

Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt vedr. subkutan infliximab og tofacitinib

Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt blev godkendt den 13. september 2018. Dette tillæg er udarbejdet på baggrund af to ændringer indenfor området.

Den første ændring er, at EMA den 19. september 2019 har godkendt en subkutan (s.c.) formulering af infliximab. I den nuværende behandlingsvejledning indgår infliximab i en intravenøs (i.v.) formulering i tre vægtbaserede doser (3 mg/kg/8. uge, 4,5 mg/kg/8. uge og 6 mg/kg/8. uge). Medicinrådet anbefaler 4,5 mg/kg/8. uge, mens de to andre doser ikke er anbefalet til rutinemæssig anvendelse, jævnfør tabellerne på side 3-4 i [Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#). Subkutan behandling kan påbegyndes som vedligeholdelsesbehandling efter induktion med i.v. infliximab. Fagudvalget vedrørende gigtsygdomme har i tillægget hertil vurderet, om s.c. infliximab er klinisk ligestillet med de tre i.v. infliximabdoser.

Den anden ændring skyldes, at EMA den 15. november 2019 udsendte ny sikkerhedsinformation angående tofacitinib. Tofacitinib er i den nuværende behandlingsvejledning anbefalet af Medicinrådet som ét af flere ligestillede lægemidler. Fagudvalget har i tillægget her vurderet, at de nye oplysninger om sikkerhed giver anledning til ændring i anbefaling og øvrige afsnit i behandlingsvejledningen. Ændringen består i, at tofacitinib flyttes fra ”anvend som 1. valg” til ”overvej” i anbefalingstabellerne og dermed ikke længere er ligestillet med de lægemidler, der er 1. valg.

Subkutan infliximab

EMAs godkendelse af s.c. infliximab er baseret på to fase I-studier og ét fase I/III-studie, hvor der er foretaget skift fra i.v. infliximab til s.c. infliximab. Resultaterne fremgår i EMAs EPAR for Remsima [1]. Den farmakokinetiske profil af de to formuleringer var som forventet forskellig [1]. Fase I/III-studiet viste non-inferioritet af s.c. infliximab (120 mg hver 2. uge) sammenlignet med i.v. infliximab (3 mg/kg hver 8. uge) vurderet på det primære effektmål DAS28 samt sekundære kliniske effektmål, blandt andet ACR50 og HAQ-DI, som indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt. Derudover var bivirkningsprofilen sammenlignelig på s.c. og i.v. infliximab, med undtagelse af flere lokaliserede reaktioner på injektionsstedet og færre systemiske infusionsrelaterede reaktioner i forbindelse med s.c. administration [2]. Det understreges, at for den subkutane formulering foreligger der sparsomt data på sjældne bivirkninger og maligne tilfælde.

På baggrund af de underliggende studier blev s.c. infliximab godkendt til samme indikation som i.v. infliximab.

Fagudvalgets vurdering

Sammenligning af 120 mg s.c. infliximab med 3 mg/kg i.v. infliximab

På baggrund af de data der fremgår i EMAs EPAR, vurderer fagudvalget, at s.c. infliximab og i.v. infliximab er klinisk ligestillede som vedligeholdelsesbehandling til behandlingserfarne og behandlingsnaive patienter med kronisk leddegigt, som tolererer kombinationsbehandling med methotrexat (MTX).

Fagudvalget vurderer derfor, at de to formuleringer kan ligestilles i doserne 120 mg s.c. infliximab hver 2. uge og 3 mg/kg i.v. infliximab hver 8. uge. Det er en forudsætning, at patienterne opfylder kriterierne for opstart angivet i [Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#).

For også s.c. infliximab gælder de opmærksomhedspunkter vedrørende opstart, monitorering, seponering og skift, som er angivet i behandlingsvejledningen for kronisk leddegigt. Hvis patienter skal skiftes fra i.v. infliximab til s.c. administrationsform, skal de nøje informeres om, at et præparatskift ikke forventes at være årsag til en anden bivirkningsprofil (med undtagelse i flere lokaliserede reaktioner på injektionsstedet) eller andet behandlingsrespons.

Sammenligning af 120 mg s.c. infliximab med 4,5 mg/kg og 6 mg/kg i.v. infliximab

I EMAs EPAR foreligger der ingen data, hvor 4,5 mg/kg og 6 mg/kg i.v. hver 8. uge sammenlignes med 120 mg s.c. infliximab hver 2. uge. Ligeledes understreger fagudvalget, at der ikke foreligger tilstrækkelige oplysninger vedrørende skifte af patienter, som behandles med i.v. infliximab højere end 3 mg/kg hver 8. uge, til s.c. infliximab [2]. Fagudvalget fremhæver, at behandlingseffekten af infliximab er dosisafhængig, og at der ikke er mulighed for at justere dosis ved den subkutane administrationsform i modsætning til den intravenøse.

Fagudvalget vurderer derfor, at 120 mg s.c. infliximab ikke kan ligestilles med 4,5 mg/kg og 6 mg/kg i.v. infliximab.

