

Tillæg til Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt

Indplacering af filgotinib

Tillæg



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 af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rangering, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydnende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	31. august 2023
-------------------------	-----------------

Ikrafttrædelsesdato	31. august 2023
----------------------------	-----------------

Dokumentnummer	172656
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Medicinrådets anbefaling vedrørende lægemidler til behandling af kronisk leddegigt

Fagudvalget vurderer, at der for nedenstående lægemidler ikke er klinisk betydende 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
Abatacept	S.c. 125 mg ugentligt/i.v. infusion uge 0, 2 og 4, herefter hver 4. uge: 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	
Anvend til 80 % af populationen*	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	18 måneder
Golimumab	S.c. (sprøjte/pen) 50 mg månedligt på den samme dato i måneden	
Infliximab	I.v. 4,5 mg/kg hver 8. uge	
Sarilumab	S.c. 200 mg hver anden uge	



	Lægemiddel	Administration og dosering	Behandlingsvarighed
	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	18 måneder
	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	
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 ≥ 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 *	Abatacept	S.c. 125 mg ugentligt/i.v. infusion uge 0, 2 og 4, herefter hver 4. uge:	
		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	
	Rituximab	I.v. 1000 mg uge 0 og 2; gentages hver 6.-12. måned	18 måneder
	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 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 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	
	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	18 måneder
	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 ≥ 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	
	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	
	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	18 måneder
	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 ≥ 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.

Klinisk sammenligningsgrundlag (opdateret)

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 tabellerne i [Tillæg til Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt - sikkerhedsvurdering af januskinase-hæmmere og rituximab](#) af nedenstående tabel 2.1. Den eneste ændring er, at filgotinib er tilføjet tabellen.

Tabel 2.1. Doserings- og formuleringstabell for ligestillede lægemidler, jf. Medicinrådets opdaterede behandlingsvejledning

Lægemiddel*	Initial behandling †	Vedligeholdelsesbehandling
Abatacept, subkutant regime <u>uden induktion</u> (forfyldt sprøjte/pen)		125 mg s.c. hver uge
Abatacept, subkutant 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 kg ≤ 100 kg 1000 mg til pt. > 100 kg hver 4. uge x 1
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, subkutant 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



Lægemiddel*	Initial behandling †	Vedligeholdelsesbehandling
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.



De mængder (doser x administrationshyppighed) af de ligestillede lægemidler, som vil blive sammenlignet (klinisk sammenligningsgrundlaget) i forbindelse med udarbejdelse af en kommende lægemiddelrekommandation, er angivet i afsnit 7, tabel 6 i [Medicinerådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#). På baggrund af konklusionerne i tillægget her erstattes tabellerne vedr. klinisk sammenligning i [Tillæg til Medicinerådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt - sikkerhedsvurdering af januskinase-hæmmere og rituximab](#) af tabel 2.2 i denne opdatering.

Det kliniske sammenligningsgrundlag i tabel 2.2 er fortsat 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. Medicinerådets 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	1.092
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



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



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

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](#). Fagudvalget har tilføjet filgotinib til anbefalingstabellen, men der vil ikke blive foretaget en opdatering af omkostningsanalysen, idet 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 de øvrige lægemidler.



Indholdsfortegnelse

1.	Introduktion til tillægget.....	14
2.	Baggrund	14
2.1	Lægemidlerne	15
3.	Metoder	17
4.	Resultater	18
4.1	Klinisk spørgsmål 1-4	18
4.1.1	Gennemgang af effekt	18
4.1.2	Sikkerhedsvurdering	18
4.1.3	Fagudvalgets konklusion	19
4.2	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler	19
5.	Sammensætning af fagudvalg	20
6.	Versionslog	21

©Medicinrådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 1. september 2023



Begreber og forkortelser

ATC:	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>
BMI:	<i>Body Mass Index</i>
CD:	<i>Cluster of Differentiation</i>
(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>
IL:	Interleukin
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
i.v.:	Intravenøs
JAK:	Januskinase
MACE:	<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>
MeSH:	<i>Medical Subject Headings</i>
MTX:	Methotrexat
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>
SPC:	<i>Summary of product characteristics</i> (Produktresumé)
s.c.:	Subkutan
TNF:	<i>Tumor-Necrosis-Factor</i>
VTE:	Venøs tromboemboli



1. Introduktion til tillægget

Dette tillæg til Medicinrådets baggrund for gennemgang af terapiområdet vedrørende lægemidler til kronisk leddegigt (behandlingsvejledning) er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme på baggrund af en anmodning om revurdering af filgotinib til kronisk leddegigt fra virksomheden Galapagos NV (herefter "virksomheden"). Revurderingen medfører en opdatering af indplaceringen af filgotinib i anbefalingstabellerne i behandlingsvejledningen.

