



# Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) och Xeljanz (tofacitinib) vid reumatoid artrit

Uppföljning av ordnat införande 2021-12-02

## Sammanfattning och slutsatser

JAK-hämmarna baricitinib, tofacitinib, upadacitinib och filgotinib är läkemedel i tablettform som används vid olika former av autoimmuna sjukdomar. JAK-hämmarna förskrevs initialt främst vid reumatoid artrit men är nu också godkända vid exempelvis inflammatorisk tarmsjukdom och atopisk dermatit.

JAK-hämmarna ingick i nationellt ordnat införande vid indikationen måttlig till svår reumatoid artrit mellan maj 2017 och oktober 2021. Återbäringsavtal finns för produkterna åtminstone fram till september år 2022.

I samband med att återbäringsavtalen uppdaterats har NT-rådets rekommendation om förstahandsval bland JAK-hämmarna också i vissa fall ändrats. En uppföljning av hur JAK-hämmarna har använts visar att NT-rådets rekommendation om preparatval följdes relativt väl, med en initial hög användning av baricitinib vid reumatoid artrit, och senare en påtaglig ändring av nyinsättningen till upadacitinib.

I en fördjupad analys undersöktes användningen av JAK-hämmare under de tre första åren efter introduktionen av läkemedlen. Analysen visar bland annat att kön eller utbildningslängd inte påverkade sannolikheten att sättas in på JAK-hämmare jämfört med biologiska läkemedel vid reumatoid artrit. Den visar också att JAK-hämmare tidigt blev ett relativt ofta använt andra- och tredjehandsalternativ till TNF-hämmare vid reumatoid artrit.

Det finns i dagsläget en ganska stor variation mellan regionerna i hur mycket man använder JAK-hämmare, men alla regioner har en tydlig användning. Eftersom JAK-hämmarna på gruppnivå bedömts som kliniskt likvärdiga med TNF-hämmare är deras huvudsakliga värde att tillföra ytterligare behandlingsalternativ. Det är tydligt att de används som alternativ i alla regioner, i vart fall i viss utsträckning.



## Bakgrund

Januskinaser (JAK) medierar intracellulära signaler från flera olika typer av hormoner och cytokiner såsom interleukiner, erythropoetin, leptin och interferoner. Blockad av JAK kan därför påverka signalering inom flera olika av kroppens system. År 2013 introducerades den första JAK-hämmaren i Sverige. Det var ruxolitinib (Jakavi, huvudsaklig affinitet till receptorer: JAK1/2), som används vid vissa blodsjukdomar.

Tofacitinib (Xeljanz, JAK 1/3/[2]) och baricitinib (Olumiant, JAK 1/2) godkändes 2017 för behandling av reumatoid artrit och inkluderades bägge i läkemedelsförmånerna i april 2017 med subventionsbegränsning till patienter med måttlig till svår sjukdom där sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARDs) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar.

Under 2018 godkändes och subventioneras tofacitinib för två ytterligare indikationer – ulcerös kolit och psoriasisartrit, och under 2020 för juvenil idiopatisk artrit. Under 2020 godkändes och subventionerades baricitinib för behandling av atopisk dermatit.

Upadacitinib (Rinvoq, JAK 1/3) godkändes och subventioneras för behandling av reumatoid artrit i början av 2020. Därefter har läkemedlet godkänts för indikationerna psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och atopisk dermatit.

I slutet av 2020 ändrades subventionsbegränsningen för JAK-hämmarna vid inflammatoriska sjukdomar till när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. I början av 2021 subventionerades JAK-hämmaren filgotinib (Jyseleca, JAK 1) för behandling av reumatoid artrit med samma subventionsbegränsning som övriga alternativ.