Indplacering i nuværende behandlingsvejledning

På baggrund af ovenstående konkluderer fagudvalget vedr. gigtsygdomme, at 120 mg s.c. infliximab kan indplaceres som ligestillet alternativ til 3 mg/kg i.v. infliximab. Det fremgår af de opdaterede tabeller på side 4-5 i tillægget her.

Tofacitinib

EMA har for nyligt afsluttet en udvidet undersøgelse af fordele og risici ved tofacitinib til behandling af kronisk leddegigt, psoriasisarthritis og colitis ulcerosa [3]. EMAs gennemgang omfattede data fra et igangværende fase 4-studie, hvor sikkerheden af tofacitinib sammenholdt med tumor nekrosis faktor (TNF)-hæmmere blev undersøgt hos patienter med kronisk leddegigt. EMA fandt en dosisafhængig øget risiko for blodpropper i lungerne og de dybe vener (venøs tromboemboli (VTE)) hos patienter i behandling med tofacitinib, hvoraf nogle tilfælde var fatale. Derudover var der øget risiko for alvorlige og dødelige infektioner hos patienter over 65 år. EMA anbefaler at, hos sådanne patienter bør tofacitinib kun overvejes, hvis der ikke findes anden velegnet behandling. EMA anbefaler også, at tofacitinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kendte risikofaktorer for blodpropper i lungerne og de dybe vener (VTE-risikofaktorer), uanset indikation og dosering, og den anbefalede dosis på 5 mg to gange dagligt eller 11 mg depottabletter én gang dagligt ikke bør overskrides.

På baggrund af EMAs underretning og ud fra et forsigtighedsprincip mener fagudvalget, at der er anledning til at ændre nuværende anbefaling af tofacitinib i behandlingsvejledningen for kronisk leddegigt. Tofacitinib

flyttes fra ”anvend som 1. valg” til ”overvej”. Fagudvalget fremhæver, at der findes et panel af andre lægemidler til behandling af kronisk leddegigt, hvor tilsvarende risici ikke er dokumenteret.

Tabeller og afsnit i tillægget her erstatter tilsvarende tabeller og afsnit i Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt. Tillægget vil dermed danne udgangspunkt for fremtidige lægemiddelrekommandationer.

Opdatering af anbefalingstabellerne i behandlingsvejledningen vedr. kronisk leddegigt på baggrund af s.c. infliximab og tofacitinib

Nedenstående tabeller erstatter anbefalingstabellerne på side 3-6 i [Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#) samt tilsvarende tabeller i [Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt](#) og [Medicinrådets behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation vedr. kronisk leddegigt](#).

Patienter med kronisk leddegigt, der ikke tidligere er behandlet med b/tsDMARDs, og som tolererer kombinationsbehandling med csDMARD	
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	<ul style="list-style-type: none"> • Abatacept s.c./i.v. • Adalimumab • Baricitinib • Certolizumab • Etanercept • Golimumab • Infliximab 4,5 mg/kg/8. uge • Sarilumab • Tocilizumab s.c./i.v.
Overvej	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib[§]
Anvend ikke rutinemæssigt	<ul style="list-style-type: none"> • Anakinra • Infliximab 3 mg/kg hver 8. uge • Infliximab 6 mg/kg hver 8. uge • Infliximab s.c. 120 mg hver 2. uge

§ EMA bekræfter, at behandling med tofacitinib er forbundet med øget risiko for blodpropper i lungerne og de dybe vener (venøs tromboemboli (VTE)) hos patienter med risikofaktorer for VTE samt med alvorlige og dødelige infektioner hos patienter over 65 år. På den baggrund er tofacitinib placeret i rubrikken ”overvej” ud fra forsigtighed vedr. patienternes sikkerhed.

Patienter med kronisk leddegigt, som skal skifte behandling fra et b/tsDMARD, og som tolererer kombinationsbehandling med csDMARDs	
Anvend som 1. valg*	<ul style="list-style-type: none"> • Abatacept s.c./i.v. • Adalimumab • Baricitinib • Certolizumab • Etanercept • Golimumab • Infliximab 4,5 mg/kg/8. uge • Rituximab • Sarilumab • Tocilizumab s.c./i.v.
Overvej	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib[§]

Anvend ikke rutinemæssigt	<ul style="list-style-type: none"> • Anakinra • Infliximab 3 mg/kg hver 8. uge • Infliximab 6 mg/kg hver 8. uge • Infliximab s.c. 120 mg hver 2. uge
----------------------------------	--

* Der er ikke defineret efterlevelseshøjde, da der for en del af patienterne gælder særlige overvejelser, der er afhængige af grunde til skiftet. For disse henvises til afsnit 6.8. Desuden vurderes der for en del af populationen at være individuelle forhold (f.eks. malignitet, graviditet og amning, infektionsrisiko), som kan gøre valg af et andet lægemiddel end 1. valget mere hensigtsmæssigt. For disse henvises til afsnit 6.2.

