1 uppnåddes remission hos 18,5 procent i tofacitinibgruppen och 8,2 procent i placebogruppen, en skillnad på 10,3 procentenheter (95% KI 4,3–16,3) ($p=0,007$) [4]. I OCTAVE Induction 2 uppnåddes remission hos 16,6 procent i tofacitinibgruppen och 3,6 procent i placebogruppen, en skillnad på 13,0 procentenheter (95% KI 8,1–17,9) ($p<0,001$). Den placebojusterade minskningen av total Mayo-score efter åtta veckor var -1,9 (95 % KI: -2,5 till -1,4) ($p<0,001$) i OCTAVE Induction 1 respektive -1,6 (95% KI: -2,2 till -1,0) ($p<0,001$) i OCTAVE Induction 2 [4].

Jämfört med placebo hade tofacitinibgrupperna bättre resultat för samtliga sekundära utfallsmått (klinisk respons, endoskopisk remission, klinisk remission, symptomatisk remission, ”deep” remission efter åtta veckor, partiell Mayo-score och förändring från baslinjen

över tid, förändring från baslinje i total Mayo-score efter åtta veckor) inklusive läkning av mucosa [4].

Vid granskning av subgruppsanalyser kan noteras att patienterna som sviktat på TNF-hämmare hade ett sämre behandlingssvar på både placebo och tofacitinib under åtta veckor, men att skillnaden i effekt mellan tofacitinib och placebo var i samma storleksordning som för patienter som inte prövat TNF-hämmare (cirka 10 procentenheter fler uppnådde remission med tofacitinib jämfört med placebo) (se tabell 2) [12]. Effekten av tofacitinib bland patienter som inte tidigare hade prövat TNF-hämmare var i OCTAVE Induction-studierna på samma nivå som man sett i studier på effekten av infliximab och adalimumab vid ulcerös kolit [13].

I OCTAVE Sustain-studien inkluderades de 593 patienter som slutfört OCTAVE Induction 1 eller 2 och svarat kliniskt (minst 3 poängs minskning i total Mayo score motsvarande minst 30 procent samt minst en subpoängs minskning av rektal blödning eller en absolut subpoäng för rektal blödning på 0 eller 1), totalt cirka 52 procent av ursprungspopulationen [4, 14]. Jämfört med placebo nådde 23,2 procentenheter fler remission efter 52 veckors behandling med tofacitinib 5 mg x 2 respektive 29,5 procentenheter fler med tofacitinib 10 mg x 2 ($p < 0,001$) (se tabell 1) [4]. Tofacitinib gav bättre resultat för samtliga sekundära utfallsmått (se ett urval i tabell 1) [4]. Studieavbrott på grund av otillräcklig effekt inom 52 veckor registrerades i högre utsträckning i placebogruppen jämfört med gruppen som behandlades med tofacitinib 5 respektive 10 mg x 2 (se tabell 3) [12]. I data som ännu bara finns i abstraktform anges en skillnad på 25 procentenheter (95%KI 13,5–37,1) i remission mellan placebo och tofacitinib efter 52 veckor hos patienter som inte svarat på TNF-hämmare [15]. Hos patienter med tidigare positivt svar på TNF-hämmare var motsvarande skillnad 33 procentenheter (95%KI 22,0–44,4) [15]. Ett observandum är att inklusionskriterierna för OCTAVE Sustain-studien var sådana att enbart patienter med positivt behandlingssvar inkluderades [4, 14]. Enrichment-designen gör att man riskerar att överskatta långtidseffekterna med tofacitinib eftersom 69 procent av patienterna i placebo-gruppen och cirka 42 procent i tofacitinib-gruppen från OCTAVE Induction 1 och 2 redan exkluderats [4, 14, 16–17]. Denna studiedesign gör att det inte är möjligt att uppskatta om en längre behandlingstid än åtta veckor kan resultera i att fler patienter går i remission.