Alltsedan introduktionen av tofacitinib och baricitinib har regionerna haft återbäringsavtal med läkemedelsföretagen för JAK-hämmarna. NT-rådets rekommendation till regionerna har varit att i valet mellan JAK-hämmare och TNF-hämmare i första hand använda den mest kostnadseffektiva TNF-hämmaren vid behandling av vuxna patienter med måttlig till svår reumatoid artrit när ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARDs) inte haft tillräcklig effekt eller givit biverkningar. Baserat på återbäringsavtalets utformning för respektive produkt har NT-rådets rekommendationer vid val av JAK-hämmare för jämförbara indikationer varit enligt tabellen nedan:

Tidsperiod	Förstahandsval bland JAK-hämmarna vid måttlig till svår reumatoid artrit enligt NT-rådet
April 2017 – september 2017	Olumiant (baricitinib) & Xeljanz (tofacitinib)
Oktober 2017 – augusti 2020	Olumiant (baricitinib)
September 2020 – mars 2021	Rinvoq (upadacitinib)
April 2021 – juni 2021	Xeljanz (tofacitinib)*
Juli 2021 – oktober 2021	Rinvoq (upadacitinib) eller Jyseleca (filgotinib)

Tabell 1. NT-rådets rekommendation av preparat vid behandling med JAK-hämmare vid reumatoid artrit.

\*EMA:s säkerhetskommitté PRAC publicerade i juni 2021 en granskning som indikerade en ökad risk för allvarliga ogynnsamma händelser hos vissa äldre patienter som behandlas med Xeljanz jämfört med TNF-hämmare. Den uppdaterade säkerhetsinformationen gjorde att Xeljanz inte längre rekommenderades som ett förstahandsalternativ.

Den första november 2021 avslutades det nationella ordnade införandet för JAK-hämmarna vid reumatoid artrit, och hanteras nu istället av de regionala läkemedelskommittéerna. Återbäringsavtalen för produkterna kvarstår minst till september år 2022.

Samverkansmodellen för läkemedel följer upp introduktionen av JAK-hämmarna under de år de hanterades inom ramen för det nationella införandet. Uppföljningen utgår dels från uppgifter från Läkemedelsregistret, dels från en fördjupad analys baserat på SRQ (Svensk Reumatologis Kvalitetsregister) kopplat till flera nationella register.

## Introduktionstakt och preparatval

Data från Läkemedelsregistret visar att cirka 6 400 patienter har påbörjat behandling med någon JAK-hämmare sedan år 2017 fram till Kvartal 3 2021. Under det tredje kvartalet 2021 expedierades cirka 2 900 personer läkemedlen på apotek. Baricitinib har använts mest men upadacitinib har sedan introduktionen år 2020 den högsta nyinsättning av alternativen (se figur 1).

