

Tillæg til Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt

*Sikkerhedsvurdering af januskinase-
hæmmere og rituximab*

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 rækkefølger 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 rækkefølge af lægemidler, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydende 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	10. januar 2023
Dokumentnummer	159480
Versionsnummer	1.2

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 11. januar 2023



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 sammenlignet med lægemidler angivet under "anvend". Indplaceringen af JAK-hæmmere, jf. tabel 1.1-1.4, er opdateret efter en revurdering af deres sikkerhed. Indplacering af rituximab, jf. tabel 1.2, 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 samt "[Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledningen for kronisk leddegigt vedr. subkutan infliximab og tofacitinib](#)".

Table 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
		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	
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	
	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	



	Lægemiddel	Administration og dosering	Behandlingsvarighed
		I.v. 8 mg/kg legemsvægt, dog højst 800 mg, hver 4. uge	
Overvej	Baricitinib [§]	Tablet, 4 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	
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	
Anvend ikke	Filgotinib		

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

Tablet 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
		S.c. 125 mg ugentligt/i.v. Infusion uge 0, 2 og 4, herefter hver 4. uge:	
Anvend *	Abatacept	500 mg til pt. < 60 kg	18 måneder
		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	18 måneder
	Etanercept	S.c. 25 mg to gange pr. uge eller 50 mg ugentligt	



	Lægemiddel	Administration og dosering	Behandlingsvarighed
	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	
	Tocilizumab	S.c./i.v.	
Overvej	Baricitinib§	Tablet, 4 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	
Anvend ikke	Filgotinib		

*Der er ikke defineret efterlevelseshsmål, da der for en del af patienterne gælder særlige overvejelser, der er afhængige af grunde 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 og upadacitinib er endnu ikke undersøgt på lige fod med tofacitinib, men antages at have samme bivirkningsprofil og placeres i rubrikken "overvej".



Tablet 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	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			
Anvend ikke	Filgotinib		

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



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
	Tofacitinib [§]	Tablet, 5 mg to gange dagligt eller depottablet 11 mg én gang dagligt	
	Upadacitinib [§]	Tablet, 15 mg én gang dagligt	
Anvend ikke rutinemæssigt			
Anvend ikke	Filgotinib		

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



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	8
2.	Baggrund for tillæg	9
3.	Introduktion	9
3.1	Lægemidlerne	10
4.	Metoder	12
4.1	Protokolafvigelser	13
4.2	Klinisk spørgsmål.....	13
4.3	Valg af effektmål	14
4.4	Øvrige forhold vedrørende behandlingen	14
4.5	Litteratur	15
5.	Resultater	15
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	15
5.1.1	Sikkerhedsvurdering af EMA.....	15
5.1.2	Sikkerhedsvurdering af FDA.....	16
5.2	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler	17
6.	Øvrige overvejelser.....	17
6.1	Covid-19 og rituximab.....	17
6.2	Vaccination og rituximab	18
6.3	Klinisk sammenligningsgrundlag.....	18
7.	Referencer	19
8.	Sammensætning af fagudvalg	20
9.	Bilag.....	21
10.	Versionslog	26



1. 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)D MARDs	<i>Sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (Conventional/biological/targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs)</i>
EMA	<i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA	<i>The Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>System til at vurdere evidens (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)</i>
HTA	<i>Medicinsk teknologivurdering (Health Technology Assessment)</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IQWiG	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
i.v.	<i>Intravenøs</i>
JAK	<i>Januskinase</i>
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MTX	<i>Methotraxat</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO	<i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)</i>
RCT	<i>Randomiseret kontrolleret studie (Randomised Controlled Trial)</i>
SPC	<i>Summary of product characteristics (Produktresumé)</i>
s.c.	<i>Subkutan</i>
TNF	<i>Tumor-Necrosis-Factor</i>
VTE	<i>Venøs tromboemboli</i>



2. Baggrund for tillæg

Dette tillæg til Medicinrådets baggrund for gennemgang af terapiområdet vedrørende lægemidler til kronisk leddegigt (behandlingsvejledning) er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme, efter Medicinrådets beslutning den 18. november 2020. Medicinrådet besluttede at opdatere behandlingsvejledningen fra 2018, da der er behov for at revurdere sikkerhedsprofilen af lægemiddelklassen Januskinase (JAK)-hæmmere. Opdateringen vil herudover inkludere en indplacering af nye JAK-hæmmere og en ny placering af rituximab i den kliniske rækkefølge af lægemidler.