§ EMA bekræfter, at behandling med tofacitinib er forbundet med øget risiko for blodpropper i lungerne og de dybe vener (venøs tromboemboli (VTE)) hos patienter med risikofaktorer for VTE samt med alvorlige og dødelige infektioner hos patienter over 65 år. På den baggrund er tofacitinib placeret i rubrikken ”overvej” ud fra forsigtighed vedr. patienternes sikkerhed.

Patienter med kronisk leddegigt, der ikke tidligere er behandlet med b/tsDMARDs, og som ikke tolererer kombinationsbehandling med csDMARDs	
Anvend som 1. valg	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib • Etanercept • Sarilumab • Tocilizumab
Overvej	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Certolizumab • Tofacitinib[§]
Anvend ikke rutinemæssigt	

§ EMA bekræfter, at behandling med tofacitinib er forbundet med øget risiko for blodpropper i lungerne og de dybe vener (venøs tromboemboli (VTE)) hos patienter med risikofaktorer for VTE samt med alvorlige og dødelige infektioner hos patienter over 65 år. På den baggrund er tofacitinib placeret i rubrikken ”overvej” ud fra forsigtighed vedr. patienternes sikkerhed.

Patienter med kronisk leddegigt, som skal skifte behandling fra et b/tsDMARD, og som ikke tolererer kombinationsbehandling med csDMARDs	
Anvend som 1. valg*	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib • Etanercept • Sarilumab • Tocilizumab
Overvej	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Certolizumab • Tofacitinib[§]
Anvend ikke rutinemæssigt	

* Der er ikke defineret efterlevelseshøjde, da der for en del af patienterne gælder særlige overvejelser, der er afhængige af grunde til skiftet. For disse henvises til afsnit 6.8. Desuden vurderes der for en del af populationen at være individuelle forhold (f.eks. malignitet, graviditet og amning, infektionsrisiko), som kan gøre valg af et andet lægemiddel end 1. valget mere hensigtsmæssigt. For disse henvises til afsnit 6.2.

§ EMA bekræfter, at behandling med tofacitinib er forbundet med øget risiko for blodpropper i lungerne og de dybe vener (venøs tromboemboli (VTE)) hos patienter med risikofaktorer for VTE samt med alvorlige og dødelige infektioner hos patienter over 65 år. På den baggrund er tofacitinib placeret i rubrikken ”overvej” ud fra forsigtighed vedr. patienternes sikkerhed.

Opdatering af ”fra evidens til anbefaling” tabellerne

Nedenstående tabeller erstatter ”fra evidens til anbefaling” tabellerne på side 7-10 i [Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#).

For lægemidler til behandling af kroniske leddegigtpatienter der ikke tidligere er behandlet med b/tsDMARD, og som tolererer kombinationsbehandling med csDMARD (klinisk spørgsmål 1).

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Fagudvalget finder, der ikke er grundlag for at differentiere mellem abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab, baricitinib og sarilumab på baggrund af analyserne af sygdomsmodificerende effekt og bivirkninger. Samlet vurderer fagudvalget desuden, at anakinra har dårligere sygdomsmodificerende effekt end de øvrige lægemidler, hvorfor det ikke bør anvendes rutinemæssigt. På baggrund af ny sikkerhedsinformation fra EMA er tofacitinib placeret i kategorien ”overvej” ud fra forsigtighed vedrørende patienternes sikkerhed.</p>
Andre overvejelser for valg af lægemidler	<p>Fagudvalget vurderer, at infliximab, som tidligere har været anbefalet i doseringen 6 mg/kg hver 8. uge, fremover anbefales i doseringen 4,5 mg/kg hver 8 uge. Den hidtil anbefalede og regulatorisk godkendte posologi på 6 mg/kg hver 8. uge afviger fra vanlig praksis. Baseret på erfaringer og netværk er den typisk anvendte dosering i Danmark 4,5 mg/kg hver 8. uge. Denne praksis har fagudvalget forsøgt at få objektivt dokumenteret gennem analyser af DANBIO-data. Det har imidlertid af tekniske og ressourcemæssige årsager ikke vist sig gennemførligt inden for rammerne af fagudvalgets virke. Et dansk studie fra 2009 indikerer, at klinisk praksis i 2009 var at give doser på mellem 3,14 og 4,62 mg/kg, og det er fagudvalgets vurdering, at dette stadig er praksis i dag.</p> <p>Det er fagudvalgets holdning, at en behandlingsvejledning, som ikke aktivt forholder sig til en etableret klinisk praksis, ikke er retvisende.</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Der er udført en systematisk litteraturgennemgang vedrørende patientværdier og præferencer og udført to fokusgruppeinterviews med patienter identificeret gennem Gigtforeningen. Fagudvalget vurderer, at arbejdet med patientværdier og præferencer ikke giver anledning til differentierede anbefalinger mellem enkelte lægemidler eller administrationsformer. Fagudvalget finder anledning til at påpege vigtigheden af, at patienterne er velinformerede og inddrages i beslutningen omkring administrationsform, såfremt der findes mere end én administrationsform for lægemidlet.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Størstedelen af evidensen baserer sig på studier, der sammenligner lægemidlerne med placebo i kombination med csDMARD. Derfor er sammenlignende effektestimater ikke umiddelbart tilgængelige. Evidensens kvalitet er vurderet for de få direkte sammenligninger, der er tilgængelige (moderat til meget lav evidenskvalitet), og på de formelle indirekte sammenligninger, der er udført som supplement til den øvrige evidens (lav til meget lav evidenskvalitet). Derudover er evidensens kvalitet ikke vurderet systematisk.</p>