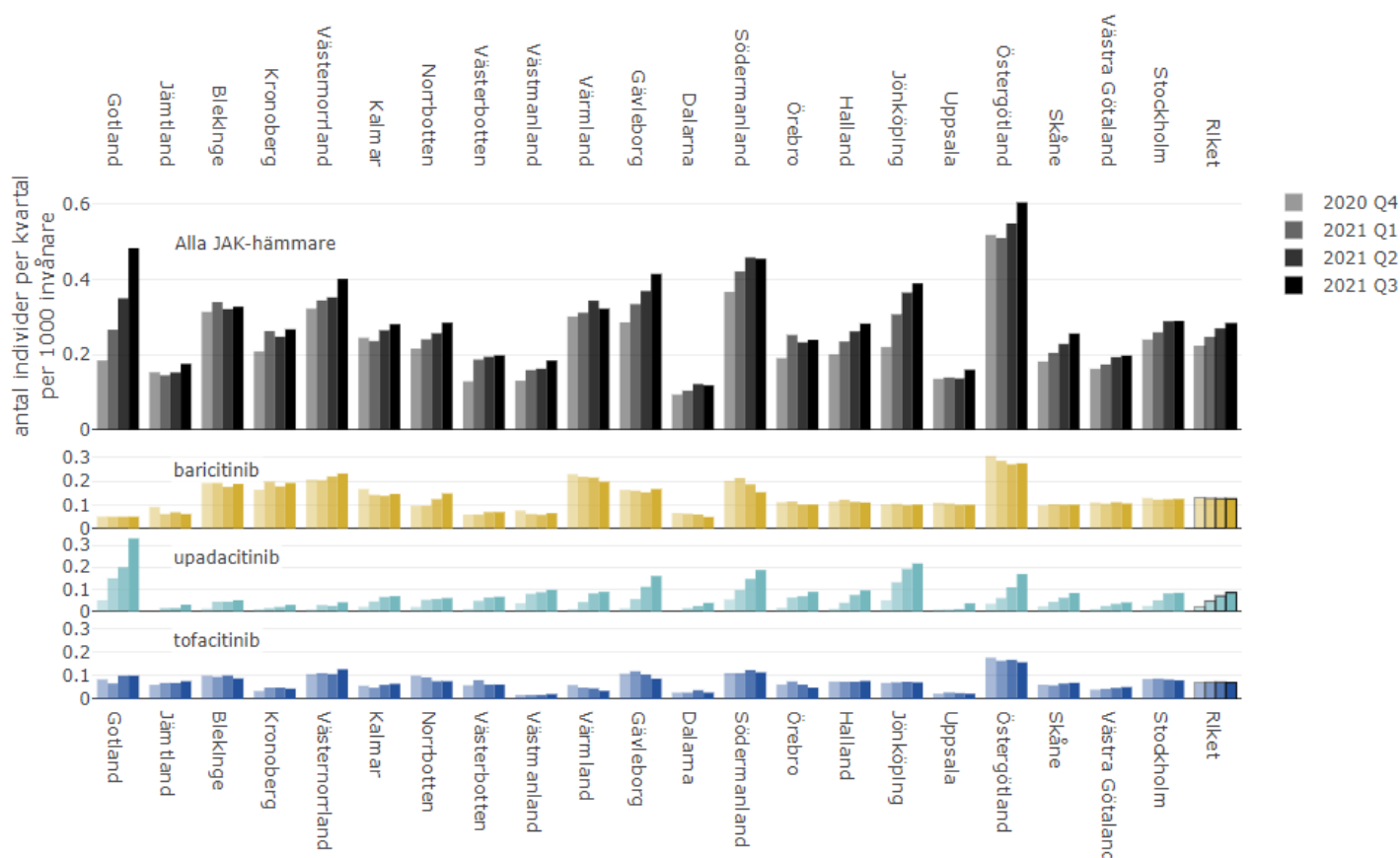


Figur 1 Antal användare av baricitinib, upadacitinib och tofacitinib i Sverige fram till kvartal 3 år 2021. Prevalens (grön stapel) och incidens (blå stapel) per kvartal.

Baricitinib är den mest använda JAK-hämmaren fram till kvartal 3 2021. Sedan introduktionen av upadacitinib är dock den substansen de mest valda vid nyinsättning. Användningen över tid är därför överlag i linje med NT-rådets rekommendationer under tidsperioderna. Jämförelsen tar inte hänsyn till indikation och en andel av patienterna har fått tofacitinib vid inflammatorisk tarmsjukdom under 2018 till 2021, och där är baricitinib inte ett alternativ (se tabell 2).

## Geografisk variation

Användningen av JAK-hämmare de senaste fyra kvartalen (Q4 2020 till Q3 2021) är tydligt högre i framförallt Östergötland i jämförelse med andra regioner, medan användningen är lägre i exempelvis Uppsala och Dalarna (se figur 2). Den högre användningen i Östergötland beror på en hög användning av tofacitinib och baricitinib samt en snabb introduktion av upadacitinib. Eftersom analysen inte tar hänsyn till om patienterna tidigare behandlats med TNF-hämmare går det inte att avgöra hur följsamheten till TLV:s subventionsbegränsning varierar mellan regionerna.



Figur 1 Användning av JAK-hämmare (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib och filgotinib) under de senaste fyra kvartalen uppdelat på patienternas hemregion. Antal individer som expedierats läkemedlet under kvartalet per antal tusen invånare vid innevarande års början. Separata grafer visar användningen av tofacitinib (blå), baricitinib (gul) & upadacitinib (blågrön). Filgotinib har hittills låg användning och redovisas inte separat. Vid den sammanräknade analysen för alla JAK-hämmare kommer en individ som använt fler än ett av alternativen under samma kvartal räknas flera gånger. Regionerna är sorterade efter befolkningsstorlek.

## Fördjupad analys av introduktionen av tofacitinib och baricitinib

Avdelningen för klinisk epidemiologi (KEP), Institutionen för medicin på Karolinska Institutet har på uppdrag av regionerna tagit fram ett underlag som ger fördjupad information om hur tofacitinib och baricitinib användes den första tiden efter att läkemedlen introducerades i Sverige, år 2017 till utgången av 2019. Studien godkändes av regionala etiknämnden i Stockholm (referens 2020-01756).

