

Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til kronisk leddegigt

*Anbefaling og det kliniske
sammenligningsgrundlag*



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet udarbejder blandt andet fælles regionale behandlingsvejledninger, som giver en sundhedsfaglig vurdering af de lægemidler, der er sammenlignet inden for et sygdomsområde. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- Rådet indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- Sekretariatet er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- Fagudvalgene består blandt andet af læger, farmakologer og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. lige gode til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling,
- hvilke kriterier der er for stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

I *Medicinrådets opsummering* (dette dokument) præsenteres hovedresultatet af den senest opdaterede evidensgennemgang. Desuden indgår det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.

For yderligere information se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 31. august 2023

Dokumentnummer 177512

Versionsnummer 1.0



Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang

- vedrørende lægemidler til behandling af kronisk leddegigt

Medicinrådet har udarbejdet 'Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt' på baggrund af Medicinrådets beslutning om at angive retningslinjer for anvendelse af eksisterende og nye lægemidler inden for terapiområdet. Herunder at redegøre for, om der er klinisk betydelige forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles. Denne behandlingsvejledning blev godkendt af Rådet den 13. september 2018, se "[Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#)".

Efterfølgende er behandlingsvejledningen opdateret med et tillæg den 22. juni 2022, og formålet med denne opdatering var at indarbejde subkutan infliximab i evidensgennemgangen og ny sikkerhedsinformation angående tofacitinib, se "[Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledningen for kronisk leddegigt vedr. subkutan infliximab og tofacitinib](#)".

Den 10. januar 2023 er behandlingsvejledningen opdateret med et tillæg med det primære formål at revurdere den nuværende kliniske rækkefølge af førstevalgs-lægemidlerne på baggrund af en ny gennemgang af sikkerhedsprofilen af lægemiddelklassen Januskinase (JAK)-hæmmere, se "[Tillæg til Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt - sikkerhedsvurdering af januskinase-hæmmere og rituximab](#)".

Den 31. august 2023 er behandlingsvejledningen opdateret med et tillæg med det formål at revurdere indplaceringen af filgotinib på baggrund af en anmodning om revurdering af filgotinib til kronisk leddegigt fra virksomheden Galapagos NV, da EMAs Committee for Medicinal Products for Human Use har afvist en tidligere bekymring vedr. mandlig fertilitet i forlængelse af behandling med filgotinib (Se [Tillæg til Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt – indplacering af filgotinib-vers. 1.0](#)).

Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Fagudvalget vurderer, at der for nedenstående lægemidler ikke er klinisk betydelige forskelle på de lægemidler, der er angivet under "anvend". Derimod vurderer fagudvalget, at lægemidler angivet under "overvej" og "anvend ikke rutinemæssigt" ikke kan betragtes som ligestillede med lægemidler angivet under "anvend". Lægemidlerne placeret under "overvej" betragtes som ligestillede med hinanden. Indplaceringen af filgotinib, jf. tabel 1.1-1.4, er opdateret efter en revurdering af dets sikkerhed. For indplaceringen af de øvrige lægemidler henvises til "[Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#)" afsnit 4.1.3, 4.2.3, 4.3.3 og 4.4.3, "[Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledningen for kronisk leddegigt vedr. subkutan infliximab og tofacitinib](#)" samt "[Tillæg til Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt - sikkerhedsvurdering af januskinase-hæmmere og rituximab](#)".



Tabel 1.1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til behandling af patienter med kronisk leddegigt, der ikke tidligere er behandlet med b/tsDMARDs, som tolererer kombinationsbehandling med csDMARDs, og som opfylder opstartskriterierne

	Lægemiddel	Administration og dosering	Behandlingsvarighed
Anvend til 80 % af populationen*		S.c. 125 mg ugentligt/i.v. infusion uge 0, 2 og 4, herefter hver 4. uge:	
	Abatacept	500 mg til pt. < 60 kg 750 mg til pt. 60-100 kg 1000 mg til pt. > 100 kg	
	Adalimumab	S.c. 40 mg hver 2. uge	
	Certolizumab	S.c. 400 mg uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge	
	Etanercept	S.c. 25 mg to gange pr. uge eller 50 mg ugentligt	
	Golimumab	S.c. (sprøjte/pen) 50 mg månedligt på den samme dato i måneden	18 måneder
	Infliximab	I.v. 4,5 mg/kg hver 8. uge	
	Sarilumab	S.c. 200 mg hver anden uge	
	Tocilizumab	S.c. 162 mg hver uge I.v. 8 mg/kg legemsvægt, dog højst 800 mg, hver 4. uge	
	Overvej	Baricitinib§#	Tablet, 4 mg én gang dagligt
Filgotinib§#		Tablet, 200 mg én gang dagligt	
Tofacitinib§		Tablet, 5 mg to gange dagligt eller depottablet 11 mg én gang dagligt	18 måneder
Upadacitinib§		Tablet, 15 mg én gang dagligt	
Anvend ikke rutinemæssigt	Anakinra	S.c. 100 mg/dag	
	Infliximab	I.v. 3 mg/kg hver 8. uge	
	Infliximab	I.v. 6 mg/kg hver 8. uge	
	Infliximab	S.c. 120 mg hver 2. uge	

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.