Ressourceforbrug ved anvendelse	Ressourceforbruget bliver vurderet af Amgros og vil fremgå af det udvidede sammenligningsgrundlag.
--	--

For lægemidler til behandling af kroniske leddegigtpatienter som skal skifte behandling fra et b/tsDMARD, og som tolererer kombinationsbehandling med csDMARDs (klinisk spørgsmål 2).

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Fagudvalget finder, der ikke er grundlag for at differentiere mellem abatacept, adalimumab, baricitinib, rituximab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, sarilumab og tocilizumab på baggrund af analyserne af sygdomsmodificerende effekt og bivirkninger. Samlet vurderer fagudvalget desuden, at anakinra har dårligere sygdomsmodificerende effekt end de øvrige lægemidler, hvorfor det ikke bør anvendes rutinemæssigt. På baggrund af ny sikkerhedsinformation fra EMA er tofacitinib placeret i kategorien ”overvej” ud fra forsigtighed vedrørende patienternes sikkerhed.
Andre overvejelser for valg af lægemidler	Hvad angår lægemidler, der ikke er evidens for i forhold til denne population (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliximab, baricitinib og tofacitinib), vurderer fagudvalget, at der kan ekstrapoleres på baggrund af evidensen vedrørende bionave patienter i kombinationsbehandling (klinisk spørgsmål 1). Fagudvalget vurderer, at infliximab, som tidligere har været anbefalet i doseringen 6 mg/kg hver 8. uge, fremover anbefales i doseringen 4,5 mg/kg hver 8 uge, med samme begrundelse som ovenfor.
Patientværdier og præferencer	Der er udført en systematisk litteraturgennemgang vedrørende patientværdier og præferencer og udført to fokusgruppeinterviews med patienter identificeret gennem Gigtforeningen. Fagudvalget vurderer, at arbejdet med patientværdier og præferencer ikke giver anledning til differentierede anbefalinger mellem enkelte lægemidler eller administrationsformer. Fagudvalget finder anledning til at påpege vigtigheden af, at patienterne er velinformede og inddrages i beslutningen omkring administrationsform, såfremt der findes mere end én administrationsform for lægemidlet.
Evidensens kvalitet	Evidensen baserer sig udelukkende på studier, der sammenligner lægemidlerne med placebo i kombination med csDMARD. Derfor er sammenlignende effektestimater ikke tilgængelige. Evidensens kvalitet er vurderet for de formelle indirekte sammenligninger, der er udført som supplement til den øvrige evidens (lav til meget lav evidenskvalitet). Derudover er evidensens kvalitet ikke vurderet systematisk.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Ressourceforbruget bliver vurderet af Amgros og vil fremgå af det udvidede sammenligningsgrundlag.

For lægemidler der gives til patienter med kronisk leddegigt, der ikke tidligere er behandlet med b/tsDMARDs, og som ikke tolererer kombinationsbehandling med csDMARD (klinisk spørgsmål 3).

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>På grund af den sparsomme evidens for anvendelsen af lægemidler i monoterapi, baserer fagudvalget differentieringen mellem lægemidlerne på klinisk erfaring og studier, der ikke indgår i analyserne (på grund af eksklusionskriterierne). Fagudvalget vurderer, at etanercept, tocilizumab, baricitinib og sarilumab skal anvendes i 1. linje. Denne vurdering er baseret på klinisk erfaring med etanercept og bedre sygdomsmodificerende effekter end adalimumab og certolizumab i direkte og indirekte sammenligninger for baricitinib, sarilumab, tocilizumab og tofacitinib. På baggrund af ny sikkerhedsinformation fra EMA er tofacitinib placeret i kategorien ”overvej” ud fra forsigtighed vedrørende patienternes sikkerhed.</p>
Andre overvejelser for valg af lægemidler	
Patientværdier og præferencer	<p>Der er udført en systematisk litteraturgennemgang vedrørende patientværdier og præferencer og udført to fokusgruppeinterviews med patienter identificeret gennem Gigtforeningen. Fagudvalget vurderer, at arbejdet med patientværdier og præferencer ikke giver anledning til differentierede anbefalinger mellem enkelte lægemidler eller administrationsformer. Fagudvalget finder anledning til at påpege vigtigheden af, at patienterne er velinformerede og inddrages i beslutningen omkring administrationsform, såfremt der findes mere end én administrationsform for lægemidlet.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Der indgår to studier, der sammenligner lægemidlerne med placebo, og to studier med direkte sammenligninger. Evidensens kvalitet er vurderet på de direkte sammenligninger, der er tilgængelige (moderat til lav evidenskvalitet). Derudover er evidensens kvalitet ikke vurderet systematisk.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbruget bliver vurderet af Amgros og vil fremgå af det udvidede sammenligningsgrundlag.</p>

For lægemidler der gives til patienter med kronisk leddegigt, som skal skifte behandling fra et b/tsDMARDs, og som ikke tolererer kombinationsbehandling med csDMARD (klinisk spørgsmål 4).