Livskvalitet mättes i studierna med Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), ett validerat frågeformulär för patienter med IBD där tarmsymptom, systemiska symptom, social och emotionell funktion skattas (högre poäng indikerar bättre livskvalitet och IBDQ $> 17,0$ indikerar remission) [18]. I OCTAVE Induction 1 och 2 sågs högre IBDQ i tofacitinibgruppen än i placebogruppen [4]. Efter åtta veckor var skillnaden i IBDQ mellan grupperna 17,0 procentenheter (95%KI 8,1–26,0) i OCTAVE Induction 1 respektive 22,5 procentenheter (95%KI 14,0–30,9) i OCTAVE Induction 2 [4]. Jämfört med placebo fann man i OCTAVE Sustain IBDQ indikerande remission vid 52 veckor hos 23,7 procentenheter fler i tofacitinib 5 mg (95%KI 15,4–32,1) och hos 33,6 procentenheter fler i tofacitinib 10 mg (95%KI 25,0–42,1) [4].

Kliniska observanda

Liksom vid reumatoid artrit var de vanligaste allvarliga biverkningarna för tofacitinib vid ulcerös kolit infektioner och frekvensen låg på samma nivå [2, 4]. Den procentuella andelen allvarliga biverkningar (serious adverse events, SAE) skiljde sig inte mellan placebo och tofacitinibgrupperna vare sig inom OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2 och eller OCTAVE Sustain se tabell 3 [4, 12]. Det framgår inte entydigt vilka biverkningar som klassificerades som SAE. I OCTAVE Induction 1 avled en patient som behandlats med

tofacitinib (10 mg x2) efter att ha drabbats av aortadissektion [4]. Enligt data som enbart finns presenterat i abstraktform rapporterades två dödsfall i långtidsuppföljningen på 1156 patienter som fått minst en dos tofacitinib (5 mg eller 10 mg) inom 28 dagar från senaste dosen av tofacitinib [19].

Tarmperforation drabbade en patient som fick 10 mg tofacitinib i OCTAVE Induction 1 och en patient i placebogrupperna i OCTAVE Induction 2 [4]. Hudcancer av icke—melanomtyp har beskrivits som en mindre vanlig biverkan (frekvens $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) vid användning av tofacitinib mot reumatoid artrit [2]. I OCTAVE Induction 1 och 2 drabbades fem patienter som erhöll tofacitinib och en som fick placebo av detta. Kardiovaskulära händelser drabbade fem patienter som fick tofacitinib men ingen som fick placebo [12]. I en långtidsuppföljning på upp till tre år som publicerats i ett abstrakt rapporterades nio maligniteter (exklusive hudcancer - non melanoma) (1,2%) för de behandlade med tofacitinib 10 mg men inga för tofacitinib 5 mg [20].

I tabell 3 redovisas biverkningar samt andelen som avbröt behandling på grund av otillfredsställande effekt. I OCTAVE Induction 1 och OCTAVE Induction 2 skiljde sig biverkningsfrekvensen markant åt i placebogrupperna men inte i tofacitinibgrupperna (se tabell 3) [12]. Andelen som avbröt OCTAVE Sustain på grund av otillräcklig klinisk respons var betydligt högre i placebogrupperna jämfört med tofacitinibgrupperna vilket kan förväntas eftersom endast patienter som fullföljt behandling i OCTAVE Induction 1 eller 2 med god effekt inkluderats i denna studie [12].

Båda OCTAVE Induction-studierna inkluderade initialt en tofacitinibgrupp på 15 mg men Pfizer valde att inte undersöka denna dosering vidare och avbröt efter att 38 patienter randomiserats till OCTAVE Induction 1 och efter att 18 patienter randomiserats till OCTAVE Induction 2 [4, 12]. Detta beslut berodde inte på biverkningar med 15 mg dosen [12].

När det gäller reumatoid artrit har man noterat att behandlingsavbrott på grund av infektion eller tillfälligt behandlingsavbrott inte innebär sämre effekt vid återinsättning. Januskinashämning kan minska produktion av erythropoetin och i FASS anges att behandling inte bör påbörjas till patienter med ett hemoglobinvärde understigande 90 g/l [2, 21]. Anemi anges inte som en rapporterad biverkning i OCTAVE-studierna men finns beskrivet i produktresumén för tofacitinib vid indikationen reumatoid artrit [2, 4, 14, 16-17]. Ett exklusionskriterium i OCTAVE-studierna var Hb $< 90\text{g/L}$ [13]. Vidare rekommenderas inte att behandling påbörjas till patienter med ett absolut lymfocytantal som understiger $0,75 \times 10^9/l$ eller ett absolut neutrofilantal (B-neutrofiler) som understiger $1,0 \times 10^9/l$ [2].