§ 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 kræft og med alvorlige og dødelige infektioner hos patienter over 65 år. På den baggrund er tofacitinib placeret i rubrikken "overvej" ud fra et princip om forsigtighed vedr. patienternes sikkerhed. Baricitinib, filgotinib og upadacitinib er endnu ikke undersøgt på lige fod med tofacitinib, men antages at have samme bivirkningsprofil og placeres i rubrikken "overvej".

En dosis på 2 mg én gang dagligt anbefales til patienter med højere risiko for VTE, alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) og malignitet, for patienter \geq 65 år og til patienter med kroniske eller tilbagevendende infektioner i anamnesen.

⌘ Hos voksne med øget risiko for VTE, MACE og malignitet er den anbefalede dosis 100 mg én gang dagligt og kan optrappes til 200 mg én gang dagligt i tilfælde af utilstrækkelig sygdomskontrol.

Tabel 1.2. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til behandling af patienter med kronisk leddegigt, som skal skifte behandling fra et b/tsDMARDs, som tolererer kombinationsbehandling med csDMARDs, og som opfylder opstartskriterierne

	Lægemiddel	Administration og dosering	Behandlingsvarighed
Anvend *		S.c. 125 mg ugentligt/i.v. infusion uge 0, 2 og 4, herefter hver 4. uge:	
	Abatacept	500 mg til pt. < 60 kg 750 mg til pt. 60-100 kg 1000 mg til pt. > 100 kg	
	Adalimumab	S.c. 40 mg hver 2. uge	
	Certolizumab	S.c. 400 mg uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge	
	Etanercept	S.c. 25 mg to gange pr. uge eller 50 mg ugentligt	
	Golimumab	S.c. (sprøjte/pen) 50 mg månedligt på den samme dato i måneden	18 måneder
	Infliximab	I.v. 4,5 mg/kg hver 8. uge	
	Sarilumab	S.c. 200 mg hver anden uge	
	Tocilizumab	S.c./i.v.	
Overvej	Baricitinib§#	Tablet, 4 mg én gang dagligt	
	Filgotinib§⌘	Tablet, 200 mg én gang dagligt	18 måneder
	Rituximab	I.v. 1000 mg uge 0 og 2; gentages hver 6.-12. måned	



	Lægemiddel	Administration og dosering	Behandlingsvarighed
	Tofacitinib§	Tablet, 5 mg to gange dagligt eller depottablet 11 mg én gang dagligt	
	Upadacitinib§	Tablet, 15 mg én gang dagligt	
Anvend ikke rutinemæssigt	Anakinra	S.c. 100 mg/dag	
	Infliximab	I.v. 3 mg/kg hver 8. uge	
	Infliximab	I.v. 6 mg/kg hver 8. uge	
	Infliximab	S.c. 120 mg hver 2. uge	

* Der er ikke defineret efterlevelsesmål, da der for en del af patienterne gælder særlige overvejelser, der er afhængige af grunden til skiftet. For disse henvises til afsnittet vedr. særlige patientpopulationer. Desuden vurderes der for en del af populationen at være individuelle forhold (f.eks. malignitet, graviditet og amning samt infektionsrisiko), som kan gøre valg af et andet lægemiddel end førstevalget mere hensigtsmæssigt. For disse henvises også til afsnittet vedr. særlige patientpopulationer.

§ 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 kræft og alvorlige og dødelige infektioner hos patienter over 65 år. På den baggrund er tofacitinib placeret i rubrikken "overvej" ud fra forsigtighed vedr. patienternes sikkerhed. Baricitinib, filgotinib og upadacitinib er endnu ikke undersøgt på lige fod med tofacitinib, men antages at have samme bivirkningsprofil og placeres i rubrikken "overvej".

En dosis på 2 mg én gang dagligt anbefales til patienter med højere risiko for VTE, alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) og malignitet, for patienter \geq 65 år og til patienter med kroniske eller tilbagevendende infektioner i anamnesen.