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Der blev ikke fundet evidens til besvarelse af dette spørgsmål. Fagudvalget baserer for denne patientgruppe udelukkende differentieringen mellem lægemidlerne på besvarelsen af klinisk spørgsmål 3. Fagudvalget vurderer, på den baggrund, at etanercept, tocilizumab, baricitinib og sarilumab skal anvendes i 1. linje, mens adalimumab, certolizumab og tofacitinib anbefales i efterfølgende linjer, med samme begrundelse som i klinisk spørgsmål 3.
Andre overvejelser for valg af lægemidler	
Patientværdier og præferencer	Der er udført en systematisk litteraturgennemgang vedrørende patientværdier og præferencer og udført to fokusgruppeinterviews med patienter identificeret gennem Gigtforeningen. Fagudvalget vurderer, at arbejdet med patientværdier og præferencer ikke giver anledning til differentierede anbefalinger mellem enkelte lægemidler eller administrationsformer. Fagudvalget finder anledning til at påpege vigtigheden af, at patienterne er velinformede og inddrages i beslutningen omkring administrationsform, såfremt der findes mere end én administrationsform for lægemidlet.
Evidensens kvalitet	Der blev ikke fundet studier til besvarelse af dette spørgsmål, hvorfor evidensens kvalitet ikke er vurderet.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Ressourceforbruget bliver vurderet af Amgros og vil fremgå af det udvidede sammenligningsgrundlag.

Opdatering af den samlede konklusion ved hvert klinisk spørgsmål

Nedenstående konklusioner erstatter konklusionerne i afsnit 4, side 43-44 (klinisk spørgsmål 1), 51 (klinisk spørgsmål 2), 57-8 (klinisk spørgsmål 3) og 58 (klinisk spørgsmål 4) i [Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#).

Samlet konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab, baricitinib eller sarilumab, alle i kombination med csDMARD. Disse lægemidler er altså klinisk ligestillede og kan anvendes til patienter, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs.

Hvad angår infliximab, så indgår kun studier, der inkluderer doseringerne 3 mg/kg hver 8. uge og 3 mg/kg hver 4. uge (svarende til 6 mg/kg hver 8. uge). Den hidtil anbefalede og regulatorisk godkendte posologi på 6 mg/kg hver 8. uge afviger fra vanlig praksis. Baseret på erfaringer og netværk er den typisk anvendte dosering i Danmark 4,5 mg/kg hver 8. uge. Denne praksis har fagudvalget forsøgt at få dokumenteret gennem analyser af DANBIO-data. Det har imidlertid af tekniske og ressourcemæssige årsager ikke vist sig gennemførligt inden for rammerne af fagudvalgets virke. Der findes dog et studie fra 2009, der viser, at patienterne på tre danske hospitalsafdelinger i gennemsnit fik fra 3,14 mg/kg til 4,62 mg/kg fordelt på mellem 7,08 og 7,70 infusioner pr. år [18]. Studiet indikerer dermed, at klinisk praksis i 2009 var at give lavere doser end de nu anbefalede 6 mg/kg, og det er fagudvalgets vurdering, at dette stadig er praksis i dag.

Det er fagudvalgets holdning, at en behandlingsvejledning, som ikke aktivt forholder sig til en etableret klinisk praksis, ikke er retvisende, og anbefaler derfor infliximab i doseringen 4,5 mg/kg hver 8. uge (samt 4,5 mg/kg i induktionsperioden). Doserne 3 mg/kg hhv. 6 mg/kg hver 8. uge bør således ikke anvendes rutinemæssigt.

EMA udsendte for nyligt ny sikkerhedsinformation angående tofacitinib, hvor det anbefales, at tofacitinib anvendes med forsigtighed hos patienter med kendte risikofaktorer for blodpropper i lungerne og de dybe vener (VTE-risikofaktorer). Derudover er der øget risiko for alvorlige og dødelige infektioner hos patienter over 65 år. På baggrund af EMAs underretning mener fagudvalget, at tofacitinib ikke kan ligestilles med de øvrige lægemidler. Tofacitinib placeres i rubrikken "overvej" ud fra forsigtighed vedr. patienternes sikkerhed.

Endelig vurderer fagudvalget, at anakinra har dårligere effekt end de øvrige lægemidler. Denne vurdering baseres særligt på resultaterne for effektmålene ACR50 og HAQ-DI, at der ikke findes data for effektmålet "behandlingsophør grundet manglende effekt" og TSS, og at der ikke er nogen studier, der sammenligner anakinra direkte med et andet b/tsDMARD.