Filgotinib til indikationen kronisk leddegigt blev vurderet af Medicinrådet i 2021, og lægemidlet blev ikke anbefalet til behandling af patienter med kronisk leddegigt på grund af bekymring vedr. mandlig fertilitet, som var opstået på baggrund af resultater af dyreforsøg ([Medicinrådets anbefaling vedrørende filgotinib til kronisk leddegigt](#)). Effekten af filgotinib på mandlig fertilitet er nu blevet undersøgt i to fase 2-studier, og EMAs Committee for Medicinal Products for Human Use har gennemgået data og afvist bekymringen (se afsnit 4.4 og 4.6 i EMAs [produktresumé](#)). Virksomheden har på dette grundlag anmodet om en revurdering.

I dette tillæg gennemgås sikkerheden af filgotinib og anbefalingstabellerne fra behandlingsvejledningen ([Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt-vers. 1.0 medicinraadet.dk](#)) er opdateret og danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation.

2. Baggrund

Medicinrådet 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 Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer) og af effektmålene. Medicinrådets sammenligning af effekt og sikkerhed af lægemidler til kronisk leddegigt tager udgangspunkt i de kliniske spørgsmål, som er defineret i protokollen for behandlingsvejledningen for kronisk leddegigt ([Protokol for udarbejdelse af fælles regional behandlingsvejledning vedrørende reumatoid arthritis](#)). De kliniske spørgsmål i protokollen er:

1. Hvilken værdi har filgotinib i kombination med MTX sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX for behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?
2. Hvilken værdi har filgotinib i kombination med MTX sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX for behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?
3. Hvilken værdi har filgotinib som monoterapi sammenlignet med etanercept som monoterapi for behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?



4. Hvilken værdi har filgotinib som monoterapi sammenlignet med etanercept som monoterapi for behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

Medicinerådet henviser til den oprindelige protokol for en gennemgang af effektmålene i de kliniske spørgsmål. Det er på baggrund af de oprindelige kliniske spørgsmål, at førstevalgslægemidler er ligestillede i den gældende behandlingsvejledning:

[Medicinerådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt - vers. 1.0](#), [Tillæg til Medicinerådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt vedr. subkutan infliximab og tofacitinib - vers. 2.0](#) samt [Tillæg til Medicinerådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt - sikkerhedsvurdering af januskinase-hæmmere og rituximab](#).

Medicinerådet har gennemgået evidensen for effekt og sikkerhed af filgotinib i [Medicinerådets vurdering vedrørende filgotinib til behandling af kronisk leddegigt](#), og Medicinerådet henviser til denne vurdering for en gennemgang af filgotinibs virkningsmekanisme og dosering.

Grundlaget for revurderingen er baseret på nye data vedr. lægemidlets sikkerhed. Medicinerådet er desuden bekendt med, at der er publiceret resultater fra et fase III-studie (FINCH 3), som vedrører populationerne i de kliniske spørgsmål 1 og 3 i den oprindelige vurdering.

