

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 204040064 (LMST)
Sagsnr. 2024040890 (MTN)
Den 13. maj 2024

Medicintilskudsnetts indstilling – Nordimet

Nordic Group har den 2. april 2024 søgt om generelt klausuleret tilskud til Nordimet, injektionsvæske i fyldt pen, med indhold af methotrexat i styrkerne 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg og 25 mg til følgende klausul:

Patienter, der oplever bivirkninger som kvalme eller manglende effekt af oral methotrexat, eller hvis effekten er aftagende()*.

**Ved Crohns sygdom er subkutan brug af MTX generelt førstevalgsbehandling.*

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 15. april 2024.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Nordimet,
injektionsvæske i fyldt pen, med indhold af methotrexat i styrkerne
7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg og 25 mg
(herefter Nordimet)

får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Voksne patienter med psoriasis, psoriasisartrit og reumatoid artrit, hvor behandling med methotrexat tabletter har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres, og som følges af en privatpraktiserende speciallæge i dermatologi eller reumatologi".

Markedsføring og udlevering¹

Nordimet fik markedsføringstilladelse den 18. august 2016 og er aktuelt markedsført i Danmark. Nordimet er placeret i udleveringsgruppe A og har ATC-koden L04AX03.

Godkendt indikation¹

Nordimet er indiceret til behandling af:

- aktiv reumatoid artrit hos voksne,

- polyartritiske former af alvorlig aktiv juvenil idiopatisk artrit (JIA), når der ikke har været tilstrækkelig respons på nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er),
- moderat til alvorlig plaque psoriasis hos voksne, der er kandidater til systemisk behandling, og alvorlig psoriasisartrit hos voksne,
- induktion af remission ved moderat steroidafhængig Crohns sygdom hos voksne patienter i kombination med kortikosteroider og til vedligeholdelse af remission som monoterapi hos patienter, der har reageret på methotrexat.

Anbefalet dosis og anvendelse¹

Plaque psoriasis, psoriasisartrit og reumatoid artrit hos voksne

Den anbefalede initialdosis er 7,5 mg methotrexat én gang om ugen som subkutan injektion, som kan forhøjes, afhængigt af sygdomsaktivitet og patientens tolerabilitet. Generelt bør en ugentlig dosis på 25 mg ikke overskrides. Når det ønskede behandlingsresultat er opnået, bør dosis gradvist reduceres til den laveste effektive vedligeholdelsesdosis.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en kronisk, autoimmun, inflammatorisk, symmetrisk, perifer artrit, som karakteriseres ved primært at afficere de små led i hænder og fødder. Sygdommen er den hyppigste forekommende kroniske autoimmune ledsygdom og karakteriseres som seropositiv ved tilstedeværelse af IgM Reumafaktor (IgM-RF) og/eller anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP). Reumatoid artrit kan være ledsaget af ekstraartikulære manifestationer som tenosynovitis (betændelse i en seneskede), bursitis (betændelse i en slimsæk), reumatoide noduli (små knuder under huden) samt organinvolvering⁴.

Psoriasis og psoriasisartrit

Psoriasis opfattes som en autoimmun kronisk sygdom, der er karakteriseret ved typiske hudforandringer med velafgrænsede skællende plaques og eventuelt negleforandringer, hvorfor det er vigtigt at observere, om patienten udvikler psoriasisartrit. Patienter med ledgener, der ikke oplagt er slidgigt, bør henvises til reumatolog². Psoriasis artrit er en kronisk inflammatorisk gigtsygdom, der er karakteriseret ved inflammation i de perifere led, og/eller det aksiale skelet samt enteser i form af perifer og aksial artrit, daktylitis (pølsefinger - hævelse af en hel finger eller tå) og entesitis (inflammation i senetilhæftninger ved overgang til knogle). Psoriasis artrit kan være ledsaget af ekstra-muskuloskeletale manifestationer (hud, øjne, tarm) samt komorbiditeter³.