Samlet konklusion for klinisk spørgsmål 2

Samlet set vurderer fagudvalget, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem de fem vurderede lægemidler til bioerfarne patienter i kombinationsbehandling med b/tsDMARD og csDMARD (abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab og sarilumab) på baggrund af den tilgængelige evidens.

Hvad angår de resterende lægemidler (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliximab, baricitinib og tofacitinib) vurderer fagudvalget, at der kan ekstrapoleres på baggrund af evidensen vedrørende bionave patienter i kombinationsbehandling (klinisk spørgsmål 1).

Fagudvalget vurderer derfor, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab 4,5 mg/kg/hver 8. uge, tocilizumab, baricitinib eller sarilumab. Disse lægemidler er altså klinisk ligestillede og kan anvendes til patienter, der skal skifte behandling fra et bDMARD eller tsDMARD. Som i klinisk spørgsmål 1 vurderer fagudvalget, at anvendelse af tofacitinib kun bør overvejes, og at anakinra ikke bør anvendes rutinemæssigt.

Samlet konklusion for klinisk spørgsmål 3

På baggrund af studierne, der sammenligner lægemidlerne med placebo, mener fagudvalget, at der ikke kan differentieres mellem adalimumab og certolizumab. På baggrund af de direkte sammenligninger vurderer fagudvalget, at sarilumab og tocilizumab har bedre effekt på ACR50 end adalimumab og HAQ-DI for sarilumab. De to supplerende studier vedrørende tofacitinib og baricitinib indikerer, at lægemidlerne har god effekt sammenlignet med henholdsvis adalimumab og baricitinib i kombinationsbehandling.

Med de definerede inklusionskriterier, er der ikke fundet studier, der undersøger etanercepts effekt. På baggrund af fagudvalgets kliniske erfaring med lægemidlet vurderes, at det kan anvendes på linje med andre 1. linjelægemidler.

Som i klinisk spørgsmål 1 vurderer fagudvalget, at anvendelse af tofacitinib kun bør overvejes.

På den baggrund vurderer fagudvalget, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem etanercept, tocilizumab, baricitinib eller sarilumab, alle som monoterapi. Disse lægemidler er altså klinisk ligestillede og kan anvendes til patienter, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs i monoterapi.

Denne vurdering er, grundet det meget sparsomme evidensgrundlag, næsten udelukkende baseret på fagudvalgets kliniske erfaring og ekspertise.

Samlet konklusion for klinisk spørgsmål 4

Fagudvalget vurderer, at resultaterne vedrørende klinisk spørgsmål 3 kan overføres til denne population. På den baggrund vurderer fagudvalget, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem etanercept, tocilizumab, baricitinib eller sarilumab, alle som monoterapi. Disse lægemidler er altså klinisk ligestillede og kan anvendes til patienter, der tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs i monoterapi.

Opdatering af afsnittet vedr. særlige patientpopulationer i behandlingsvejledningen vedr. kronisk leddegigt på baggrund af ny sikkerhedsinformation på tofacitinib

På baggrund af konklusionerne i tillægget her opdateres afsnit 6.2 i [Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#) samt tilsvarende afsnit i [Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt](#) og [Medicinrådets behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation vedr. kronisk leddegigt](#).

Særlige patientpopulationer

Graviditet og biologisk behandling

Overordnet

- Iværksættelse af csDMARD og b/tsDMARD til kvinder i fertil alder bør altid være forudgået af samtale omkring familieplanlægning. Graviditet bør planlægges, mens artritten er i remission.
- Biologisk behandling under graviditet skal være en konferencebeslutning truffet på/i samråd med højtspecialiseret enhed og være forudgået af omhyggelig rådgivning af patient og partner ved reumatologisk og obstetrisk speciallæge.
- Der er publiceret over 2.000 første trimester ekspositioner for TNF-hæmmere, færrest på golimumab. Der foreligger ikke særskilte data på biosimilære biologiske lægemidler.
- Behandling med TNF-hæmmere kan fortsætte, indtil graviditeten konstateres, hvorfra behandling generelt anbefales seponeret.
- Der foreligger kun begrænset dokumentation vedrørende andre biologiske behandlinger end TNF-hæmmere, og patienter med graviditetsønske bør skiftes til andet lægemiddel før konception.

Bionaive patienter som påtænker graviditet

- Vælg certolizumab eller etanercept.
- Der er en rimelig mængde betryggende data (omkring 5-800 eksponerede levendefødte) for anvendelse af disse to TNF-hæmmere under graviditeten uden tegn på overhyppighed af misdannelser.
- Certolizumab og etanercept passerer i væsentlig ringere grad placenta end de øvrige TNF-hæmmere.