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

3. Introduktion

I juni 2020 ændrede Medicinrådet anbefalingen for tofacitinib i et tillæg til behandlingsvejledningen, på baggrund af en sikkerhedsadvarsel om øget risiko for VTE og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år [1], således at tofacitinib ikke længere var ligestillet med de øvrige lægemidler i kategorien "anvend". Se tillæg til behandlingsvejledning fra 2018 [her](#). Sikkerhedsinformationen kom fra et post-marketingstudie, ORAL Surveillance (A3921133), der undersøgte sikkerheden af tofacitinib sammenholdt med en *tumor-necrosis-factor* (TNF)-hæmmer hos patienter med kronisk leddegigt og mindst én kardiovaskulær risikofaktor [2].

Sikkerhedsinformationen omhandler mere konkret:

- En øget risiko for blodpropper i lungerne og de dybe vener (venøs tromboemboli (VTE)) og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år [1].
- En øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser (*Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE)) og malignitet (undtagen non-melanom hudkræft (NMSC)) [3].

Medicinrådet vurderede på baggrund af sikkerhedsinformationen vedr. tofacitinib, at der var behov for at revurdere den kliniske rækkefølge af lægemidler til kronisk leddegigt; herunder at vurdere, i hvilket omfang JAK-hæmmere som lægemiddelklasse kan ligestilles med de øvrige lægemidler i kategorien "anvend". Dette gøres i nærværende tillæg til behandlingsvejledningen, som tager udgangspunkt i en ny gennemgang af sikkerheden af alle JAK-hæmmere, herunder også de senest vurderede JAK-hæmmere upadacitinib og filgotinib. I forbindelse med covid-19-pandemien er der registreret sikkerhedssignaler ved brug af rituximab til kronisk leddegigt, som også adresseres i dette tillæg. Hermed er følgende nye informationer omfattet af denne opdatering:

- Medicinrådet har anbefalet Januskinase (JAK)-hæmmeren upadacitinib, men den indgår endnu ikke i behandlingsvejledningen og lægemiddelrekommandationen. Se anbefalingen [her](#).



- Medicinrådet anbefalede ikke JAK-hæmmeren filgotinib som standardbehandling. Se anbefalingen [her](#).
- Det er indikationer på afledte effekter af CD20-antistoffet rituximab i forbindelse med covid-19-infektion.

Medicinrådet har undersøgt og vurderet, at der ikke er kommet ny evidens, der vil ændre den nuværende vurdering af effekten af de øvrige lægemidler, der er ligestillet i kategorien "anvend". Dette tillæg skal betragtes som en foreløbig vurdering, der kan ændre sig, såfremt der publiceres nye data, der giver anledning til en ny vurdering. Dette inkluderer både data vedr. JAK-hæmmere og data vedr. rituximab.

3.1 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.

4. Metoder

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.



Medicinrådet 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 førstevalgslægemidler er ligestillet i den gældende behandlingsvejledning: [Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt - vers. 1.0](#) og [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt vedr. subkutan infliximab og tofacitinib - vers. 2.0](#).

Det kliniske spørgsmål i afsnit 4.2 af dette tillæg er fokuseret på sikkerheden ved JAK-hæmmere. Det kliniske spørgsmål supplerer de to oprindelige kliniske spørgsmål fra behandlingsvejledningen fra 2018, der omfatter alle lægemidler, som fremgår af Tabel 3.1.

