

 Medicinrådet

Protokol for opdatering af Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer for de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om protokollen

Denne protokol omhandler en opdatering af I Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt.

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil udarbejde opdateringen til behandlingsvejledningen. Den indeholder ét klinisk spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin rangering af lægemidlerne på. Til spørgsmålet knytter sig en definition af patientgruppen, de lægemidler Medicinrådet vurderer og effektmålene. Udover det kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. januar 2022
------------------	-----------------

Dokumentnummer	131940
----------------	--------

Versionsnummer	1.1
----------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Baggrund	4
3.	Introduktion	4
3.1	Lægemidlerne	5
4.	Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
4.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
4.2	Valg af effektmål	8
5.	Klinisk sammenligningsgrundlag	9
6.	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	9
7.	Referencer.....	10
8.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	11
9.	Versionslog.....	13



1. Begreber og forkortelser

(c/b/t)DMARDs	Sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (<i>conventional/biological/targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs</i>)
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA	<i>The Food and Drug Administration</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HTA	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
JAK	Januskinase
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
VTE	Venøs tromboemboli



2. Baggrund

Protokollen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme, fordi Medicinrådet den 18. november 2020 besluttede at opdatere behandlingsvejledningen vedrørende lægemidler til kronisk leddegigt fra 2018. Medicinrådet besluttede at opdatere behandlingsvejledningen, fordi den ikke længere er dækkende.

Det primære formål med opdateringen er at revurdere nuværende kliniske rækkefølge af førstevalgslægemidlerne på baggrund af en ny gennemgang af sikkerhedsprofilen af lægemiddelklassen Januskinase (JAK)-hæmmere. Aktuelle protokol vil bl.a. supplere den tidligere protokol med et nyt klinisk spørgsmål.

På baggrund af opdateringen vil [Medicinrådets fælles regionale behandlingsvejledning for kronisk leddegigt](#) blive opdateret med nye anbefalingstabeller med de ligestillede førstevalgslægemidler.

3. Introduktion

For en beskrivelse af sygdommen og nuværende behandling henviser Medicinrådet til [Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt-vers. 1.0](#) og [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt vedr. sc infliximab og tofacitinib-vers. 2.0](#).

Siden udarbejdelsen af behandlingsvejledningen i 2018, er der sket væsentlig udvikling på området, som ikke er afspejlet i den gældende vejledning. Den mest væsentlige udvikling er:

- Der er ny sikkerhedsinformation og -varsel fra EMA (*European Medicines Agency*) og FDA (*The Food and Drug Administration*) vedr. JAK-hæmmeren tofacitinib, som ikke adresseres i den gældende behandlingsvejledning. Sikkerhedsinformationen kommer fra det uafhængige ORAL Surveillance (A3921133)-studie, der undersøger sikkerheden af tofacitinib sammenholdt med en tumor-nekrosis-faktor (TNF)-hæmmer hos patienter med kronisk leddegigt og mindst én kardiovaskulær risikofaktor. Sikkerhedsinformationen omhandler:
 - øget risiko for blodpropper i lungerne og de dybe vener (venøs tromboemboli (VTE)) og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år [1]
 - øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser (*Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)*) og maligniteter (undtagen non-melanom hudkræft (NMSC)) [2].

I juni 2020 ændrede Medicinrådet tofacitinibs anbefaling i behandlingsvejledningen på baggrund af EMAs sikkerhedsadvarsel om øget risiko for VTE og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år [1], således at det ikke længere var ligestillet med de øvrige førstevalgslægemidler. Se tillæg til behandlingsvejledning [her](#).

Herudover vil følgende nye informationer blive omfattet af opdateringen:

- Medicinrådet har ligestillet Januskinase (JAK)-hæmmeren upadacitinib med de eksisterende førstevalgslægemidler. Se anbefaling [her](#).