Ved konstateret graviditet

- Som udgangspunkt bør behandlingen – uanset den specifikke TNF-hæmmer – seponeres ved konstateret graviditet.
- Ved moderat til høj sygdomsaktivitet, og hvor der ikke er andre behandlingsmuligheder, kan TNF-hæmmere genoptages eller fortsættes i graviditeten op til uge 20. Dosisreduktion/intervaløgning skal overvejes efter uge 20.
- Ved svær sygdomsaktivitet og/eller truet organ (f.eks. synstap som følge af uvitis) kan TNF-hæmmer overvejes anvendt i hele graviditeten.
- En effektiv og veltolereret TNF-hæmmerbehandling bør ikke ændres (til certolizumab eller etanercept).

Amning

TNF-hæmmere kan benyttes under amning.

Den systemiske tilgængelighed af disse store molekyler efter enteral administration er meget lav. I de få foreliggende studier er der detekteret minimal koncentration af TNF-hæmmere i brystmælk.

For golimumab foreligger der dog ingen data.

Vacciner

Levende/levende svækkede vacciner (MFR, varicella, gul feber, BCG, herpes zoster og ypphus – oral vaccine) anbefales ikke givet til børn af TNF-hæmmerbehandlede mødre (hvis de er behandlet efter uge 22) i det første leveår. Børnene kan følge det øvrige vaccinationsprogram.

Infektioner

Til patienter med kendt øget infektionsrisiko bør præparater med kort halveringstid (hyppig administration) anvendes.

Hos patienter over 65 år er der øget risiko for alvorlige og dødelige infektioner ved behandling med tofacitinib. Hos sådanne patienter bør tofacitinib kun overvejes, hvis der ikke findes anden velegnet behandling.

Patienter med risikofaktorer for venøs tromboemboli (VTE)

Tofacitinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risikofaktorer for venøs VTE. Alle patienter, som behandles med tofacitinib, skal informeres om tegn og symptomer på VTE, inden de starter i behandling med tofacitinib og rådes til omgående at søge lægehjælp, hvis de får sådanne symptomer under behandlingen.

Opdatering af det kliniske sammenligningsgrundlag i
behandlingsvejledningen vedr. kronisk leddegigt på baggrund af s.c.
infliximab

De ligestillede lægemidler (se konklusionerne på de kliniske spørgsmål og Medicinrådets anbefalinger) er ligestillede i doseringerne og formuleringerne angivet i afsnit 7, tabel 5 i [Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#). På baggrund af konklusionerne i tillægget her erstattes tabel 5 i [Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#) af nedenstående tabel.

Lægemiddel*	Initial behandling †	Vedligeholdelsesbehandling
abatacept, subkutan regime <u>uden induktion</u> (forfyldt sprøjte/pen)		125 mg s.c. hver uge
abatacept, subkutan regime <u>med i.v. induktion</u> (forfyldt sprøjte/pen)	500 mg i.v. til pt. < 60 kg 750 mg i.v. til pt. 60-100 kg 1000 mg i.v. til pt. > 100 kg dag 0	125 mg s.c. hver uge Første injektion dag 0
abatacept, intravenøst regime	500 mg i.v. til pt. ≤ 60 kg 750 mg i.v. til pt. 60-100 kg 1000 mg til pt. > 100 kg uge 0, 2 og 4	500 mg i.v. til pt. ≤ 60 kg 750 mg til pt. > 60, < 100 kg 1000 mg til pt. > 100 kg hver 4. uge
tofacitinib, oralt regime		5 mg x 2 p.o. hver dag
baricitinib, oralt regime		4 mg p.o. hver dag
etanercept, subkutan regime (forfyldt sprøjte/pen)		50 mg s.c. hver uge
infliximab, intravenøst regime	3 mg/kg legemsvægt i.v. uge 0, 2 og 6	3 mg/kg legemsvægt i.v. hver 8. uge, dosistitrering ved behov

infliximab, intravenøst regime	4,5 mg/kg legemsvægt i.v. uge 0, 2 og 6	4,5 mg/kg legemsvægt i.v. hver 8. uge, dosistitrering ved behov
infliximab, intravenøst regime	3 mg/kg legemsvægt i.v. uge 0 og 2 4,5 mg/kg legemsvægt i.v. uge 6 6 mg/kg legemsvægt i.v. uge 12	6 mg/kg legemsvægt i.v. hver 8. uge, dosistitrering ved behov
infliximab, subkutant regime <u>med i.v. induktion</u> (forfyldt sprøjte/pen)	3 mg/kg legemsvægt i.v. uge 0 og 2	120 mg s.c. hver 2. uge fra uge 6
adalimumab, subkutant regime (forfyldt sprøjte/pen)		40 mg s.c. hver 2. uge
certolizumab, subkutant regime (forfyldt sprøjte/pen)	400 mg s.c. uge 0, 2 og 4	200 mg s.c. hver 2. uge eller 400 mg s.c. hver 4. uge
golimumab, subkutant regime (forfyldt sprøjte/pen)		50 mg s.c. 1 gang om måneden på samme dato
anakinra, subkutant regime		100 mg s.c. hver dag på samme tidspunkt
rituximab, intravenøst regime	1000 mg i.v. uge 0 og 2	Regimet gentages hver 6. til 12. måned
tocilizumab, intravenøst regime		8 mg/kg legemsvægt i.v., dog højst 800 mg, hver 4. uge
tocilizumab, subkutant regime (forfyldt sprøjte)		162 mg s.c. hver uge
sarilumab, subkutant regime (forfyldt sprøjte/pen)		200 mg s.c. hver 2. uge.
*Lægemidlerne er angivet i ATC-nr. orden. †Kun angivet hvor den initiale behandling adskiller sig fra vedligeholdelsesbehandlingen.		