Det föreligger sammanlagt åtta års erfarenhet av tofacitinib vid RA på sammanlagt 90 000 patienter [22].

Tofacitinib har ett snabbt upptag och efter 30 minuter uppnås maximal plasmakoncentration [22]. Ungefär 70 procent av tofacitinib metaboliseras i levern av framförallt CYP3A4 och även i mindre utsträckning av CYP2C19 [2]. Läkemedel som hämmar eller inducerar CYP3A4 eller CYP2C19 kan åtminstone teoretiskt interagera med tofacitinib [2, 23].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Det pågår en öppen långtids fas III-studie med tofacitinib (OCTAVE Open) som ska inkludera 900 patienter med ulcerös kolit som förväntas vara avslutad juli 2018 [24]. Studien inkluderar bland annat patienter från OCTAVE Sustain men även patienter som deltagit i OCTAVE Induction 1 och 2 men inte svarat på behandlingen.

I en fas IIb-studie på patienter med Morbus Crohn där primärt effektmått var klinisk respons (mätt som en minskning på minst 100 i Crohn's Disease Activity Index, en erkänd bedömningskala som används för att mäta sjukdomsaktivitet vid Crohns sjukdom [11]) eller remission sågs ingen signifikant skillnad jämfört med placebo [1, 25]. Pfizer valde därför att inte gå vidare med fas III-studier på patienter med Morbus Crohn.

Tofacitinib är godkänt för behandling av reumatoid artrit både som monoterapi och i kombination med andra konventionella läkemedel [26]. Det finns studier publicerade på tofacitinibs effekt vid psoriasisartrit och atopisk dermatit och preparatet har föreslagits ha effekt vid alopecia areata och vitiligo [27, 28–30] och studier är registrerade [31]. Studier pågår vid refraktär dermatomyosit [32], kutan systemisk skleros [33], diskoid, kutan och systemisk lupus Erytematosus [34–36].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Primärt andra JAK-hämmare.

Det finns många studier på ulcerös kolit med olika behandlingsstrategier registrerade på clinicaltrials.gov [37]. Flera studier med andra JAK-hämmare på indikationen ulcerös kolit pågår: Totalt 1300 patienter med ulcerös kolit är inkluderade i en fas III-studie med JAK1-hämmaren filgotinib (GLPG0634) [38]. Denna studie förväntas vara klar i december 2019 [38]. Det rekryteras även till en fas III-långtidsstudie (upp till 144 veckor) med filgotinib på patienter med ulcerös kolit som tidigare deltagit i en Gilead-sponsrad studie med läkemedlet [39]. Studien ska inkludera 1000 patienter och förväntas klar oktober 2022 [39].

En randomiserad dubbelblindad placebo-kontrollerad fas IIb-studie med JAK-hämmaren peficitinib på 219 patienter med måttlig till svår ulcerös kolit har genomförts men på grund av otillräcklig effekt valde tillverkaren (The Galapagos Company) att inte gå vidare med läkemedlet [1, 40].

Pfizer rekryterar patienter till en fas IIb-studie med de orala JAK-hämmarna som går under benämningen Pf-06651600 och Pf06700841 på 360 patienter med måttlig till svår ulcerös kolit (förväntas avslutas 2020) [41].

Kostnad

Xeljanz (tofacitinib) 5 mg kostar i december 2017 drygt 8500 SEK för 56 tabletter [42].

Kostnadsmissiga och andra konsekvenser för vården

För patienter som sviktat på all konventionell behandling kan tofacitinib innebära ytterligare en möjlig behandling med tanke på att läkemedlet har en annan verkningsmekanism än andra idag använda läkemedel på denna indikation. Jämfört med biologiska läkemedel som används vid ulcerös kolit har tofacitinib fördelen att det kan ges som tablett istället för som infusion eller subkutan injektion. Detta kan minska åtgång av sjukvårdsresurser. Den ökade frekvensen av herpes zoster som noterats skulle kunna innebära behov av vaccination. Tätare monitorering av lipider skulle kunna bli aktuellt hos patienter med kardiovaskulär sjukdom då man sett förhöjda lipidnivåer vid behandling med tofacitinib.

