

Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA)

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Reumatologiske afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	Fagudvalget for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af reumatologiske lidelser.	
Godkendt af RADS	1. december 2016	Version: 3.1 Dok.nr: 237690 Offentliggjort: januar 2017

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	3
4 Baggrund.....	3
5 Lægemedler.....	4
6 Metode	5
7 Effekt og bivirkninger	6
8 Adherence	9
9 Håndtering af lægemidlerne	10
10 Værdier og præferencer.....	12
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	13
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	14
13 Kriterier for igangsætning af behandling	16
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	17
15 Kriterier for skift af behandling	17
16a Kriterier for seponering af lægemiddel	17
16b Kriterier for dosisreduktion og seponering af behandling ved remission	17
17 Algoritme.....	18
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	19
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	19
20 Referencer og link	21
21 Bilagsoversigt.....	23
22 Fagudvalgets sammensætning.....	23
23 Ændringslog	23

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

P₁₋₃: Biologisk behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter med ankyloserende spondylitis (AS) som ikke responderer adækvat på non-biologisk behandling.			
Anvend som 1. linje til min. 90 % af populationen en af følgende	P1: patienter med AS uden uveitis og IBD	P2: patienter med AS med uveitis	P3: patienter med AS med IBD
Anvend som 2. og efterfølgende linjer	etanercept infliximab adalimumab certolizumab golimumab secukinumab 150 mg	infliximab* adalimumab*	infliximab adalimumab golimumab**

* Har dokumentation for forebyggende effekt hos patienter hvor uveitis er en del af symptomspektret.

** Kun til patienter med IBD sygdommen colitis ulcerosa.

P₄₋₆: Biologisk behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter med non-radiografisk spondylartropati (nr-ax-SPA) som ikke responderer adækvat på non-biologisk behandling.			
Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen en af følgende	P4: patienter med nr-axSPA uden uveitis og IBD	P5: patienter med nr-axSPA og uveitis	P6: patienter med nr-axSPA og IBD
Anvend som 2. og efterfølgende linjer	etanercept infliximab adalimumab certolizumab golimumab	infliximab* adalimumab*	infliximab adalimumab golimumab**

* Har dokumentation for forebyggende effekt hos patienter hvor uveitis er en del af symptomspektret.

** Kun til patienter med IBD sygdommen colitis ulcerosa.

3 Forkortelser

Aksial	SPA,AS + nr-axSPA
AS	Ankyloserende Spondylitis (Morbus Bechterew)
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
BASDAI	The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	The Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
CRP	C-reaktivt protein
DMARD	Disease Modifying AntiRheumatic Drugs
MB	Morbus Bechterew
MR	Magnetisk Resonans (skanning)
MRI	Magnetic Resonance Imaging
nr-axSPA	non radiografisk aksial SPA
NSAID	Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug
NY	New York (-kriterier)
PsA	Psoriasis Artrit
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT	Randomised Controlled Trials
SPA	Spondylarthropati
TNF	Tumor Necrosis Factor

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Spondylarthropati sygdommene (SPA) udgøres af ankyloserende spondylitis (AS) (Morbus Bechterew (MB)) samt psoriasis arthritis, reaktiv arthritis og anden uspecificeret inflammatorisk spondylitis, samt spondylitis og arthritis ved inflammatoriske tarmsygdomme. Gruppen er kendetegnet ved at der er, eller kan være, varierende grad af inflammatorisk spondylitis påvist radiologisk eller ved MR scanning. Internationale klassifikationskriterier opdeler alle patienter med aksial SPA i to grupper henholdsvis AS (New York (NY)-kriterier), hvor radiologiske fund er en betingelse for diagnosen; og i anden inflammatorisk axial spondylitis (ASAS 2009 kriterier) (18,26), hvor radiologiske fund ikke er obligate. Sidstnævnte kan beskrives som non radiografisk aksial SPA (nr-axSPA). Nr-axSPA med objektive tegn på inflammation (MRI påvist eller forhøjet CRP) opfattes generelt som præradiografisk AS, og der vil typisk være MR påviselige tegn på inflammation i hvirvelsøjlen eller sacroiliacaleddene. Nr-axSPA kan dog også hidrøre specifikt til én af de øvrige SPA sygdomme. Iht. ASAS 2009 kriterier vil en vis andel med nr-axSPA ikke nødvendigvis have MR påviselig inflammation. Resultater fra de seneste tre randomiserede studier viser, at god effekt af biologisk behandling ikke er afhængig af dette ene fund, idet inflammation påvist ved CRP forhøjelse i stedet kan anvendes som en positiv prædikator for god effekt (18, 24, 26).