Doseringstabel.

De mængder af de ligestillede lægemidler, som vil blive sammenlignet (sammenligningsgrundlaget) i forbindelse med udarbejdelse af lægemiddelrekommandationen, er angivet i afsnit 7, tabel 6 i [Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#). På baggrund af konklusionerne i tillægget her erstattes tabel 6 i [Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#) af nedenstående tabel.

Sammenligningsgrundlaget er baseret på:

- Ovenstående regimer (evt. induktionsbehandling + vedligeholdelsesbehandling).
- En behandlingsperiode på 18 måneder (78 uger/546 dage) som fagudvalget estimerer er den gennemsnitlige behandlingsvarighed før præparatskift.
- En gennemsnitsvægt for RA-patienter på 73,9 kg (baseret på data fra DANBIO)

Lægemiddel, formulering *	Sammenligningsgrundlag for 18 måneder inklusive induktion	Antal doser for 18 måneder inklusive induktion
L04AA24 abatacept, s.c. formulering	78 forfyldte sprøjter eller penne à 125 mg	78
L04AA24 abatacept, s.c. formulering med induktion	78 forfyldte sprøjter eller penne à 125 mg + 3 hætteglas à 250 mg	78 s.c. 1 i.v.
L04AA24 abatacept, i.v. formulering	61,5 hætteglas à 250 mg	20,5
L04AA29 tofacitinib, oral administration	1.092 tabletter à 5 mg	1.092
L04AA37 baricitinib, oral administration	546 tabletter à 4 mg	546
L04AB01 etanercept, s.c. formulering	78 forfyldte sprøjter eller penne à 50 mg	78
L04AB02 infliximab (3 mg/kg), i.v. formulering	24,39 hætteglas à 100 mg	11
L04AB02 infliximab (4,5 mg/kg), i.v. formulering	36,58 hætteglas à 100 mg	11
L04AB02 infliximab (6 mg/kg), i.v. formulering	44,34 hætteglas à 100 mg	11,25
L04AB02 infliximab (120 mg), s.c. formulering med induktion	36 forfyldte sprøjter eller penne à 120 mg + 4,43 hætteglas à 100 mg	36 s.c. 2 i.v.

L04AB04 adalimumab, s.c. formulering	39 forfyldte sprøjter eller penne à 40 mg	39
L04AB05 certolizumab, s.c. formulering†	42 forfyldte sprøjter eller penne à 200 mg	21
L04AB06 golimumab, s.c. formulering	18 forfyldte sprøjter eller penne à 50 mg	18
L04AC03 anakinra s.c. formulering	546 forfyldte sprøjter à 100 mg	546
L01XC02 rituximab, i.v. formulering	12 hætteglas à 500 mg	6
L04AC07 tocilizumab, s.c. formulering	78 forfyldte sprøjter à 162 mg	78
L04AC07 tocilizumab, i.v. formulering	28,821 hætteglas à 400 mg eller 57,642 hætteglas à 200 mg eller 144,104 hætteglas à 80 mg	19,5
L04AC14 sarilumab, s.c. formulering	39 forfyldte sprøjter eller penne af 200 mg	39
*Lægemidlerne er angivet i ATC-nr. orden.		
†Beregninger for certolizumab er foretaget på baggrund af doseringen 200 mg s.c. hver anden uge.		

Sammenligningsgrundlag.

Derudover vil lægemiddelrekommandationen basere sig på det udvidede sammenligningsgrundlag, som er beskrevet i afsnit 7 i [Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#). I det udvidede sammenligningsgrundlag værdisættes det ressourceforbrug, der er knyttet til de behandlingsforløb, der er beskrevet i tabel 7 i [Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#). Fagudvalget vurderer, at ressourceforbruget knyttet til s.c. infliximab ikke medfører ændringer i tabellen.

Referencer

1. European Medicines Agency. Assessment Report Remsima [internet]. Assessment Report. 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/remxima-h-c-2576-x-0062-epar-assessment-report-variation_en.pdf
2. European Medicines Agency E. Produktresumé Remsima [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remxima-epar-product-information_da.pdf
3. European Medicines Agency. Sikkerhedsinformation Xeljanz [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots_da.pdf

Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	19.06.2020	Tillæg opdateret på baggrund af ny sikkerhedsinformation udsendt af EMA ang. tofacitinib.
1.0	18.05.2020	Godkendt af Medicinrådet.