Uppföljningsmöjligheter

Tofacitinib förskrivs på recept vilket möjliggör sedvanlig läkemedelsuppföljning via läkemedelsregistret. Ulcerös Colit har en egen ICD-10 kod (K51) [43] vilket gör att samkörning med diagnosregistret och läkemedelsregistret torde möjliggöra uppföljning även om man väljer

att använda samma dos om vid reumatoid artrit (5 mg x 2) som långtidsbehandling. Det finns ett nationellt kvalitetsregister SWIBREG, som har en täckningsgrad på 68 procent [44]. Även om täckningsgraden är måttlig så har registret fokuserat på personer med inflammatorisk tarmsjukdom (ulcerös kolit och Morbus Crohn) som medicinerar med biologiska läkemedel och täckningsgraden i den patientsubgrupp som skulle vara intressant för uppföljning av tofacitinibanvändning torde vara högre [44].

Troliga framtida försäljningsargument

Ett tänkbart försäljningsargument är att det inte finns risk för bildning av neutraliserande antikroppar till skillnad från behandling med TNF-hämmare. Erfarenhet om tofacitinibs säkerhetsprofil finns hos ett stort antal patienter då läkemedlet är godkänt vid reumatoid artrit.

Författare

Sebastian Ek

Carl-Olav Stiller

Mia von Euler

ST-läkare

Docent Överläkare

Docent, spec. Neurologi/Klin. Farm

Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga uppgivna jävsförhållanden.

Tabell 1 – Studiedesign och effekt i Octave 1, Octave 2 och Octave Sustain

	Octave Induction 1 [4, 12] [NCT01465763]	Octave Induction 2 [4, 12] NCT01458951	Octave Sustain [4, 12] NCT01458574	
Antal patienter	598 (614 i clinical trials)	541	593	
Studietyyp	Blindad, randomiserad, fas III	Blindad, randomiserad, fas III	Blindad, randomiserad, fas III	
Inklusionskriterier i urval	<ul style="list-style-type: none"> - ≥18 år - Män och kvinnor med fastställd ulcerös kolit sedan minst 4 månader. - Individer med måttlig till svår UC aktivitet baserat på Mayo Score (total Mayo Score 6–12, med subpoäng för rektal blödning 1-3 och för endoskopi 2-3). - Misslyckad behandling eller ej tolererat minst en av följande behandlingar för UC: °Kortikosteroider (orala eller intravenösa). °Azatioprin eller 6-merkaptopurin (6 MP). °TNF-alfa hämmare. 		- Deltagare från Octave Induction 1 och 2 som slutförde induktionsbehandlingen och uppfyllde responskriterierna efter 8 veckor.	
Exklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> - Odefinierbar kolit, mikroskopisk kolit, ischemisk kolit, infektiös kolit eller kliniska fynd förenliga med Crohns sjukdom. - Ulcerös kolit begränsat till kolons distala 15 cm. - Ingen tidigare behandling mot ulcerös kolit. - Tecken på fulminant kolit eller toxisk megakolon. - Avvikande blodstatus (t.ex. Hb<90 g/L, tpk<100x10⁹/L, lpk<0,5x10⁹/L (0,75x10⁹/L i Storbritannien) 		<ul style="list-style-type: none"> - Odefinierbar kolit, mikroskopisk kolit, ischemisk kolit, infektiös kolit eller kliniska fynd förenliga med Crohns sjukdom. -Deltagare som opererats för UC / sannolikt kräver kirurgi för UC under studieperioden. - Gravitet 	
Primär utfallsvariabel	Andelen patienter i remission (total Mayo Score ≤ 2, utan individuell subpoäng överstigande 1 och subpoäng för rektal blödning på 0) efter 8 veckor.		Remission efter 52 veckor.	
Sekundär utfallsvariabel i urval	Andelen patienter som efter 8 veckors behandling bl.a. erhållit; läkning av mucosa, klinisk respons, endoskopisk remission respektive symptomatisk respons.		Andelen patienter med läkning av mucosa vid 52 veckors. Andelen med glukokortikoidfri remission vid 24 respektive 52 veckor.	
Uppföljningstid	8 veckor	8 veckor	52 veckor	
Jämförelsearmar	Placebo		Placebo	
Dos	Tofacitinib 10 mg x 2 (Initialt även 15 mg men avbröts)		Tofacitinib 5 mg x 2 Tofacitinib 10 mg x 2	
Resultat primär utfallsvariabel Remission	Vid 8 veckor Placebo 8,2 % Tofacitinib 18,5 % (p=0,007)	Vid 8 veckor Placebo 3,6 % Tofacitinib 16,6 % (p<0,001)	Vid 52 veckor # Placebo 11,1 % Tofacitinib 5 mg 34,3 % (p<0,001) Tofacitinib 10 mg 40,6 % (p<0,001)	
Urval av sekundära utfallsvariabler	Läkning av mucosan	Vid 8 veckor Placebo: 15,6 % Tofacitinib: 31,3 % (p<0,001)	Vid 8 veckor Placebo: 11,6 % Tofacitinib: 28,4 (p<0,001)	Vid 52 veckor # Placebo: 13,1 % Tofacitinib 5 mg: 37,4 % (p<0,001) Tofacitinib 10 mg: 45,7 % (p<0,001)
	Andelen med glukokortikoidfri remission #			Placebo 5,1 %, Tofacitinib 5 mg 35,4 % (p<0,001) Tofacitinib 10 mg 47,3 % (p<0,001)