Evidensen for effekten af biologisk behandling hidrører langt overvejende fra undersøgelser udført enten alene på AS (opfylder NY kriterier) eller alene på nr-axSPA (opfylder ASAS 2009 kriterier).

For at sikre klar og entydig terminologi vil disse to patientgrupper i det følgende blive benævnt henholdsvis AS og nr-axSPA.

Dette baggrundsnotat vedrører kun behandlingen af aksiale manifestationer ved SPA sygdomme. Biologisk behandling af de perifere ledmanifestationer ved SPA sygdomme er beskrevet og indeholdt i baggrundsnotatet for biologisk behandling af psoriasis arthritis.

4.2 Patientgrundlag

Prævalensen af SPA-sygdomme afhænger i betydelig grad af hvilke kriteriesæt der anvendes for diagnosen. Prævalensen af undergruppen AS er i Danmark ca. 0,3 %. Glintborg et al. (1) publicerede i 2010 med udgangspunkt i DANBIO databasen at der var ca. 180 nystartede førstegangs anti-TNF behandlinger pr. år med diagnosen AS. DANBIO årsrapport (www.danbio-online.dk/formidling) viser, at der pr. 1. januar i årene 2011 - 2015 har været et stigende total antal patienter i biologisk behandling, henholdsvis 1220, 1393, 1686, 1878 og 2006 patienter i biologisk behandling, svarende til en vekslende årlig tilvækst mellem 128 til 293 patienter (gennemsnitlig 240 patienter/år). Antallet af øvrige patienter med aksiale SPA sygdomme er ikke opgjort i rapporten, idet disse ikke registreres specifikt som nr-axSPA.

Tilvæksten skønnes til en sjettedel af antallet af AS patienter. Blandt aksial SPA patienter skønnes 15 % at skifte behandling pr. år på basis af oplysninger om drug-survival.

I DANBIO registreres patienter ud fra SKS diagnoser og ikke, hvorvidt det er de aksiale eller perifere ledmanifestationer, der indicerer biologisk behandling.

Anterior uveitis forekommer med en hyppighed på ca. 30-40 % af AS patienter (8) og inflammatorisk tarmsygdom forekommer med en estimeret hyppighed på ca. 6 % (9).

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler, som efterfølgende omtales i ATC-nummerorden:

L04AB01 etanercept
L04AB02 infliximab
L04AB04 adalimumab
L04AB05 certolizumab pegol, i dette baggrundsnotat benævnt "certolizumab"
L04AB06 golimumab
L04AC10 secukinumab

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

Baggrundsnotatet er i væsentlig grad baseret på den af Dansk Reumatologisk Selskab (www.danskreumatologiskselskab.dk) (16) senest udarbejdede kliniske retningslinjer om aksiale spondylarthropatier (SPA), samt på de publicerede randomiserede dobbeltblinde kontrollerede studier. Der henvises til retningslinjen for detaljer, herunder om klinisk diagnostik, diagnosekriterier, vurdering af sygdomsaktivitet, prognose og anden behandling end den her beskrevne.

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

Er der forskel på de angivne biologiske og targetterede lægemidler til behandling af patienter med:

1. AS uden uveitis og IBD
2. AS med uveitis
3. AS med IBD
4. Nr-axSPA uden uveitis og IBD
5. Nr-axSPA med uveitis
6. Nr-axSPA med IBD

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål (PICO) for patienter med aksial SPA

Følgende patientpopulationer indgår i baggrundsnotatets arbejde

- P₁: AS uden nuværende eller tidligere uveitis eller IBD, som ikke har responderet tilstrækkeligt, eller ikke har tolereret konventionel non-biologisk behandling.
- P₂: AS med nuværende eller tidligere uveitis, som ikke har responderet tilstrækkeligt, eller ikke har tolereret konventionel non-biologisk behandling.
- P₃: AS med nuværende eller tidligere IBD, som ikke har responderet tilstrækkeligt, eller ikke har tolereret konventionel non-biologisk behandling
- P₄: Nr-axSPA uden nuværende eller tidligere uveitis eller IBD, som ikke har responderet tilstrækkeligt, eller ikke har tolereret konventionel ikke-biologisk behandling
- P₅: Nr-axSPA med nuværende eller tidligere uveitis, som ikke har responderet tilstrækkeligt, eller ikke har tolereret konventionel ikke-biologisk behandling
- P₆: Nr-axSPA med nuværende eller tidligere IBD, som ikke har responderet tilstrækkeligt, eller ikke har tolereret konventionel ikke-biologisk behandling