- Medicinrådet anbefalede ikke JAK-hæmmeren filgotinib som standardbehandling. Se anbefaling [her](#). Medicinrådet har besluttet, at indplaceringen i behandlingsvejledningen først vil ske i forbindelse med en opdatering heraf.

Medicinrådet har på baggrund af sikkerhedsinformationen vedr. tofacitinib vurderet, at der er behov for at revurdere nuværende kliniske rækkefølge og vurdere, i hvilket omfang de enkelte lægemidler af lægemiddelklassen JAK-hæmmere kan ligestilles med de øvrige førstevalgslægemidler. Opdatering af behandlingsvejledningen vil derfor tage udgangspunkt i en ny gennemgang af sikkerheden af JAK-hæmmere. Medicinrådet har undersøgt og vurderet, at der ikke er kommet ny evidens, der vil ændre nuværende vurdering af førstevalgslægemidlernes gavnlige effekter. På baggrund af evidensgennemgangen vil Medicinrådet lave en helhedsvurdering af lægemidlernes effekt og sikkerhed og tage stilling til, hvilke lægemidler der kan ligestilles.

3.1 Lægemidlerne

De lægemidler der vil indgå i det kliniske spørgsmål i tillægget fremgår af tabel 3.1.

Tabel 3.1. Overblik over de lægemidler, der indgår i tillægget til behandlingsvejledningen

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Administration og dosering	Virkningsmekanisme	Godkendt til kombinations- eller monoterapi jf. EMA SPC
L04AA29	Tofacitinib (Xeljanz)	Tablet, 5 mg to gange dagligt	JAK-hæmmer	Kombination med MTX og som monoterapi
L04AA37	Baricitinib (Olumiant)	Tablet, 4 mg én gang dagligt	JAK-hæmmer	Kombination med MTX og som monoterapi
L04AA44	Upadacitinib (Rinvoq)	Tablet, 15 mg én gang dagligt	JAK-hæmmer	Kombination med MTX og som monoterapi
L04AA45	Filgotinib (Jyseleca)	Tablet, 200 mg én gang dagligt	JAK-hæmmer	Kombination med MTX og som monoterapi



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Administration og dosering	Virkningsmekanisme	Godkendt til kombinations- eller monoterapi jf. EMA SPC
L04AA24	Abatacept (Orencia)	<u>Subkutant regime:</u> 125 mg subkutant ugentligt <u>Subkutant regime med induktion:</u> Intravenøs induktionsdosis uge 0: <ul style="list-style-type: none">- 500 mg til pt. ≤ 60 kg- 750 mg til pt. > 60 < 100 kg- 1000 mg til pt. ≥ 100 kg og 125 mg subkutant ugentligt startende uge 0 <u>Intravenøst regime:</u> Infusion uge 0, 2 og 4, herefter hver 4. uge: <ul style="list-style-type: none">- 500 mg til pt. ≤ 60 kg- 750 mg til pt. > 60 < 100 kg- 1000 mg til pt. ≥ 100 kg	Co-stimulations- hæmmer	Kombination med MTX
L04AB01	Etanercept	<u>Subkutant regime:</u> 25 mg to gange pr. uge eller 50 mg ugentligt	TNF hæmmer	Kombination med MTX og som monoterapi
L04AB02	Infliximab	<u>Intravenøst regime:</u> 3 mg/kg legemsvægt uge 0, 2 og 6, herefter 3 mg/kg hver 8. uge Ved manglende respons kan det overvejes at øge dosis trinvis med ca. 1,5 mg/kg op til 7,5 mg/kg hver 8. uge	TNF hæmmer	Kombination med MTX
L04AB04	Adalimumab	<u>Subkutant regime:</u> 40 mg hver 2. uge	TNF hæmmer	Kombination med MTX og som monoterapi
L04AB05	Certolizumab (Cimzia)	<u>Subkutant regime:</u> 400 mg uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge	TNF hæmmer	Kombination med MTX og som monoterapi



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Administration og dosering	Virkningsmekanisme	Godkendt til kombinations- eller monoterapi jf. EMA SPC
L04AB06	Golimumab (Simponi)	<u>Subkutan regime, sprøjte/pen:</u> 50 mg månedligt på den samme dag i måneden	TNF hæmmer	Kombination med MTX
L04AC07	Tocilizumab (RoActemra)	<u>Subkutan regime, sprøjte:</u> 162 mg hver uge <u>Intravenøst regime:</u> 8 mg / kg legemsvægt, dog højst 800 mg, hver 4. uge	IL-6 hæmmer	Kombination med MTX og som monoterapi
L01XC02	Rituximab	<u>Intravenøst regime:</u> 1000 mg uge 0 og 2, regimet gentages hver 6.–12. måned	CD20 antistof	Kombination med MTX efter utilstrækkelig respons eller intolerance overfor andre DMARDs inkl. en eller flere behandlinger med TNF-hæmmer
L04AC03	Anakinra (Kineret)	Subkutan regime 100 mg/dag	IL-1 hæmmer	Kombination med MTX
L04AC14	Sarilumab (Kevzara)	Subkutan regime, 200 mg hver anden uge	IL-6 hæmmer	Kombination med MTX og som monoterapi

Medicinerådet henviser til [Medicinerådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt-vers. 1.0](#), [Medicinerådets vurdering af upadacitinib til behandling af kronisk leddegigt - vers. 1.0](#) og [Medicinerådets vurdering vedr. filgotinib til kronisk leddegigt-vers. 2.0](#) for en nærmere beskrivelse af lægemidlerne.

4. Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler Medicinerådet undersøger (interventioner og komparatorer) og af effektmålene.



Medicinerådet henviser til [Protokol for udarbejdelse af fælles regional behandlingsvejledning vedrørende reumatoid artrit](#) for et overblik over de oprindelige kliniske spørgsmål. Det er på baggrund af de oprindelige kliniske spørgsmål, at førstevalglægemidler er ligestillet i den gældende behandlingsvejledning: [Medicinerådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt-vers. 1.0](#) og [Tillæg til Medicinerådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt vedr. sc infliximab og tofacitinib-vers. 2.0.](#)

Det kliniske spørgsmål i afsnit 4.1.1 i aktuelle protokol vil supplere de oprindelige kliniske spørgsmål.

For at se hvilke lægemidler, der er indiceret til hvilken patientpopulation, se [Medicinerådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt-vers. 1.0](#), [Medicinerådets vurdering af upadacitinib til behandling af kronisk leddegigt - vers. 1.0](#) og [Medicinerådets vurdering vedr. filgotinib til kronisk leddegigt-vers. 2.0.](#)

4.1 Klinisk spørgsmål 1

Kan JAK-hæmmere ligestilles med de øvrige førstevalglægemidler på baggrund af deres sikkerhed?

Population

Patienter med moderat til svær kronisk leddegigt og fortsat sygdomsaktivitet på trods af konventionel syntetisk behandling med sygdomsmodificerende antireumatisk lægemidler (*conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs*, csDMARD). Det gælder patienter, der:

- er i csDMARD-behandling, og som ikke tidligere har modtaget biologisk/targeteret syntetisk behandling (b/tsDMARDs behandlingsnaive)
- er i csDMARD-behandling, og som er b/tsDMARDs behandlingserfarne
- ikke er i csDMARD-behandling, og som er bDMARD/tsDMARDs behandlingsnaive
- ikke er i csDMARD-behandling, og som er bDMARD/tsDMARDs behandlingserfarne.

Interventioner

Se Tabel 3.1, afsnit 3.3.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2.

4.2 Valg af effektmål

Helhedsvurdering

I Medicinerådets gældende behandlingsvejledning blev rækkefølgen af lægemidler i de kliniske spørgsmål afgjort ved at sammenholde evidens for effekt og sikkerhed af bDMARDs og tsDMARDs til behandling af kronisk leddegigt jf. lægemidlerne nævnt i tabel 3.1. I den aktuelle opdatering af



behandlingsvejledningen for kronisk leddegigt er fokus ny evidens og viden, hvad angår sikkerheden af lægemiddelklassen JAK-hæmmere.