Avser subgruppen patienter som svarat med remission efter 8 veckor

Tabell 2 - Subgruppsanalys avseende TNF-hämmare [12]

	Andelen patienter i remission (total Mayo score ≤ 2) efter 8 veckor för utvalda pre-specifierade subgrupper.			
	OCTAVE Induction 1		OCTAVE Induction 2	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg	Placebo	Tofacitinib 10 mg
Total	10/122 (8,2 %)	88/476 (18,5 %)	4/112 (3,6 %)	71/429 (16,6 %)
Tidigare TNF-hämmarbehandling	1/65 (1,5 %)	32/254 (12,6 %)	0/65 (0 %)	28/234 (12 %)
Ej haft behandling med TNF hämmare	9/57 (15,8 %)	56/222 (25,2 %)	4/47 (8,5 %)	43/195 (22,1 %)
Terapisvikt med TNF-hämmare	1/64 (1,6 %)	27/243 (11,1 %)	0/60 (0 %)	26/222 (11,7 %)
Ej terapivikt med TNF-hämmare	9/58 (15,5)	61/233 (26,2 %)	4/52 (7,7 %)	45/207 (21,7 %)

Tabell 3 - Biverkningar efter 8 veckors behandling i Octave Induction 1 och 2 och efter 52 veckor i Octave Sustain [4][12]

		Octave Induction 1 [NCT01465763][12,16]		Octave Induction 2 [NCT01458951][12, 17]		Octave Sustain [NCT01458574][12, 14]		
Resultat säkerhet		Placebo	Tofacitinib 10 mg x 2	Placebo	Tofacitinib 10 mg x 2	Placebo	Tofacitinib 5 mg x 2	Tofacitinib 10 mg x 2
Allvarliga biverkningar		4,1 %	3,4 %	8,0 %	4,2 %	6,6 %	5,1 %	5,6 %
Allvarlig infektion		0	1,3 %	0	0,2 %	1,0 %	1,0 %	0,5 %
Vanligaste biverkningar	Nasofaryngit	7,4 %	7,1 %	3,6 %	4,9 %	5,6 %	9,6 %	13,8 %
	Artralgi	4,9 %	2,9 %	5,4 %	2,6 %	9,6 %	8,6 %	8,7 %
	Huvudvärk	6,6 %	7,8 %	8,0 %	7,7 %	6,1 %	8,6 %	3,1 %
Studieavbrott		3,3 %	6,5 %	13,4 %	7,5 %	73,2%	43,9%	35,7 %
Avslutat pga biverkningar		0,8 %	1,9 %	1,8 %	1,6 %	3,5 %	2,5 %	4,6 %
Avslutat pga bristande effekt		0,8 %	2,3 %	9,8 %	4,0 %	66,7%	35,4 %	27,0%