Interventioner (godkendte doser):

- I₁: etanercept
I₂: infliximab
I₃: adalimumab
I₄: golimumab
I₅: certolizumab
I₆: secukinumab (ikke medtaget ved non-radiografisk aksial SPA indikationen)

Comparator er følgende:

Samtlige interventioner C₁ – C₆ samt
C₇: Placebo +/- evt. samtidig anden konventionel behandling (NSAID, prednisolon, DMARD)

Outcome

- O₁: BASDAI50 eller ASAS40 eller ASAS50.
O₂: Withdrawal due to adverse events

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

Vedr. litteratursøgning og udvælgelse henvises til bilag 1.

I forhold til seneste baggrundsnotat har etanercept (31), og golimumab (26) nu også modtaget indikation for behandling af nr-axSPA. Med baggrund i den mangeårige kliniske erfaring har fagudvalget valgt at medtage infliximab, som mulig behandling til nr-axSPA, trods der ikke foreligger en registrering til denne indikation. For secukinumab afventes dokumentation for effekt ved nr-axSPA.

Der er til AS uændret indikation for alle TNF-hæmmere. Herudover har secukinumab modtaget registrering til AS (27).

Da der er begrænset viden vedrørende bioerfarne patienter, udarbejdes anbefalingerne for disse patienter ud fra samme studier som for de bionative. Patienter som tidligere har oplevet behandlingssvigt med et lægemiddel, bør ikke få gentaget denne behandling.

Inklusionskriterier vedr. diagnose var i alle AS studier New York kriterier, og i alle nr-axSPA studier opfyldelse af ASAS 2009 kriterier for aksial SPA (25), eller kriterier der svarer til opfyldelse heraf, bortset et mindre adalimumab studie (10), hvor det ikke fremgår om ASAS 2009 kliniske kriterier sikkert var opfyldt. Sygdomsaktivitetskravene for de to sygdomsgrupper er de samme (BASDAI \geq 40 trods NSAID).

7 Effekt og bivirkninger

O₁: BASDAI50 eller ASAS40/ASAS50.

O₂: Withdrawal due to adverse events

Effekt

O₁: BASDAI50 eller ASAS40/ASAS 50:

Af metaanalyserne fremgår at alle lægemidler opnår bedre effekt end placebo både ved AS og nr-axSPA, og intet lægemiddel synes at adskille sig fra de øvrige (figur 1 og 2). Kvaliteten af evidens var moderat til høj i forhold til placebo (Tabel 1) og kvaliteten af evidens, når lægemidlerne indirekte sammenlignes, var lav til moderat.

Sammenfatning: Fagudvalget vurderer at ved AS kan alle ovennævnte biologiske lægemidler (i₁-i₆) sidestilles effektmæssigt. Ved nr-axSPA gælder det samme for i₁-i₅.

Sikkerhed

I den fælles metaanalyse for AS og nr-axSPA af frafald grundet bivirkninger finder fagudvalget ikke grundlag for at differentiere mellem de inkluderede lægemidler (lav til moderat kvalitet af evidens grundet indirekte sammenligning) (Figur 3 og Tabel 1).

Sammenfatning: RADS vurderer at der ikke er relevant sikkerhedsmæssig forskel på lægemidlerne i₁-i₆.

RADS anbefaler på baggrund af den mangeårige kliniske erfaring med TNF-hæmmere, at mindst én TNF-hæmmer skal indgå som 1. eller 2. valgs lægemiddel.

Hvis en TNF-hæmmer er seponeret pga. primært behandlingssvigt er sandsynligheden for en effekt af den næste TNF-hæmmer mindre end hvis TNF hæmmeren er seponeret pga. tab af effekt, intolerance eller toksicitet.

Effekt på ekstraartikulære manifestationer ved SPA

Vedr. uveitis er der netop (17. oktober 2016) publiceret et omfattende review vedrørende HLA-B27 relateret uveitis, hvor dokumentationen af effekten af TNF hæmmere beskrives både vedrørende behandling af svære uveitis tilfælde, og vedrørende den forebyggende effekt på uveitis tilfælde (8), hvor sidstnævnte er det emne, der vedrører dette baggrundsnotat.