Analyserna baseras på data från Svensk Reumatologis Kvalitetsregister som kopplats till data från de nationella registren Patientregistret, Läkemedelsregistret, Befolkningsregistret samt LISA-databasen<sup>1</sup>. Uppgifter om tidigare läkemedelsbehandlingar fram till behandlingstillfället baseras på data från 1999 för kvalitetsregistret och från 2005 för Läkemedelsregistret. Uppgifter om tidigare diagnoser i Patientregistret baseras på data från 2001 och framåt. Täckningsgraden för reumatoid artrit i SRQ var cirka 85 procent år 2019<sup>2</sup>, med viss variation mellan regioner. Eftersom analysen inkluderar koppling av data med Läkemedelsregistret och Patientregistret bedöms täckningen av analysen sammantaget bli högre än så.

Rapporten från KEP beskriver huvudsakligen patienter med reumatiska sjukdomar, men redovisar också användningen vid övriga indikationer. JAK-hämmarnas först godkända indikationer var vid reumatisk sjukdom, och det var för den indikationen som var föremål för ordnat införande. Hela rapporten från KEP återfinns i bilaga 1.

### Patienter som fått behandling

Under år 2017 till 2019 skedde den huvudsakliga användningen av JAK-hämmarna vid reumatoid artrit och där hade baricitinib tydligt störst användning (se tabell 2). Användningen av tofacitinib vid framförallt psoriasisartrit och ulcerös colit ökade under år 2018 och 2019.

Diagnos	Antal patienter som inlett behandling							
	2017-2019		2017		2018		2019	
	Baricitinib	Tofacitinib	Baricitinib	Tofacitinib	Baricitinib	Tofacitinib	Baricitinib	Tofacitinib
RA	1875	435	281	133	846	134	748	168
PsA	88	286	11	5	35	88	42	193
SpA	44	46	6	<5	13	15	25	29
AS	17	22	<5	0	7	10	9	12
Mono/polyartrit UNS	94	46	10	6	47	14	37	26
JIA	155	54	26	9	67	21	62	24
Ulcerös colit	0	178	0	<5	0	38	0	138
Crohns sjukdom	<5	10	-	-	0	<5	<5	8
Annan icke-reumatisk sjukdom	52	41	8	5	11	15	33	21

Tabell 2. Antal patienter som inlett behandling med baricitinib eller tofacitinib under år 2017 till 2019 uppdelade på år och diagnos. RA: reumatoid artrit, PsA: psoriasisartrit, SpA: Spondylartrit, AS: Ankyloserande spondylit, JIA: Juvenil idiopatisk artrit. När flera olika fördefinierade diagnoser identifierades för en enskild patient definierades diagnos enligt motsvarande hierarki som i kolumnen 'Diagnos' i tabellen. Tabell anpassad efter tabell 5 i KEPs rapport.

<sup>1</sup> Longitudinell integrationsdatabas för Sjukförsäkrings- och Arbetsmarknadsstudier

<sup>2</sup> [https://openvap.compos.se/srq/7\\_1/](https://openvap.compos.se/srq/7_1/)

Vid en jämförelse mellan patienter med reumatoid artrit som inledde behandling med bDMARDs under år 2017 till 2019 var de patienter som inledde behandling med JAK-hämmare äldre (ser tabell 3). Det verkar inte som att kön eller utbildningslängd påverkade sannolikheten att inleda behandling med JAK-hämmare, jämfört med bDMARDs.

	JAK-hämmare	bDMARD	p-värde
<b>Alla</b>	2264	9215	
<b>Åldersgrupp</b>			
0-18	<5 (0.18%)	60 (0.65%)	-
18-34	108 (4.77%)	736 (7.99%)	<0.001
35-44	177 (7.82%)	999 (10.84%)	<0.001
45-54	459 (20.27%)	1775 (19.26%)	0,56
55-64	604 (26.68%)	2289 (24.84%)	Ref
65-74	591 (26.10%)	2268 (24.61%)	0,74
75+	321 (14.18%)	1088 (11.81%)	0,02
<b>Kön</b>			
Kvinna	1835 (81.05%)	7171 (77.82%)	Ref
Man	429 (18.95%)	2044 (22.18%)	0,33
<b>Utbildningslängd</b>			
≤9 år	432 (19.08%)	1695 (18.39%)	0,27
10-12 år	1081 (47.75%)	4356 (47.27%)	Ref
>12 år	741 (32.73%)	3027 (32.85%)	0,48
Saknas	10 (0.44%)	137 (1.49%)	0,18
<b>Antal tidigare bDMARD</b>			
0	276 (12.19%)	4038 (43.82%)	<0.001
1	342 (15.11%)	2066 (22.42%)	Ref
2	438 (19.35%)	1283 (13.92%)	<0.001
3+	1208 (53.36%)	1828 (19.84%)	<0.001