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

4.1 Protokolafvigelser

Rituximab er tidligere blevet kategoriseret som et førstevalgslægemiddel. Dette gælder for undergruppen af patienter med kronisk leddegigt, der skal skifte behandling fra et b/tsDMARDs, og som tolererer kombinationsbehandling med csDMARDs. Nye studier og kliniske erfaringer indikerer, at der er afledte effekter af rituximab i forbindelse med covid-19-infektion. Denne problematik er ikke adresseret i protokollen for dette tillæg og udgør derfor en protokolafvigelse. Fagudvalget har adresseret mulige afledte effekter af rituximab og betydningen for den kliniske rækkefølge under afsnit 6. *Øvrige overvejelser*.

4.2 Klinisk spørgsmål

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

Population

Patienter med moderat til svær kronisk leddegigt og fortsat sygdomsaktivitet på trods af konventionel syntetisk behandling med sygdomsmodificerende antireumatiske 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 afsnit 3.1.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.3.

4.3 Valg af effektmål

Helhedsvurdering af sikkerhed

I Medicinrådets behandlingsvejledning fra 2018 og tillæg fra 2020 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 dette tillæg til baggrund for gennemgang af terapiområde for kronisk leddegigt er fokus ny evidens og viden, hvad angår sikkerheden af lægemiddelklassen JAK-hæmmere.

Medicinrådet vurderer, at gennemgangen af JAK-hæmmernes sikkerhed er 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	
Malignitet	Kvalitativ gennemgang
MACE	

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

4.4 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Covid-19 og rituximab

Fagudvalget vil gøre opmærksom på mulige afledte effekter af behandling med anti-CD20-lægemidlet rituximab hos patienter med kronisk leddegigt, der vaccineres mod covid-19.



Vaccination og rituximab

Fagudvalget vil gøre opmærksom på, at der kan være nedsat effekt af vacciner som følge af behandling.

Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede, har Medicinrådet vurderet, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne.

4.5 Litteratur

Medicinrådet 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. Medicinrådet har ikke fundet nye kliniske studier og vurderer, at der ikke foreligger oversigts- og primærartikler udover ORAL-studiet, der kan anvendes til at besvare det kliniske spørgsmål. Dette er i overensstemmelse med oplysninger fra EMA og FDA. Opdateringen er derfor i stedet baseret på offentliggørelser og dokumenter fra EMA og FDA, herunder information fra ORAL-Surveillance-studiet.

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler blev forud for arbejdet inviteret til at indsende litteratur, som de fandt relevant, i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Medicinrådet har ikke modtaget yderligere forslag til litteratur, men har fra en enkelt virksomhed modtaget en række kommentarer og resultatfremstillinger af data fra ORAL-Surveillance-studiet. Fagudvalget har ikke fundet, at data fra virksomheden har bidraget til ændringer af vurderingen.

5. Resultater

I de følgende afsnit bringes resultatet fra ORAL-studiet samt sikkerhedsinformation og resultater vedr. JAK-hæmmere offentliggjort af EMA og FDA, samt disse instansers anbefalinger vedr. brug af JAK-hæmmere til behandling af patienter med kronisk leddegigt. Herudover beskrives fagudvalgets overvejelser omkring denne information, og hvilken indflydelse den har på den samlede anbefaling for den kliniske rækkefølge af lægemidler.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

5.1.1 Sikkerhedsvurdering af EMA

EMA's sikkerhedskomiteé, PRAC, iværksatte i februar 2022 en gennemgang af sikkerheden af JAK-hæmmere, der bruges til at behandle flere kroniske inflammatoriske lidelser, og som blev afsluttet i oktober 2022 [4]. Gennemgangen var foranlediget af de endelige resultater fra ORAL-Surveillance-studiet med JAK-hæmmere tofacitinib sammenlignet



med TNF-alfa-hæmmere (adalimumab og etanercept) [2]. Resultaterne viste, at patienter med kronisk leddegigt, der blev behandlet med tofacitinib og var i risiko for hjertesygdom, var mere tilbøjelige til at opleve en alvorlig kardiovaskulær hændelse, såsom hjerteanfald, slagtilfælde eller død på grund af hjerte-kar-sygdom. I tillæg var tofacitinib forbundet med en højere risiko for at udvikle kræft, for død (uanset årsag), for alvorlige infektioner og blodpropper i lunger og i dybe vener (venøs tromboemboli, VTE) [2].