Referenser

1. Flamant M, Rigai J, Paul S, Roblin X. Advances in the Development of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease: Future Prospects. *Drugs*. 2017 Jul;77(10):1057-1068.
2. Produktresumén (SPC) för XELJANZ Pfizer Innovations Hämtad från: http://www.fass.se/LIF/product?5-1.LinkListener-documentTabPanel-tabs-tabs~container-tabs-1-link&userType=0&nplId=20160308000035&docType=3&_scrollTopPosition=412 (Citerad 2017-11-01).
3. European Medicines Agency. Hämtad från: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004214/human_med_001662.jsp. (Citerad 2017-11-24).
4. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panés J; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1723-1736.
5. Socialstyrelsens statistikdatabas. Hämtad från: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/diagnoserispecialiseradoppenvard> (Sökning: Diagnoser i öppen vård, Antal patienter, K51 Ulcerös kolit, Riket, Ålder: 0-85+, 2016) (Citerad 2017-10-23)
6. Vetter M, Neurath MF. Emerging oral targeted therapies in inflammatory bowel diseases: opportunities and challenges. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017 Oct;10(10):773-790.
7. Janusinfo. dolizumab (Entyvio) vid ulcerös kolit. Hämtad från: <http://www.janusinfo.se/Behandling/Expertradsutlatanden/Gastroenterologiska-sjukdomar/Vedolizumab-Entyvio-vid-ulceros-kolit/> (Citerad 2017-11-09).
8. Läkemedelsverket. Behandlingsrekommendationer vid inflammatorisk tarmsjukdom. Hämtad från: https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/L%C3%A4kemedelsbehandling%20vid%20inflammatorisk%20tarmsjukdom%20-%20ny%20rekommendation_bokm%C3%A4rken.pdf (Citerad 2017-11-24).
9. European Chron's and Colitis Organisation. Ulcerative Colitis guidelines. Hämtad från: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-guidelines-science/published-ecco-guidelines.html> (Citerad 2017-11-09).
10. Bewtra M, Brensinger CM, Tomov VT, Hoang TB, Sokach CE, Siegel CA, Lewis JD. An optimized patient-reported ulcerative colitis disease activity measure derived from the Mayo score and the simple clinical colitis activity index. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Jun;20(6):1070-8.
11. SBU. Behandling med TNF alfa-hämmare vid inflammatoriska tarmsjukdomar Infliximab, Adalimumab, Etanercept vid Crohns sjukdom och ulcerös kolit

publicerad 2010-05-18 • www.sbu.se/tnf (Citerad 2017-11-29)

12. Supplementary Appendix, Sandborn et al. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-1736.
Hämtad från
http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1606910/suppl_file/nejmoa1606910_appendix.pdf (Citerad 2017-11-29)
13. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Apr;39(7):660-71. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jul;42(1):130.
14. Clinical trials.gov. Octave Sustain NCT01458574 Hämtad från:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01458574> (Citerad 2017-10-29)
15. Dubinsky MC, Peyrin-Biroulet L, Melmed G.Y., et al. Efficacy of tofacitinib in patients with ulcerative colitis by prior tumour necrosis factor inhibitor. Treatment status: results from octave induction and maintenance studies. Abstract 1773. 25th UEG Week Barcelona, 28/10-1/11, 2017.
16. Clinical trials.gov. Octave Induction 1 NCT01465763 Hämtad från:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01465763> (Citerad 2017-10-29)
17. Clinical trials.gov. Octave Induction 2 NCT01458951 Hämtad från:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01458951> (Citerad 2017-10-29)
18. Pallis AG1, Mouzas IA. Instruments for quality of life assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2000 Nov;32(8):682-8.
19. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens G, et al. Integrated safety analyses of tofacitinib in ulcerative colitis clinical trials Abstract 1771 25th UEG Week Barcelona, 28/10-1/11, 2017.
20. Lichtenstein G.R., Loftus Jr E.V., Bloom S. et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in the treatment of ulcerative colitis: open-label, long-term extension study. Abstract 1139. 25th UEG Week Barcelona, 28/10-1/11, 2017.
21. Feagan B. Update on Tofacitinib for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2016 Sep;12(9):572-574.
22. Fleischmann R. Tofacitinib in the treatment of active rheumatoid arthritis in adults. *Immunotherapy.* 2018 Jan;10(1):39-56.
23. Interaktionsdatabasen Janusmed Interaktioner. Hämtad från: www.Janusinfo.se (Citerad 2017-10-23).
24. Clinical trials.gov. Octave Open NCT01470612 Hämtad från:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01470612> (Citerad 2017-10-18)
25. Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, Panaccione R, Higgins PDR, Colombel JF, Feagan BG, Chan G, Moscariello M, Wang W, Niezychowski W,