2.1 Lægemidlerne

De lægemidler, der vil indgå i den opdaterede behandlingsvejledning, 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 eller depottablet 11 mg én gang 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)	<p><u>Initial behandling, dosering efter vægt:</u></p> <p>Intravenøs induktionsdosis uge 0:</p> <ul style="list-style-type: none">• 500 mg til pt. < 60 kg• 750 mg til pt. $\geq 60 \leq 100$ kg• 1000 mg til pt. > 100 kg <p><u>Vedligeholdelsesbehandling:</u></p> <p><u>Subkutant regime:</u></p> <p>Efter i.v.-induktion opstartes subkutant regime på 125 mg s.c. ugentligt startende uge 0.</p> <p><u>Intravenøst regime:</u></p> <p>Initial behandling gentages efter 2 og 4 uger, og herefter hver 4. uge:</p> <ul style="list-style-type: none">• 500 mg til pt. < 60 kg• 750 mg til pt. $\geq 60 \leq 100$ kg• 1000 mg til pt. > 100 kg	Co-stimulationshæmmer	Kombination med MTX
L04AB01	Etanercept	<p><u>Subkutant regime:</u></p> <p>25 mg to gange pr. uge eller 50 mg ugentligt</p>	TNF-hæmmer	Kombination med MTX og som monoterapi
L04AB02	Infliximab	<p><u>Intravenøst regime:</u></p> <p>4,5 mg/kg legemsvægt uge 0, 2 og 6, herefter 4,5 mg/kg hver 8. uge</p> <p>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</p>	TNF-hæmmer	Kombination med MTX
L04AB04	Adalimumab	<p><u>Subkutant regime:</u></p> <p>40 mg hver 2. uge</p>	TNF-hæmmer	Kombination med MTX og som monoterapi
L04AB05	Certolizumab (Cimzia)	<p><u>Subkutant regime:</u></p> <p>400 mg uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge</p>	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>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 50 mg månedligt på den samme dato i måneden	TNF-hæmmer	Kombination med MTX
L04AC07	Tocilizumab (RoActemra)	<u>Subkutant 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)	<u>Subkutant regime:</u> 100 mg/dag	IL-1-hæmmer	Kombination med MTX
L04AC14	Sarilumab (Kevzara)	<u>Subkutant regime:</u> 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 behandling af kronisk leddegigt - vers. 2.0](#) for en nærmere beskrivelse af lægemidlerne og en gennemgang af, hvilke lægemidler der er indiceret til hvilken patientpopulation.

3. Metoder

Virksomheden har indsendt dokumentation for filgotinibs påvirkning af mandlig fertilitet baseret på de to studier MANTA og MANTA-Ray. Ved revurderingen af filgotinib forholder Medicinerådet sig desuden til den oprindelige vurdering af filgotinib, til et nyt



publiceret fase III-studie for filgotinib (FINCH 3) samt til EMAs Committee for Human Products (PRACs) sikkerhedsvurdering af filgotinib.

Ved indplaceringen af filgotinib i den kliniske rækkefølge af lægemidler til behandling af patienter med kronisk leddegigt inddrager Medicinrådet således den oprindelige vurdering af filgotinib til behandling af kronisk leddegigt ([Medicinrådets vurdering vedr. filgotinib til behandling af kronisk leddegigt - vers. 2.0](#)) samt til vurderingen af sikkerheden af januskinase-hæmmere (JAK-hæmmere) i "[Tillæg til Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt - sikkerhedsvurdering af januskinase-hæmmere og rituximab](#)".

4. Resultater

4.1 Klinisk spørgsmål 1-4

4.1.1 Gennemgang af effekt

Effekten af filgotinib til patientpopulationerne i de fire kliniske spørgsmål er gennemgået i [Medicinrådets vurdering vedr. filgotinib til behandling af kronisk leddegigt - vers. 2.0](#). Siden Medicinrådets oprindelige behandling af filgotinib har virkningen publiceret resultater fra et fase III-studie (FINCH 3), som undersøger effekt og sikkerhed af filgotinib som monoterapi hos patienter, der ikke tidligere er behandlet med biologiske eller syntetiske targeterede antireumatiske lægemidler (b/tsDMARDs). Studiet undersøger dermed effekt og sikkerhed i populationerne i klinisk spørgsmål 1 og 3. I Medicinrådets oprindelige vurdering blev effekt og sikkerhed af filgotinib til disse to populationer vurderet på baggrund af resultater fra fase III-studiet FINCH 1, der undersøgte filgotinib i kombination med methotrexat sammenlignet med adalimumab og placebo (klinisk spørgsmål 1) og fase IIb-studiet DARWIN 2, der undersøgte filgotinib som monoterapi sammenlignet med placebo (klinisk spørgsmål 3). Medicinrådets fagudvalg vedr. gigtssygdomme har gennemgået resultaterne fra FINCH 3-studiet. Fagudvalget vurderer ikke, at resultaterne giver anledning til at antage, at effekten af filgotinib er anderledes end tidligere vurderet, og Medicinrådet henviser til [Medicinrådets vurdering vedr. filgotinib til behandling af kronisk leddegigt - vers. 2.0](#) for en gennemgang af filgotinibs effekt i de relevante populationer.