Anbefalet behandling

Dansk Reumatologisk Selskab

Af den *Nationale behandlingsvejledning fra Dansk Reumatologisk Selskab om behandling af reumatoid artrit*⁴ fra 2022 fremgår det, at behandling af reumatoid artrit (RA) indledes ved diagnosetidspunktet, og der anbefales tæt monitorering indtil remission eller lav sygdomsaktivitet er opnået. Det anbefales, at afdelinger/speciallægepraksis implementerer og vedligeholder en behandlingsalgoritme for såvel ny-diagnosticerede RA patienter som RA patienter med flare, for derved at sikre behandlingssucces i henhold til Treat-to-Target strategien. Vejledningen tager udgangspunkt i EULAR rekommandationen for behandlingen af RA, der anbefaler, at conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARD) initieres når RA diagnosen stilles, og at behandlingsplanen sigter mod at opnå vedvarende remission eller lav sygdomsaktivitet hos alle patienter, dette skal søges opnået inden for 3-6 måneder. Methotrexat anbefales som førstvalg. Hvor methotrexat er kontraindiceret eller ikke tåles, vil leflunomid eller sulfasalazin erstatte methotrexat. Ved utilstrækkelig behandlingseffekt (remission eller lav sygdomsaktivitet) efter 3-4 måneders behandling kan intensiveres til kombinationsbehandling med csDMARDs. Ved forekomst af dårlige prognostiske faktorer kan man overveje at gå direkte videre til biologisk behandling efter svigt af methotrexat.

Dansk Reumatologisk Selskab skriver i sin *Nationale Behandlingsvejledning om behandling med methotrexat*⁶ fra 2023, at ved utilstrækkelig effekt af peroral behandling eller ved uacceptable gastrointestinale

bivirkninger kan behandling med subkutan methotrexat være indiceret. Ved skift til injektionsbehandling er optaget, modsat tabletbehandling, næsten 100 %. Derfor kan der ses bivirkninger ved injektionsbehandlingen, som ikke var til stede ved samme dosis med tabletbehandling.

Dansk Dermatologisk Selskab

Dansk Dermatologisk Selskabs *Retningslinje om lægemidlet Methotrexat*⁶ fra januar 2024 skriver selskabet, at methotrexat er indiceret ved moderat til svær psoriasis, atopisk eksem og andre typer eksem, som ikke kan kontrolleres med lokalbehandling og derudover til inflammatoriske lidelser. Af retningslinjen fremgår desuden, at der alternativt kan vælges subkutan administration, hvor specielt de gastrointestinale bivirkninger ofte er mindre. I selskabets *Guideline om 2. generations immunomodulatorisk behandling*⁷ fra 2023 indeholder retningslinjer for behandling af patienter med psoriasis og behov for lys eller systemisk behandling. Heraf fremgår det, at manglende respons på methotrexat defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, der er behandlet i minimum 3 måneder med højest tolererede dosis (typisk 15-25 mg ugentligt peroralt). Ved utilstrækkelig effekt eller subjektive gener (gastrointestinale eller cerebrale) af oral methotrexat bør subkutan administration forsøges.

Af Danske Regioners *Liste over Vederlagsfri udlevering af medicin til særlige ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling*⁸ fra april 2024 fremgår det, at patienter med autoimmune sygdomme - som på grund af sygdommens karakter eller udvikling ikke kan behandles af praktiserende speciallæger eller af alment praktiserende læger - skal have immunsuppressiva i ATC-gruppe L04A herunder methotrexat udleveret vederlagsfrit fra sygehuset.

Ifølge Lægehåndbogens afsnit om *Børneleddegigt*⁹ fremgår det, at behandlingen er tværfaglig og involverer børnelæge, fysioterapeut, ergoterapeut, øjenlæge, tandlæge og eventuelt andre. Behandlingen består i en kombination af antiinflammatoriske og immunmodulerende medikamenter samt fysioterapi og arbejdsrettet behandling. Hos nogle få patienter vil der være behov for kirurgi, kostvejledning, psykosociale- og uddannelsesmæssige tilbud. Det fremgår af *Sundhedsstyrelsens gældende Specialeplan for Pædiatri*¹⁰, at børn og unge med ukompliceret juvenil idiopatisk artrit (ca. 300 patienter) og ledsymptomer i mere end 4 uger, hvor traume eller infektion er udelukket, skal behandles på regionsfunktionsniveau.