Dokumentationen for en forebyggende effekt på uveitis hviler overvejende på infliximab og adalimumab. Hvorvidt etanercept har en vis effekt er ikke sikkert dokumenteret. Vedrørende golimumab afventes et igangværende open label fase IV studie som skal belyse incidens før og efter behandlingsstart. Vedrørende certolizumab er den forebyggende effekt ikke sikkert dokumenteret. Ud fra data fra registreringsstudiet til AS og nr-axSPA fandtes en lavere incidens af uveitis i certolizumab, men idet prævalensen af uveitis var dobbelt så høj i placebogruppen sammenlignet med certolizumab gruppen, støtter resultaterne ikke en effekt af certolizumab (32). På den baggrund anbefaler RADS at der vælges enten infliximab eller adalimumab.

Vedrørende inflammatorisk tarmsygdom (IBD) ved AS sammenlignede Braun et al. (10) syv RCTs og to åbne studier med infliximab-, adalimumab- og etanercept-behandlede, og fandt ingen effekt af etanercept, men god effekt af adalimumab og infliximab.

Det er kendt, at bindingsproteinet, TNF receptor-hæmmeren etanercept ikke er virksomt ved inflammatorisk tarmsygdom. Adalimumab og infliximab har registreret indikation til behandling af såvel Crohn som colitis ulcerosa, hvorimod golimumab har kun registreret indikation til colitis ulcerosa.

Certolizumab har ved Crohn's sygdom en påvist effekt i et RCT studie (33), men det har ved EMA ikke opnået registreret indikationen hertil. I et RCT studie med secukinumab til Crohn fandtes ingen effekt. Resultaterne tydede snarere på en forværende effekt, idet placebo var mere favorabelt end secukinumab, idet der var tegn til øget flare risiko i secukinumab gruppen. Infektionshyppigheden var signifikant større i secukinumab gruppen (29).

Patienter med symptomer på inflammatorisk tarmsygdom behandles i samarbejde med gastroenterologerne. RADS fagudvalg for biologisk behandling af inflammatoriske tarmsygdomme er forespurgt, og finder at der primært til patienter med aksial SPA, og aktuel eller tidligere IBD sygdom (uafhængig af sværhedsgraden af denne), bør vælges et lægemiddel, som også har registreret indikation til patientens pågældende IBD sygdom (adalimumab og infliximab til både CD og UC og golimumab til UC). Det reumatologisk fagudvalg støtter denne anbefaling.

Prædiktorer

Ved AS fandt Rudwaleit et al. (6), at adalimumab havde bedre respons ved yngre patienter, ved vævstype HLA-B27 positivitet, og ved CRP forhøjelse (samt lav BASMI og BASFI).

I en undersøgelse af infliximab- og golimumab fandtes tilsvarende HLA-B27 positivitet, alder og CRP at være prædiktorer for respons (7). Glintborg et al. (DANBIO data) (1) fandt dårligere drug survival ved høj træthed, kvinder, normal CRP og høj BASDAI.

Ved nr-axSPA har data fra tre store RCT studier demonstreret stor prognostisk betydning af tilstedeværelse af en af følgende to inflammationsmarkører; forhøjet CRP (enten CRP eller

hsCRP) eller MR påviselig sacroiliitis ved baseline for god effekt, og at være af stor prognostisk betydning. Samtidig normal CRP og normalt MR fund havde negativ prognostisk betydning for effekt (17, 24, 26).

Sygdomsvarighed < 3 år (10) eller < 5 år (17); yngre alder < 30 år eller 40 eller HLA-B27 havde ikke prognostisk værdi for effekt (10,17).

Patientprofiler

Malignitet

Her vil en TNF hæmmer ofte være kontraindiceret og ligeså for secukinumab pga. utilstrækkelig erfaring.

Infektion

Til patienter med a priori kendt øget infektionsrisiko bør præparater med kort halveringstid (hyppigere administration) anvendes.

Graviditet og amning

På baggrund af systematisk litteratur review publicerede en international EULAR Task Force i februar 2016 (34) opdaterede rekommandationer vedrørende anvendelse af syntetiske og biologiske DMARDS ved aktive inflammatoriske gigtssygdomme før og under graviditet samt ved amning.