Tabell 3 Antal (och andel) patienter med reumatoid artrit som inlett behandling med JAK-hämmare eller nytt bDMARD (biologiska sjukdomsmodifierande läkemedel, ex. vis. TNF-hämmare) under år 2017 till 2019 uppdelade i åldersgrupp, kön, utbildningslängd och antal tidigare använda bDMARD. För att inkluderas skulle patienter som sattes in på JAK-hämmare tidigare ha behandlats med minst ett sjukdomsmodifierande läkemedel tidigare, syntetiskt eller biologiskt (totalt 46 patienter exkluderade). P-värden från logistisk modell som inkluderade alla variabler i tabellen för vilka karaktäristika som är associerade med skillnad i sannolikhet för insättning av JAK-hämmare jämfört med ny bDMARD (enbart åldersgrupp ≥ 18). Tabell anpassad efter tabell 3b i KEPs rapport.

För patienter med reumatoid artrit som sedan tidigare behandlades med TNF-hämmare var det vanligaste valet av ny behandling vid behandlingsbyte en annan TNF-hämmare. Under den studerade tidsperioden var en JAK-hämmare det näst mest vanliga valet vid byte från TNF-hämmare oavsett om JAK-hämmaren sattes in som andra-, tredje- eller fjärdehandsalternativ (Se tabell 4).

Behandlingsordning TNF-hämmare	Ny behandling	Antal nya behandlingar
Första	TNF-h	1826
Första	JAK-h	277
Första	IL-6	143
Första	B-cell	168
Första	T-cell	234
Första	Annat	26
Andra	TNF-h	839
Andra	JAK-h	260
Andra	IL-6	136
Andra	B-cell	99
Andra	T-cell	168
Andra	Annat	30
Tredje	TNF-h	393
Tredje	JAK-h	130
Tredje	IL-6	72
Tredje	B-cell	37
Tredje	T-cell	95
Tredje	Annat	11

Tabell 4 Antal nya behandlingar satts in under år 2017 till 2019 hos patienter med reumatoid artrit och som tidigare behandlades med TNF-hämmare, uppdelat på typ av ny behandling och i vilken behandlingsordning den tidigare TNF-hämmaren satts in av alla tillgängliga bDMARD. TNF-h: L04AB01, L04AB02, L04AB04, L04AB05, L04AB06; IL-6: L04AC07, L04AC14; B-cell: L01XC02, L04AA26; T-cell: L04AA24; Annat: L04AC03, L04AC05, L04AC08, L04AC10, L04AC13; JAK-h: L04AA37, L04AA29. Tabell anpassad efter tabell 6 i KEPS rapport.

## Följsamhet till subventionsbegränsning och NT-rådets rekommendation

Subventionsbegränsningen som gällde för JAK-hämmarna under åren 2017 till 2019 innebar att patienter med reumatisk sjukdom tidigare skulle ha behandlats med något sjukdomsmodifierande läkemedel (DMARD) som inte haft tillräcklig effekt eller givit biverkningar. DMARDs är en relativt bred grupp läkemedel med både målriktade biologiska läkemedel såsom TNF-hämmare och äldre mindre specifika läkemedel såsom metotrexat och sulfasalazin. NT-rekommendationen 2017 innebar att TNF-hämmare bör användas innan insättning av JAK-hämmare.

Under åren 2017 till 2019 ökade andelen patienter som sattes in på JAK-hämmare utan att tidigare prövat något bDMARD från 7 procent till 14 procent nationellt (se tabell 5). Andelen patienter som inte hade prövat något äldre icke-specifikt läkemedel var cirka 3-4 procent under hela tidsperioden.