PRAC konkluderede i den afsluttede gennemgang, at de identificerede risici for tofacitinib er gældende for alle JAK-hæmmere, der er godkendt i EU til behandling af inflammatoriske lidelser. Dette er baseret på de endelige data fra ORAL-studiet [2] og foreløbige resultater fra et observationsstudie, der involverer JAK-hæmmere baricitinib, som indikerer, at der er en samstemmende sikkerhedsprofil med tofacitinib.

Nogle sikkerhedsforanstaltninger er allerede på plads for tofacitinib som et resultat af en gennemgang afsluttet i 2020, som analyserede de foreløbige resultater af ORAL-Surveillance-studiet. Disse foranstaltninger lå til grund for [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt vedr. subkutan infliximab og tofacitinib -vers. 2.0](#). Derudover blev produktinformationen for tofacitinib yderligere opdateret i 2021 for at afspejle den øgede risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser og kræft, der er observeret efter frigivelsen af yderligere data fra dette studie.

For patienter, som er 65 år eller ældre, patienter, som har høj risiko for kardiovaskulære hændelser (myokardieinfarkt og apopleksi), rygere og tidligere langtidsrygere, og for patienter, som har øget risiko for kræft, anbefaler EMA, at JAK-hæmmere kun ordineres, hvis der ikke findes egnede alternativer [4].

Herudover anbefaler EMA, at JAK-hæmmere anvendes med forsigtighed til patienter, som har kendte risikofaktorer for blodpropper i lunger og venøs tromboemboli (VTE). Endvidere bør dosis reduceres i patienter, som kan være i øget risiko for VTE, kræft og kardiovaskulære hændelser [4].

5.1.2 Sikkerhedsvurdering af FDA

FDA har iværksat en parallel undersøgelse af alle JAK-hæmmere. FDA har ekstrapoleret sikkerhedsdata for tofacitinib til de øvrige JAK-hæmmere upadacitinib og baricitinib og anbefaler, at JAK-hæmmere kun anvendes ved utilstrækkelig respons/intolerance over for en eller flere TNF-hæmmere [5]. Den restriktive anbefaling gælder uanset patientens risikoprofil. For nuværende er FDA fremkommet med en sort boksadvarsel (*black box warning*) for upadacitinib, baricitinib og tofacitinib. Den sorte boksadvarsel udgør den højeste sikkerhedsadvarsel hos FDA. Boksadvarselen vises på pakningsvedlægget, og advarer patienter og ordinerende læger om, at lægemidlet kan ordineres, men at det potentielt har farlige bivirkninger.

Denne er tildelt JAK-hæmmerne ud fra et skærpet sikkerhedshensyn og på baggrund af en formodet klasseeffekt. Filgotinib har ikke markedsføringstilladelse i USA.



Upadacitinib og filgotinib

Upadacitinib og filgotinib tilhører begge lægemiddelklassen JAK-hæmmere. Upadacitinib blev anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet i 2020, mens filgotinib under samme vurdering ikke blev anbefalet. På baggrund af den formodede klasseeffekt af JAK-hæmmere indplaceres upadacitinib sammen med tofacitinib og baricitinib i kategorien ”overvej”, mens filgotinib i tillæg ikke betragtes som lige så effektiv som de øvrige JAK-hæmmere og indplaceres i kategorien ”anvend ikke”.