Lægehåndbogen skriver om *Crohns sygdom*¹¹, at der kan gives recidivprofylaktisk behandling med thiopuriner eller methotrexat og at behandlingen anbefales givet via specialambulatorium for inflammatoriske tarmsygdomme.

Pris og behandlingsalternativer

Behandlingsprisen for Nordimet er 24,50-32,58 kr. per daglig dosis. Behandlingsprisen for tabletter med indhold af methotrexat, der har generelt tilskud, er 2,04-12,23 kr. per daglig dosis. Behandlingsprisen for andre markedsførte injektionspenne med indhold af methotrexat er 27,71-40,97 kr. per daglig dosis. Detaljeret prisoversigt fremgår af bilag A.

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Nordimet får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Voksne patienter med psoriasis, psoriasisartrit og reumatoid artrit, hvor behandling med methotrexat tabletter har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres og som følges af en privatpraktiserende speciallæge i dermatologi eller reumatologi".

Vi vurderer, at Nordimet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at den behandlingsmæssige værdi af Nordimet står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til patienter omfattet af ovenstående klausul.

Patienter med psoriasis, psoriasisgigt og reumatoid artrit, der behandles på sygehuset, vil få methotrexat udleveret vederlagsfrit, når de kommer til kontrol på sygehuset, og vil derfor ikke være omfattet af det generelt klausulerede tilskud. Dette gælder ligeledes for patienter med juvenil idiopatisk artrit og Crohns sygdom, da patienter med disse autoimmune sygdomme ikke modtager behandling i primærsektoren.

Vi vurderer, at for patienter omfattet af klausulen står behandlingsprisen på 24,50-32,58 kr. per daglig dosis for methotrexat i injektionspen i et rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Nordimet blandt andet er godkendt til behandling af patienter med plaque psoriasis, psoriasisartrit og reumatoid artrit. Vi lægger endvidere vægt på, at behandling med methotrexat i injektionspen anbefales af Dansk Dermatologisk Selskab og Dansk Reumatologisk Selskab til patienter med psoriasis, psoriasisartrit og reumatoid artrit, når patienten har forsøgt behandling med methotrexat tabletter med utilstrækkelig effekt eller bivirkninger som eksempelvis kvalme. Vi lægger derudover vægt på, at patienter med psoriasis, psoriasisgigt og reumatoid artrit, der på grund af sygdommens karakter eller udvikling modtager behandling på sygehus, ifølge Danske Regioner skal have methotrexat udleveret vederlagsfrit fra sygehuset, hvorfor vi vurderer, at et generelt klausuleret tilskud udelukkende er relevant for patienter, der følges af en privatpraktiserende speciallæge i dermatologi eller reumatologi.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Nordimet, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Vi anbefaler, at Lægemiddelstyrelsen giver generelt klausuleret tilskud til alle markedsførte injektionspenne med indhold af methotrexat til samme klausul, da behandlingspriserne for de øvrige markedsførte injektionspenne er på niveau med behandlingsprisen for Nordimet.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

¹ Produktresumé for Nordimet. European Medicines Agency. Offentliggjort 29. september 2016. Senest opdateret 29. februar 2024. Besøgt 18. april 2024. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/nordimet-epar-product-information_da.pdf

² Lægehåndbogen. Psoriasis. Opdateret 28. november 2022. Besøgt 19. april 2024. Tilgængelig fra <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hud/tilstande-og-sygdomme/skaellende-hudlidelser/psoriasis/>

³ National behandlingsvejledning. Psoriasis Arthritis. Dansk Reumatologisk Selskab. 11. december 2023. Besøgt 19. april 2024. Tilgængelig fra <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/psoriasis-arthritis/>

⁴ National behandlingsvejledning Reumatoid Arthritis, Dansk Reumatologisk Selskab. 28. marts 2022. Besøgt 18. april 2024. Tilgængelig fra <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/ra/>

⁵ Nationalbehandlingsvejledning Methotrexat, Dansk Reumatologisk Selskab. 24. oktober 2023. Besøgt 18. april 2024. Tilgængelig fra <https://danskreumatologi.dk/laegemidler/methotrexat/>

⁶ Dansk Dermatologisk Selskabs Retningslinje "Methotrexat", januar 2024. Besøgt 18. april 2024. Tilgængelig fra https://dds.nu/wp-content/uploads/2024/01/Methotrexat_DDS_januar-2024_final.pdf