⌘ Hos voksne med øget risiko for VTE, MACE og malignitet er den anbefalede dosis 100 mg én gang dagligt og kan optrappes til 200 mg én gang dagligt i tilfælde af utilstrækkelig sygdomskontrol.

Tabel 1.3. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til behandling af patienter med kronisk leddegigt, der ikke tidligere er behandlet med b/tsDMARDs, som ikke tolererer kombinationsbehandling med csDMARDs, og som opfylder opstartskriterierne

	Lægemiddel	Administration og dosering	Behandlingsvarighed
Anvend til 80 % af populationen*	Etanercept	S.c. 25 mg to gange pr. uge eller 50 mg ugentligt	
	Sarilumab	S.c. 200 mg hver anden uge	18 måneder
	Tocilizumab	S.c. 162 mg hver uge I.v. 8 mg/kg legemsvægt, dog højst 800 mg, hver 4. uge	
Overvej	Adalimumab	S.c. 40 mg hver 2. uge	18 måneder



Lægemiddel	Administration og dosering	Behandlingsvarighed
Baricitinib§#	Tablet, 4 mg én gang dagligt	
Certolizumab	S.c. 400 mg uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge	
Filgotinib§#	Tablet, 200 mg én gang dagligt	
Tofacitinib§	Tablet, 5 mg to gange dagligt eller depottablet 11 mg én gang dagligt	
Upadacitinib§	Tablet, 15 mg én gang dagligt	

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

§ 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 kræft og alvorlige og dødelige infektioner hos patienter over 65 år. På den baggrund er tofacitinib placeret i rubrikken "overvej" ud fra et princip om forsigtighed vedr. patienternes sikkerhed. Baricitinib, filgotinib og upadacitinib er endnu ikke undersøgt på lige fod med tofacitinib, men antages at have samme bivirkningsprofil og placeres i rubrikken "overvej".

En dosis på 2 mg én gang dagligt anbefales til patienter med højere risiko for VTE, alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) og malignitet, for patienter \geq 65 år og til patienter med kroniske eller tilbagevendende infektioner i anamnesen.

Hos voksne med øget risiko for VTE, MACE og malignitet er den anbefalede dosis 100 mg én gang dagligt og kan optrappes til 200 mg én gang dagligt i tilfælde af utilstrækkelig sygdomskontrol.

Tabel 1.4. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til behandling af patienter med kronisk leddegigt, som skal skifte behandling fra et b/tsDMARDs, som ikke tolererer kombinationsbehandling med csDMARDs, og som opfylder opstartskriterierne

	Lægemiddel	Administration og dosering	Behandlingsvarighed
Anvend*	Etanercept	S.c. 25 mg to gange pr. uge eller 50 mg ugentligt	18 måneder
	Sarilumab	S.c. 200 mg hver anden uge	
	Tocilizumab	S.c. 162 mg hver uge I.v. 8 mg/kg legemsvægt, dog højst 800 mg, hver 4. uge	
Overvej	Adalimumab	S.c. 40 mg hver 2. uge	18 måneder
	Baricitinib§#	Tablet, 4 mg én gang dagligt	
	Certolizumab	S.c. 400 mg uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge	



Lægemiddel	Administration og dosering	Behandlingsvarighed
Filgotinib§	Tablet, 200 mg én gang dagligt	
Tofacitinib§	Tablet, 5 mg to gange dagligt eller depottablet 11 mg én gang dagligt	
Upadacitinib§	Tablet, 15 mg én gang dagligt	

* Der er ikke defineret efterlevelseshøjde, da der for en del af patienterne gælder særlige overvejelser, der er afhængige af grunden til skiftet. For disse henvises til afsnittet vedr. særlige patientpopulationer. Desuden vurderes der for en del af populationen at være individuelle forhold (f.eks. malignitet, graviditet og amning samt infektionsrisiko), som kan gøre valg af et andet lægemiddel end førstevalget mere hensigtsmæssigt. For disse henvises også til afsnittet vedr. særlige patientpopulationer.

§ 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 kræft og 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. Baricitinib, filgotinib og upadacitinib er endnu ikke undersøgt på lige fod med tofacitinib, men antages at have samme bivirkningsprofil og placeres i rubrikken "overvej".

En dosis på 2 mg én gang dagligt anbefales til patienter med højere risiko for VTE, alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) og malignitet, for patienter \geq 65 år og til patienter med kroniske eller tilbagevendende infektioner i anamnesen.

¶ Hos voksne med øget risiko for VTE, MACE og malignitet er den anbefalede dosis 100 mg én gang dagligt og kan optrappes til 200 mg én gang dagligt i tilfælde af utilstrækkelig sygdomskontrol.

Medinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode. Det kliniske sammenligningsgrundlag er ens for alle populationer, som indgår i de kliniske spørgsmål.

Tablet 2.1. Doserings- og formuleringstabel for ligestillede lægemidler, jf. Medicinrådets opdaterede behandlingsvejledning

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	125 mg s.c. hver uge
	750 mg i.v. til pt. 60-100 kg	Første injektion dag 0
	1000 mg i.v. til pt. > 100 kg dag 0	
Abatacept, intravenøst regime	500 mg i.v. til pt. \leq 60 kg	500 mg i.v. til pt. \leq 60 kg
	750 mg i.v. til pt. 60-100 kg	750 mg til pt. > 60 kg \leq 100 kg
	1000 mg til pt. > 100 kg	1000 mg til pt. > 100 kg hver 4. uge x 1
	uge 0, 2 og 4	



Lægemiddel*	Initial behandling †	Vedligeholdelsesbehandling
Tofacitinib, oralt regime		5 mg x 2 p.o. hver dag eller 11 mg x 1 p.o hver dag (depottablet)
Baricitinib, oralt regime		4 mg p.o. hver dag
Upadacitinib, oralt regime		15 mg p.o. hver dag
Filgotinib, oralt regime		200 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, subkutan 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, subkutan regime (forfyldt sprøjte/pen)		40 mg s.c. hver 2. uge
Certolizumab, subkutan 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, subkutan regime (forfyldt sprøjte/pen)		50 mg s.c. 1 gang om måneden på samme dato
Anakinra, subkutan regime		100 mg s.c. hver dag på samme tidspunkt



Lægemiddel*	Initial behandling †	Vedligeholdelsesbehandling
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.

Det kliniske sammenligningsgrundlag i tabel 2.2 er baseret på:

- Regimer, som anført i tabel 2.1 (evt. induktionsbehandling + vedligeholdelsesbehandling).
- En behandlingsperiode på 18 måneder (78 uger/546 dage), som fagudvalget estimerer, er den gennemsnitlige behandlingsvarighed før præparatskift.
- En gennemsnitsvægt for patienter på 73,9 kg (baseret på data fra DANBIO).

Tabel 2.2. Klinisk sammenligningsgrundlag jf. Medicinrådets opdaterede behandlingsvejledning

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 Eller 546 tabletter á 11 mg	1.092 546



Lægemiddel, formulering*	Sammenligningsgrundlag for 18 måneder inklusive induktion	Antal doser for 18 måneder inklusive induktion
L04AA37 baricitinib, oral administration	546 tabletter à 4 mg	546
L04AA44 upadacitinib, oral administration	546 tabletter á 15 mg	546
L04AA45 filgotinib, oral administration	546 tabletter á 200 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



Lægemiddel, formulering*	Sammenligningsgrundlag for 18 måneder inklusive induktion	Antal doser for 18 måneder inklusive induktion
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.

Medinrådets omkostningsanalyse

En kommende lægemiddelrekommandation vil basere sig på lægemiddelpriserne og det udvidede sammenligningsgrundlag (omkostningsanalyse), som tidligere er udarbejdet for terapiområdet [UDVIDET SAMMENLIGNINGSGRUNDLAG FOR TERAPIOMRÅDET kronisk leddegigt – version 2.0.](#) I omkostningsanalysen er værdisat det ressourceforbrug, der er knyttet til de behandlingsforløb, som beskrevet i tabel 7 i [Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt.](#) Ressourceforbruget knyttet til filgotinib er det samme som ressourceforbruget for baricitinib, tofacitinib og upadacitinib. Filgotinib vil derfor blive indplaceret i en kommende lægemiddelrekommandation på samme grundlag som disse lægemidler.



Øvrige forhold vedrørende behandlingen

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.

Bionave 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 uveitis) 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 Typhus – oral vaccine) anbefales ikke givet til børn af TNF-hæmmerbehandlede mødre i det første leveår (hvis de er behandlede efter uge 22). 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.

Kriterier for skift af behandling og valg af lægemiddel

Opnår patienten ved en given biologisk behandling ikke det definerede behandlingsmål inden 3-4 måneder (primært behandlingssvigt), eller aftager effekten efter initialt klinisk respons (sekundært behandlingssvigt), skal den fortsatte behandling revurderes.