5.2 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

Fagudvalget finder ud fra oplysninger offentliggjort af EMA og FDA, at sikkerheden omkring JAK-hæmmere skal vurderes ud fra formodningen om, at de utilsigtede hændelser, der er rapporteret for tofacitinib i ORAL-Surveillance-studiet, også vil optræde i tilsvarende grad efter behandling med baricitinib og upadacitinib som resultatet af en klasseeffekt. Fagudvalget lægger dog vægt på EMA’s sondring mellem patienter i høj risiko og lav risiko for alvorlige hændelser. På den baggrund har fagudvalget vurderet, at JAK-hæmmere kan overvejes til lavrisikopatienter eller til patienter, hvor øvrige behandlingsalternativer er udtømte.

Fagudvalget vurderer, at upadacitinib, baricitinib og tofacitinib kan overvejes til behandling af patienter med kronisk leddegigt, mens filgotinib ikke bør anvendes.

Nye informationer vedr. rituximab har betydning for den kliniske rækkefølge for en undergruppe af patienter, se afsnit 6.1. *Covid-19 og rituximab*.

6. Øvrige overvejelser

6.1 Covid-19 og rituximab

Fagudvalget ønsker at fremhæve, at rituximab hos patienter med kronisk leddegigt kan medføre nedsat antistofdannelse efter covid-19-vaccination, og at dette i enkelte tilfælde har været sammenfaldende med alvorlige covid-19-forløb [6–8]. Erfaringerne og nyeste kliniske data tilsiger også, at patienter i rituximab-behandling har øget risiko for død i forbindelse med covid-19-infektion [9]. For aktuelle opdateringer og hensigtsmæssig klinisk praksis vedr. brug af rituximab henvises til Dansk Reumatologisk Selskab.

Indtil der foreligger mere evidens vedr. risiko for alvorlige forløb med covid-19 hos patienter behandlet med rituximab, har fagudvalget vægtet nuværende kliniske erfaringer tilegnet under covid-19-pandemien og de nylige kliniske data højt og indplaceret rituximab i kategorien ”overvej” i den kliniske rækkefølge af lægemidler. Dette er relevant for patienter, der skal skifte behandling fra et b/tsDMARDs, som tolererer kombinationsbehandling med csDMARDs, og som opfylder opstartskriterierne.



Fagudvalget finder, at der er gode alternativer til rituximab for denne undergruppe af patienter med kronisk leddegigt.

6.2 Vaccination og rituximab

Sundhedsstyrelsen tilbyder vaccination mod lungebetændelse og influenza til borgere i særlig risiko, se [Pneumokokvaccination - Sundhedsstyrelsen](#) og [Influenzavaccination - Sundhedsstyrelsen](#). Dette inkluderer alle over 65 år og ved en række kroniske sygdomme, som en del patienter lider af i tillæg til deres gigtdiagnose. Udover at der er rapporteret nedsat effekt af vaccination mod covid-19 som følge af behandling med rituximab [6–8], er der også observeret nedsat effekt af andre vacciner. Patienter anbefales vaccination inden opstart af behandling med rituximab.

6.3 Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinrådet har sammenlignet doser og behandlingsvarigheder for alle lægemidler, der er klinisk ligestillet. Vurderingen er sammenfattet i det kliniske sammenligningsgrundlag, som fremgår af bilag 1. Vurderingen har afsæt i det kliniske sammenligningsgrundlag, som blev udarbejdet i forbindelse med Medicinrådets behandlingsvejledning fra 2018 ([Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#)).