⁷ Dansk Dermatologisk Selskabs guideline for 2. generations immunomodulatorisk behandling, 27.12.2023. Besøgt 18. april 2024. Tilgængelig fra https://dds.nu/wp-content/uploads/2024/03/Guideline-DDS-2.-generations-immunomodulatorisk-behandling-opdatering-december-2023_Final-1.pdf

⁸ Vederlagsfri udlevering af medicin til særlige ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling, april 2024, Danske Regioner, besøgt 19. april. Tilgængelig fra <https://www.regioner.dk/media/2gpcshh3/vederlagsfri-liste-april-2024.pdf>

⁹ Børneleddegigt. Lægehåndbogen. Opdateret 25. juli 2023. Besøgt 19. april 2024. Tilgængelig fra <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/paediatri/tilstande-og-sygdomme/oevrige-sygdomme/boerneleddegigt/>

¹⁰ Specialeplan for Pædiatri, Sundhedsstyrelsen. 14. februar 2023. Besøgt 19. april 2024 Tilgængelig fra https://www.sst.dk/-/media/Viden/Specialplaner/Specialeplan-for-p%C3%A6diatri/Specialevejledning-for-Paediatri-den-14-februar-2023-D10161971_ashx

¹¹ Crohns sygdom. Lægehåndbogen. Opdateret 31. august 2023. Besøgt 19. april 2024. Tilgængelig fra <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/tyndtarm/crohns-sygdom/>

Prisoversigt for Nordimet
Priser per 5. april 2024

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per dag (kr.)
Nordimet, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (methotrexat)	L04AX03	Behandling af: - aktiv reumatoid artrit hos voksne, - polyartritiske former af alvorlig aktiv juvenil idiopatisk artrit (JIA), når der ikke har været tilstrækkelig respons på nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), - moderat til alvorlig plaque psoriasis hos voksne, der er kandidater til systemisk behandling, og alvorlig psoriasisartrit hos voksne, - induktion af remission ved moderat steroidafhængig Crohns sygdom hos voksne patienter i kombination med kortikosteroider og til vedligeholdelse af remission som monoterapi hos patienter, der har reageret på methotrexat	-	A	7,5 mg	4 stk.	686,10	Den anbefalede initialdosis er 7,5 mg methotrexat én gang om ugen som subkutan injektion. Initialdosis kan forhøjes, afhængigt af sygdomsaktivitet og patientens tolerabilitet. Generelt bør en ugentlig dosis på 25 mg ikke overskrides.	24,50
					10 mg		683,00		24,39
					12,5 mg		767,50		27,41
					15 mg		772,00		27,57
					17,5 mg		805,90		28,78
					20 mg		889,55		31,77
					22,5 mg		900,90		32,18
					25 mg		912,20		32,58
Metex, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (methotrexat)	L04AX03	Som for Nordimet	-	A	7,5 mg	1 stk.	213,65	<u>Psoriasis:</u> Anbefalet startdosis er en enkeltdosis på 7,5 mg en gang om ugen med optrapning af dosis med 2,5 mg hver uge. Dosis bør normalt ikke overstige 25 mg/uge <u>Reumatoid artrit:</u> Initialdosis på 7,5 mg (10 mg) ugentlig givet	30,52
					7,5 mg	4 stk.	804,20		28,72
					10 mg	1 stk.	229,65		32,81
					10 mg	4 stk.	794,00		28,36
					12,5 mg	1 stk.	237,60		33,94
					12,5 mg	4 stk.	899,95		32,14