Marren A, Healey P, Maller E. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut*. 2017 Jun;66(6):1049-1059.

26. Fleischmann R. A review of tofacitinib efficacy in rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Oct;18(14):1525-1533.

27. Vu M, Heyes C, Robertson SJ, Varigos GA, Ross G. Oral tofacitinib: a promising treatment in atopic dermatitis, alopecia areata and vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(8):942-944.

28. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, Cieślak D, Graham D, Wang C, Menon S, Hendrikx T, Kanik KS. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1537-1550.

29. Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1525-1536.

30. Heyes C, Robertson SJ, Varigos GA, Ross G. Oral tofacitinib: a promising treatment in atopic dermatitis, alopecia areata and vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2017 Dec;42(8):942-944.

31. Clinicaltrials.gov. Study To Evaluate The Efficacy Of Tofacitinib In Moderate To Severe Alopecia Areata, Totalis And Universalis. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02299297?term=tofacitinib&draw=1&rank=4> (Citerad 2017-10-23).

32. Clinicaltrials.gov. Study of tofacitinib in Refractory Dermatomyositis (STIR). Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03002649?term=tofacitinib&draw=1&rank=1> (Citerad 2017-10-23).

33. Clinicaltrials.gov. Evaluation of tofacitinib in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (dcSSc) (TOFA-SSc). Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03274076?term=tofacitinib&draw=1&rank=5> (Citerad 2017-10-23).

34. Clinicaltrials.gov. Safety of tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Systemic Lupus Erythematosus. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02535689?term=tofacitinib&draw=1&rank=9> (Citerad 2017-10-23)

35. Clinicaltrials.gov. Oral tofacitinib in Adult Subjects With Discoid Lupus Erythematosus (DLE) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03159936?term=tofacitinib&draw=1&rank=10> (Citerad 2017-10-23).

36. Clinicaltrials.gov. Open-label Study of tofacitinib for Moderate to Severe Skin Involvement in Young Adults With Lupus. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03288324?term=tofacitinib&draw=2&rank=18> (Citerad 2017-10-23)

37. Clinical trials.gov. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/> (Citerad 2017-10-23)
38. Clinical trials.gov. Filgotinib in the Induction and Maintenance of Remission in Adults With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (SELECTION1) Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02914522> (Citerad 2017-10-19)
39. Clinical trials.gov. Filgotinib in Long-Term Extension Study of Adults With Ulcerative Colitis (SELECTIONLTE) Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02914535> (Citerad 2017-10-19)
40. Clinical trials.gov. A Study of Safety and Effectiveness of JNJ-54781532 in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959282> (Citerad 2017-10-19)
41. Clinical trials.gov. Study to Compare Oral PF-06651600, PF-06700841 and Placebo in Subjects With Moderate to Severe Ulcerative Colitis Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02958865> (Citerad 2017-10-19)
42. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Hämtad från: https://tlv.se/Upload/Beslut_2017/bes170420_Xeljanz.pdf (Citerad 2017-11-29)
43. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). Hämtad från: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/K50-K52> (Citerad 2017-11-29)
44. Årsrapport SWIBREG 2016. Hämtad från: http://www.swibreg.se/wp-content/uploads/2015/11/SWIBREG_arsrapport_2016.pdf (Citerad 2017-10-23)