4.1.2 Sikkerhedsvurdering

I produktresuméet for filgotinib har en potentiel bivirkning vedr. mandlig fertilitet tidligere fremgået i risikostyringsplanen, fordi der i dyreforsøg blev observeret nedsat fertilitet samt irreversibel nedsat spermatogenese og histopatologiske virkninger på hanlige kønsorganer. På tidspunktet for Medicinrådets oprindelige vurdering af filgotinib var effekten hos mennesker ikke kendt. Medicinrådet vurderede, at filgotinib havde en negativ værdi for patienterne på grund af bekymring vedrørende mandlig fertilitet (se [Medicinrådets anbefaling vedrørende filgotinib til behandling af kronisk leddegigt](#)).



Filgotinibs betydning for mænds fertilitet er efterfølgende blevet undersøgt i de to kliniske fase II-studier MANTA og MANTA-RAY. Studierne undersøgte toksiciteten af 200 mg filgotinib vs. placebo hos mænd med inflammatoriske gigtsygdomme eller inflammatorisk tarmsygdom (n=240). Studierne viste ikke en forskel mellem behandlingsarme i andelen af patienter, som havde $\geq 50\%$ fald i det samlede primære endepunkt "sædparametre" fra baseline til uge 13 (filgotinib 6,7 %, placebo 8,3 %) og til uge 26. Studiet viste ingen relevante ændringer i kønshormoner eller ændringer fra baseline i sædparametre på tværs af behandlingsgrupper. EMA har gennemgået resultaterne og har konkluderet, at de kliniske data ikke tyder på en toksisk effekt af filgotinib på mandlig fertilitet. EMA har derfor fjernet denne risiko fra deres risikostyringsplan i produktresuméet for filgotinib (afsnit 4.4 og 4.6 i [produktresuméet](#)).

Filgotinib er en JAK-hæmmer, og Medicinrådet har tidligere vurderet, at der er en øget sikkerhedsrisiko forbundet med behandling med JAK-hæmmere, som er gennemgået i [Tillæg til Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt - sikkerhedsvurdering af januskinase-hæmmere og rituximab](#).

For en gennemgang af øvrige bivirkninger ved behandling med filgotinib henvises til gennemgangen af filgotinibs bivirkningsprofil i [Medicinrådets anbefaling vedrørende filgotinib til behandling af kronisk leddegigt](#).

4.1.3 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at der ikke kan dokumenteres forskel i effekt mellem filgotinib og de ligestillede behandlinger anbefalet under "anvend" og de øvrige JAK-hæmmere.

Behandling med filgotinib er forbundet med en række bivirkninger. Fagudvalget finder ud fra resultater fra MANTA og MANTA-RAY-studierne samt EMAs vurdering af disse, at data ikke tyder på, at der er en påvirkning på mandlig fertilitet ved behandling med filgotinib.

Fordi filgotinib er en JAK-hæmmer, vurderer fagudvalget, at sikkerheden for filgotinib skal vurderes ud fra en formodning om, at de utilsigtede hændelser, som er rapporteret for andre JAK-hæmmere, også vil optræde i tilsvarende grad for filgotinib som resultat af en klasseeffekt.

4.2 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

Fagudvalget vurderer, at filgotinib kan overvejes til behandling af patienter med kronisk leddegigt og ligestilles med de øvrige JAK-hæmmere.



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedr. gigtsygdomme

Formand

Annemarie Lyng Svensson
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk
Reumatologisk Selskab

Medlemmer

Salome Kristensen (næstformand)
Overlæge

Region Nordjylland

Lars Erik Bartels
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Rikke Asmussen
Afdelingslæge

Region Syddanmark

Grith Eng
Afdelingslæge

Region Sjælland

Maria Krogstrup
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Ane Hornbæk Mortensen
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Per Damkier
Professor, overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Henrik Leffers
1. reservelæge

DANBIO

Philip Bennett
Overlæge

Dansk Reumatologisk Selskab

Connie Ziegler
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Lene Thomsen
Patient/Patientrepræsentant

Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Udpeget af

Thomas Adelsten
Overlæge

Region Sjælland

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



6. Versionslog

Versionslog

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