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per dag (kr.)
					12,5 mg	6 stk.	1.209,05	som enkeltdosis med optrapning af dosis med 5 mg hver måned op til det maksimalt tolererede niveau, der ikke overstiger 25 mg/uge. <u>Crohns sygdom:</u> Induktionsbehandling 25 mg/uge Vedligeholdelsesbehandling 15 mg/uge <u>Juvenil idiopatisk arthritis:</u> Børn og unge skal altid henvises til en speciallæge i reumatologi med speciale i behandling af børn/unge.	28,79
					15 mg	1 stk.	245,60		35,09
					15 mg	4 stk.	903,75		32,28
					17,5 mg	1 stk.	248,90		35,56
					17,5 mg	4 stk.	943,85		33,39
					20 mg	1 stk.	273,50		39,07
					20 mg	4 stk.	1.010,05		36,07
					22,5 mg	1 stk.	276,85		39,55
					22,5 mg	4 stk.	1056,90		37,75
					25 mg	1 stk.	280,15		40,02
					25 mg	4 stk.	1.068,85		38,17
					30 mg	1 stk.	286,80		40,97
Injexate, injektionsvæske i fyldt injektionssprøjte (methotrexat)	L04AX03	- aktiv reumatoid arthritis hos voksne patienter, - polyartritiske former for svær, aktiv juvenil idiopatisk arthritis, når responset på nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) ikke har været tilstrækkeligt, - svær, genstridig, invaliderende psoriasis, der ikke responderer tilstrækkeligt på andre former for terapi såsom lysbehandling, PUVA og retinoider, og svær psoriasisarthritis hos voksne patienter. - mild til moderat Crohns sygdom enten alene eller i kombination med kortikosteroider hos voksne patienter, der er refraktære eller intolerante over for thiopuriner.	-	A	7,5 mg	1 stk.	194,00	Som for Metex	27,71
					10 mg		208,35		29,76
					12,5 mg		215,55		30,79
					15 mg		227,50		32,50
					17,5 mg		225,65		32,24
					20 mg		247,85		35,41
					22,5 mg		250,90		35,84
					25 mg		253,85		36,26

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per dag (kr.)
					30 mg		259,80		37,11
Methofill, injektionsvæske i fyldt injektor	L04AX03	Som for Injexate	-	A	12,5 mg	6 stk.	1.209,05	Som for Metex	28,79
					17,5 mg		1.269,70		30,23
					22,5 mg		1.421,30		33,84
Ebetrex, injektionsvæske i injektionsprøje (methotrexat)	L04AX03	- Aktiv reumatoid arthritis hos voksne patienter. - Polyarthritiske former af alvorlig, aktiv juvenil idiopatisk arthritis (JIA) ved utilstrækkeligt respons på nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID). - Alvorlig genstridig, invaliderende psoriasis, som ikke responderer tilstrækkeligt på andre behandlingsformer, såsom lysbehandling, PUVA og retinoider, samt alvorlig arthritis psoriatica hos voksne patienter.	-	A	7,5 mg	1 stk.	213,65	Som for Metex	30,52
					10 mg		224,30		32,04
					15 mg		245,60		35,0
					20 mg		273,50		39,07
					25 mg		280,15		40,02
					30 mg		286,80		40,97
Methotrexat, tabletter	L04AX03	- Aktiv reumatoid arthritis hos voksne patienter, hvor behandling med langsomt virkende antireumatiske lægemidler (DmARD) er indiceret. - Polyartikulære former for svær aktiv juvenil idiopatisk arthritis (JIA), når respons på non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) er utilstrækkelig. - Alvorlig og generaliseret psoriasis vulgaris, især plaque-typen, hos voksne, som ikke kan behandles tilfredsstillende med konventionel behandling som f.eks. lysbehandling, PUVA og retinoider. (Vedligeholdelsesbehandling ved akut lymfatisk leukæmi)	Generelt tilskud	A	2,5 mg	100 stk.	101,95	<u>Psoriasis:</u> Anbefalet startdosis er en enkeltdosis på 7,5 mg en gang om ugen med optrapning af dosis med 2,5 mg hver uge. <u>Reumatoid artrit:</u> Initialdosis på 7,5 mg (10 mg) ugentlig givet som enkeltdosis med optrapning af dosis med 5 mg hver måned op til det maksimalt tolererede niveau, der ikke overstiger 25 (30) mg/uge. <u>Juvenil idiopatisk arthritis:</u> Børn og unge skal altid henvises til en speciallæge i	2,04-12,23

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per dag (kr.)
								reumatologi med speciale i behandling af børn/unge.	

¹ Indikation ifølge produktresumé.

² Pris inklusiv recepturgebyr, som aktuelt udgør 10 kr.

³ Dosis ifølge produktresumé.