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. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316–26.
3. 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
4. European Medicines Agency. Sikkerhedsinformation Xeljanz [internet]. 2022-10-28. Tilgængelig fra: [EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-material/ema-recommends-measures-to-minimise-risk-of-serious-side-effects-with-janus-kinase-inhibitors-for-chronic-inflammatory-rheumatoid-arthritis_en.pdf).
5. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(5):301–4.
6. Ammitzbøll C, Bartels LE, Bøgh Andersen J, Risbøl Vils S, Elbæk Mistegård C, Dahl Johannsen A, et al. Impaired Antibody Response to the BNT162b2 Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccine in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol* [internet]. 2021;3(9):622–8. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr2.11299>
7. Cordtz R, Kristensen S, Westermann R, Duch K, Pearce F, Lindhardsen J, et al. COVID-19 infection and hospitalization risk according to vaccination status and DMARD treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* [internet]. 2022;(April):1–12. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/keac241/6568011>
8. Schreiber K, Graversgaard C, Petersen R, Jakobsen H, Bojesen AB, Krogh NS, et al. Reduced Humoral Response of SARS-CoV-2 Antibodies following Vaccination in Patients with Inflammatory Rheumatic Diseases—An Interim Report from a Danish Prospective Cohort Study. *Vaccines*. 2022;10(1):1–7.
9. Andersen KM, Bates BA, Rashidi ES, Olex AL, Mannon RB, Patel RC, et al. Long-term use of immunosuppressive medicines and in-hospital COVID-19 outcomes: a retrospective cohort study using data from the National COVID Cohort Collaborative. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(1):e33–41.



8. Sammensætning af fagudvalg

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
<i>Udpegning i gang</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
Henrik Leffers <i>1. reservelæge</i>	DANBIO
Philip Bennett <i>Overlæge</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Karl Emil Nelveg-Kristensen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Nefrologisk 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



9. Bilag

Bilag 1. 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 behandlingsvejledning for kronisk leddegigt vedr. sc infliximab og tofacitinib-vers. 2.0 \(medicinraadet.dk\)](#) af nedenstående tabel 9.1. Den eneste ændring ift. version 2.0 er, at upadacitinib er tilføjet tabellen.

Tabel 9.1. Doserings- og formuleringstabell 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 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 x1
Tofacitinib, oralt regime		5 mg x 2 p.o. hver dag eller 11 mg x 1 p.o (depottablet)
Baricitinib, oralt regime		4 mg p.o. hver dag
Upadacitinib, oralt regime		15 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



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
Aarilumab, 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 [Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt](#). På baggrund af konklusionerne i tillægget her erstattes tabellerne vedr. klinisk sammenligning i [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt vedr. subkutan infliximab og tofacitinib - vers. 2.0](#) med tabel 9.2 i denne opdatering.

Det kliniske sammenligningsgrundlag i tabel 9.2 er fortsat baseret på:

- Regimer, som anført i tabel 9.1 (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 9.2. 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	1.092
L04AA37 baricitinib, oral administration	546 tabletter à 4 mg	546
L04AA44 upadacitinib, oral administration	546 tabletter á 15 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



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

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 upadacitinib til anbefalingstabellen, men der vil ikke blive foretaget en opdatering af omkostningsanalysen, idet ressourceforbruget knyttet til upadacitinib er det samme som ressourceforbruget for baricitinib og tofacitinib. Upadacitinib vil derfor blive indplaceret i en kommende lægemiddelrekommandation på samme grundlag som de øvrige lægemidler.



10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.2	10. januar 2023	<p>Tillægget er opdateret som følge af, at EMA's sikkerhedskomiteé, PRAC, har afsluttet gennemgang af sikkerheden af JAK-hæmmere, som tidligere kun har været beskrevet som foreløbige resultater. Opdateringen har ikke medført ændringer i anbefalingerne i tabellerne.</p> <p>Det er tilføjet i fodnoter under tabeller, at behandling med JAK-hæmmere er forbundet med en øget risiko for kræft. Det er herudover tilføjet, at tofacitinib også kan administreres som depottablet 11 mg én gang dagligt.</p>
1.1	22. november 2022	<p>Tillægget er opdateret, således at lægemidler i Tabel 1.3 under kategorien "Overvej" nu tydeligt fremgår.</p> <p>Herudover er lægemidler i kategorien "Overvej" nu konsekvent opstillet alfabetisk i Tabel 1.1 - 1.4.</p>
1.0	31. august 2022	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