Hvis det vurderes, at patienten skal skifte behandling fra ét b/tsDMARD til et andet, gælder følgende:

- For patienter, som har oplevet primært eller sekundært behandlingssvigt på et b/tsDMARD, gentages behandling med lægemidlet ikke.
- For patienter, som har oplevet primært behandlingssvigt på et b/tsDMARD, bør lægemidler med anden virkningsmekanisme anvendes.
- For patienter, som har oplevet intolerans/toksicitet på et b/tsDMARD, kan præparater med samme virkningsmekanisme forsøges.



For patienter, som er i kombinationsbehandling med csDMARDs og b/tsDMARD, hvor csDMARD-terapi må opgives pga. bivirkninger, men hvor der er god effekt af behandlingen med b/tsDMARD, anbefaler fagudvalget at fortsætte med den iværksatte b/tsDMARD.

Kriterier for igangsætning af behandling

Beslutning om behandling med biologiske lægemidler træffes ved en ekspertvurdering af patientens diagnose, sygdomsstatus og behandlingserfaring. Biologisk behandling kan tilbydes, hvis alle følgende fire delkriterier er til stede:

1. Aktuel og vedvarende (> 3 måneder) høj sygdomsaktivitet dokumenteret ved mindst to på hinanden følgende konsultationer eller behandlingsmål for remission/lav sygdomsaktivitet ikke er opnået ved højst 6 måneder, dokumenteret ved hyppige kontroller (hver 1.-3. måned).
2. Ekspertvurderet inflammatorisk aktiv og derved forventet reversibel sygdom.
3. Behandlingserfaring med kombinationsbehandling, primært foretrukne er triple csDMARD-terapi (MTX og salazopyrin og hydroxychloroquin) i relevant dosering. Ved brug af MTX tages stilling til optimeret peroral eller subkutan administration op til 25 mg/uge, under hensyntagen til effekt og bivirkninger.
4. Temporær behandling med glukokortikoid systemisk eller som intraartikulær injektion afprøvet.

Ovennævnte delkriterier kan fraviges i følgende situationer:

- a) Serielle røntgenoptagelser viser signifikant, aktuel og klinisk betydende progressiv, erosiv sygdom uanset DAS28crp-værdi (delkriterium 1 fraviges, men ikke 2, 3 og 4). Det afgøres ved ekspertvurdering, om den observerede røntgenologiske progression er signifikant og klinisk betydende. Serielle røntgenoptagelser af hænder og fødder skal udføres ved ordination og 1 år efter en påbegyndt ny behandling. Serielle røntgenoptagelser, som er udført med flere års mellemrum og under forskellige behandlingsregimer, og som viser erosiv progression, kan ikke isoleret set begrunde biologisk behandling.
- b) Kontinuerlig (adskillige måneder) systemisk brug af glukokortikoid ækvipotent med \geq 7,5 mg prednisolon/døgn hos patient, som opfylder delkriterium 2, 3 og 4, men ikke nødvendigvis delkriterium 1, og hvor biologisk behandling forventes at nedbringe/ophøre forbrug af glukokortikoid.

Patienterne bør inden behandlingsstart screenes for latent tuberkulose, kronisk viral hepatitis og andre kroniske infektioner. Før og under biologisk behandling foretages regelmæssig klinisk og paraklinisk kontrol, som beskrevet i den nationale behandlingsvejledning fra Dansk Reumatologisk Selskab (DRS).



Monitorering af effekt og bivirkninger

Vurdering af behandlingseffekt

Det anbefales, at ændringer i DAS-score og opnåelse af LDAS eller DAS-remission og radiologisk non-progression primært benyttes til vurdering af behandlingseffekt.

Dokumentation af sygdomsstatus, behandling, effekt og eventuelle bivirkninger

Alle patientforløb rapporteres til den kliniske database DANBIO. Dokumentation sikres før behandling, ved behandlingsstart og igen efter 12-16 uger med henblik på behandlingsrespons. Yderligere kontrol afhænger af graden af sygdomskontrol, dog som minimum årligt.

Dosisreduktion og seponering af behandling ved remission

Mange patienter i stabil remission kan reduceres i dosis af biologisk behandling, men kun få kan helt ophøre med behandlingen uden at få flare-ups. Hos patienter i stabil remission kan dosisreduktion af b/tsDMARD overvejes, især hvis patienten samtidig får csDMARD. Patienter med auto-antistoffer tolererer formentlig dosisreduktion/seponering dårligere.

Anbefaling:

- Dosisreduktion foretages hos patienter, som har været i remission i mindst 12 måneder (uden anvendelse af glukokortikoid), dokumenteret ved flere kliniske kontroller.
- Ved dosisreduktion skal patienterne kontrolleres tæt og være velinformerede om risikoen for flare-up og symptomer samt handling herpå.

Abrupt seponering anbefales ikke.



Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	31. august 2023	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk