

Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt vedrørende subkutan infliximab

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

EMA har den 19. september 2019 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.

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 3 i tillægget her.

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

Nedenstående tabeller erstatter anbefalingstabellerne på side 3-4 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. • Tofacitinib
Overvej	
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

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. • Tofacitinib • Tofacitinib
Overvej	

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.

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/remsimahc2576x0062eparassessmentreportvariation_en.pdf
2. European Medicines Agency E. Produktresumé Remsima [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsimaeeparproductinformation_da.pdf