	2017 - 2019		2017		2018		2019	
	JAK-h	bDMARD	JAK-h	bDMARD	JAK-h	bDMARD	JAK-h	bDMARD
<b>Antal tidigare behandlingar bDMARD</b>								
0	283 (12 %)	4272 (38 %)	29 (7 %)	1082 (39 %)	122 (12 %)	1730 (40 %)	132 (14 %)	1460 (34 %)
1-2	788 (34 %)	4455 (39 %)	122 (29 %)	1109 (40 %)	347 (35 %)	1615 (38 %)	319 (35 %)	1731 (41 %)
3-4	659 (29 %)	1706 (15 %)	112 (27 %)	433 (15 %)	299 (31 %)	622 (15 %)	248 (27 %)	651 (15 %)
5+	580 (25 %)	881 (8 %)	151 (36 %)	173 (6 %)	212 (22 %)	317 (7 %)	217 (24 %)	391 (9 %)
<b>Antal tidigare behandlingar csDMARD</b>								
0	62 (3 %)	391 (3 %)	14 (3 %)	108 (4 %)	28 (3 %)	156 (4 %)	20 (2 %)	127 (3 %)
1-2	715 (31 %)	4759 (42 %)	115 (28 %)	1135 (41 %)	291 (30 %)	1845 (43 %)	309 (34 %)	1779 (42 %)
3+	1533 (66 %)	6164 (54 %)	285 (69 %)	1554 (56 %)	661 (67 %)	2283 (53 %)	587 (64 %)	2327 (55 %)

Tabell 5 Antal (och andel) behandlingar med JAK-hämmare hos patienter med reumatoid artrit (JAK-h, baricitinib eller tofacitinib) eller bDMARD (biologiska sjukdomsmodifierande läkemedel) under år 2017 till 2019 uppdelat på år och antal tidigare behandlingar med bDMARD eller csDMARD (icke-specifika sjukdomsmodifierande läkemedel ex. vis. metotrexat). Tabell anpassad efter tabell 7 i KEPS rapport.

En analys av hur stor andel patienter i de olika regionerna som inte prövat något biologiskt eller annan typ av målriktat sjukdomsmodifierande läkemedel innan insättning av JAK-hämmare visade på relativt stor variation. Bland de större regionerna hade 14 procent av patienterna i Region Stockholm inte prövat någon målriktad behandling innan insättning av JAK-hämmare mellan åren 2017 till 2019, till skillnad mot exempelvis Västra Götaland och Skåne där 7 respektive 8 procent inte prövat annan behandling innan (se tabell 6).

Region	Antal inledda behandlingar		Antal inledda behandlingar med ingen tidigare användning b/tsDMARD		Andel utan tidigare b/tsDMARD	
	JAK-h	bDMARD	JAK-h	bDMARD	JAK-h	bDMARD
Blekinge	68	437	15	132	22%	30%
Dalarna	46	731	<5	282	7%	39%
Gotland	20	335	0	124	0%	37%
Gävleborg	100	915	8	345	8%	38%
Halland	88	844	10	335	11%	40%
Jämtland	47	354	<5	106	6%	30%
Jönköping	47	671	<5	294	6%	44%
Kalmar	85	761	6	268	7%	35%
Kronoberg	51	588	9	247	18%	42%
Norrbottnen	82	857	6	269	7%	31%
Skåne	401	3462	33	1280	8%	37%
Stockholm	809	6879	115	2512	14%	37%
Södermanland	134	830	6	331	5%	40%
Uppsala	56	882	<5	300	5%	34%
Värmland	160	720	40	248	25%	34%
Västerbotten	66	594	<5	237	5%	40%
Västernorrland	105	833	13	291	12%	35%
Västmanland	39	967	<5	366	8%	38%
Västra Götaland	387	3851	28	1576	7%	41%
Örebro	92	779	12	271	13%	35%
Östergötland	268	1348	24	577	9%	43%

Tabell 6 Totalt antal inledda behandlingar med JAK-hämmare oavsett indikation (JAK-h, baricitinib eller tofacitinib) eller bDMARD (biologiska sjukdomsmodifierande läkemedel) under år 2017 till 2019 uppdelat på region och om patienten vid insättningsstillfället hade behandlats tidigare med bDMARD eller annan målriktat sjukdomsmodifierande läkemedel (tsDMARD, JAK-hämmare eller apremilast). Andel behandlingar som definieras som första linjen beräknat utifrån totalt antal inledda behandlingar och antal utan tidigare behandling. Vid beräkning av andel för grupper med <5 patienter antogs antalet vara 3. Tabell anpassad efter tabell 4 i KEPS rapport.