Medicinerådet vurderer, at gennemgangen af JAK-hæmmernes sikkerhed vil være bedst belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Effektmål.

Effektmål	Måleenhed
Venøs tromboemboli (VTE)	
Alvorlige infektioner hos patienter over 65 år	Kvalitativ gennemgang
Malignitet	
MACE	

Alle effektmål som fremgår af Tabel 4.1. dækker hændelser, som er sjældne og alvorlige med potentiel fatal udgang. Pga. sjældenheden vil det ikke være meningsfyldt med kvantitative analyser, hvorfor den foreliggende evidens vil blive gennemgået kvalitativt.

På baggrund af den kvalitative gennemgang vil Medicinerådet tage stilling til, hvilke lægemidler der kan ligestilles som førstevalg.

5. Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinerådet vil opdatere nuværende kliniske sammenligningsgrundlag på baggrund af evidensgennemgangen beskrevet i protokollen her. Det opdaterede kliniske sammenligningsgrundlag vil beskrive doser og sammenligningsperiode for de relevante lægemidler i behandlingsvejledningen.

6. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinerådet søger sædvanligvis efter litteratur i henhold til *Metodehåndbog for Medicinerådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinerådets hjemmeside under siden Metoder.

Medicinerådet vil ikke udføre en systematisk litteratursøgning i forbindelse med den aktuelt planlagte opdatering af behandlingsvejledningen. Medicinerådet har på baggrund af det seneste sikkerhedsvarsel fra EMA og FDA vedr. JAK-hæmmere tofacitinib undersøgt, om der findes andre relevante kliniske studier, som kunne inddrages i opdateringen. Medicinerådet har ikke fundet nye kliniske studier og



vurderer, at der ikke foreligger oversigts- og primærartikler, der kan anvendes til at besvare det kliniske spørgsmål. Opdateringen vil derfor blive baseret på data og dokumenter fra internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. EMA, FDA, IQWiG). Endvidere vil sikkerhedsdata fra ORAL-Surveillance-studiet blive inddraget.

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende litteratur de finder relevant i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data jf. Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data¹. Medicinrådet kan vælge at inddrage dette data, hvis det vurderes relevant og fagligt forsvarligt, og hvis data kan styrke evidensgrundlaget markant.

7. Referencer

1. European Medicines Agency. Sikkerhedsinformation Xeljanz [internet]. 2020. 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
2. European Medicines Agency E. Sikkerhedsinformation Xeljanz [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-xeljanz-tofacitinib-increased-risk-major-adverse_en.pdf
3. Medicinrådet. Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt - valg af biologiske og targeterede syntetiske lægemidler. 2018; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/jdkpo2wm/medicinraadets-gennemgang-af-terapiomraadet-kronisk-leddegigt-vers-10_adlegacy.pdf

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



8. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Annemarie Lyng Svensson <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Salome Kristensen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Lars Erik Bartels <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Hanne M. Lindegaard <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Syddanmark
Thomas Adelsten <i>Uddannelsesansvarlig overlæge</i>	Region Sjælland
Maria Krogstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Per Damkier <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Dorte Vendelbo Jensen <i>Overlæge, sekretariatsleder</i>	DANBIO
Philip Bennett <i>Overlæge</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Annette de Thurah <i>Klinisk sygeplejespecialist</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Connie Ziegler <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lene Mandrup Thomsen <i>Patient/Patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



9. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.1	26. januar 2022	Godkendt af Medicinrådet. Protokol version 1.1 er en opdatering af den tidligere godkendte protokol med tilføjelse af et klinisk spørgsmål.
1.0	21. februar 2018	Godkendt af Medicinrådet