Graviditet og biologisk behandling

Overordnet:

- Iværksættelse af sDMARD og biologisk behandling til kvinder i fertil alder bør altid være forudgået af samtale omkring familieplanlægning. Graviditet bør planlægges mens artritt er i remission.
- Risikoen for moderen ved aktiv inflammatorisk tilstand under graviditet afvejes i forhold til potentiel skade effekt på fosteret ved medicinsk behandling.
- Biologisk behandling under graviditet skal være en konference beslutning samt være forudgået af omhyggelig rådgivning af patient og partner ved reumatologisk og obstetrisk speciallæge.

Til fertile kvinder med graviditetsplaner vælges lægemidler med lille placenta passage, certolizumab eller etanercept, for at reducere risikoen for mulige skadelige bivirkninger hos foster/barn.

Der er publiceret over 2000 første trimester ekspositioner for TNF hæmmer, færrest på golimumab. Der foreligger ikke særskilte data på biosimilære biologiske lægemidler. Der foreligger kun begrænset dokumentation vedrørende ikke-TNF biologiske behandlinger, hvorfor patienter med graviditetsønske bør skiftes til anden medicin før konception. TNF alfa hæmmer behandling kan fortsætte indtil graviditeten konstateres, hvor behandling generelt anbefales seponeret eller spatieret til laveste mulige dosis, der kan fastholde remission.

Ved moderat til høj sygdomsaktivitet, og hvor der ikke er andre behandlingsmuligheder, kan TNF alfa hæmmere genoptages eller fortsættes i graviditeten op til uge 20. Ved svær sygdomsaktivitet kan certolizumab og etanercept, pga væsentlig lavere placenta passage end øvrige TNF hæmmere, overvejes anvendt i hele graviditeten. Dosis reduktion/interval øgning skal overvejes efter uge 20.

Mandlig reproduktion og biologisk behandling

Der er ikke påvist hverken negativ påvirkning af TNF hæmmer på sædkvalitet, eller øget risiko for skadelige bivirkninger hos foster/barn, i de foreliggende studier. For de øvrige biologiske

behandlinger findes der ikke data, fraset rituximab, hvor der foreligger få data som ikke tyder på øget risiko.

Amning og biologisk behandling

I de få foreliggende studier er der detekteret minimal koncentration af TNF hæmmere i brystmælk, og dertil er TNF hæmmere store protein molekyler, som sandsynligvis ikke optages i spædbarnets tarm.

Behandling med TNF hæmmere er forenelig med amning.

For golimumab foreligger der dog ingen data. Der foreligger ingen data vedrørende øvrige biologiske behandlinger, som derfor frarådes under amning.

Måling af neutraliserende antistoffer mod lægemidler og koncentrationsmålinger af lægemiddel

Der er endnu utilstrækkeligt grundlag for anvendelse af disse.

Behandlingsskift

I en norsk undersøgelse (12) fandtes dårligere respons på anden TNF-hæmmer end på første. I det indtil nu største registerstudie baseret på DANBIO data (35) skiftede 30 % af AS patienter til en anden TNF-hæmmer, og 10 % skiftede til en tredje TNF-hæmmer. Efter 2 års behandling var der fortsat effekt hos 63 % af ikke skiftede patienter, 50 % af patienter med 1. switch. For hver switch synes graden af effekt at mindskes. Median drug survival af 1., 2 og 3. TNF-hæmmer var hhv. 3,1, 1,6 og 1,8 år. I et omfattende engelsk Health Assessment Technology Review (39) fandt man at 60 % af AS patienter stadig var på den første TNF-hæmmer efter to år, og at sekventiel behandling med TNF-hæmmere kan være værdifuld, men at drug survival, responsrater og fordele reduceres ved det 2. og 3. præparat, idet den forventede andel med BASDAI 50 respons reduceredes med 10 % for hvert skift.

Dosisreduktion

Der er ikke sikker evidens for at dosis kan reduceres i væsentligt omfang i forhold til dosis givet i registreringsstudierne, men dette er ikke systematisk undersøgt. Fagudvalget anbefaler at yderligere data afventes.

Genoptagelse af behandling efter seponering

I en undersøgelse af Baraliakos et al. (13) fandtes, at infliximab kan genoptages efter et års pause med god effekt uden bivirkninger.

8 Adherence

Der er ingen sikre data i forhold til hvilke præparater, eller administrationsveje, der sikrer den bedste adherence. Se værdier og præferencer i afsnit 10.

9 Håndtering af lægemidlerne

Handelsnavn, producent, indholdsstof og ATC kode	Administrationsvej	Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering, administration og forholdsregler ved glemt/mistet dosis
Etanercept (Enbrel®) Pfizer L04AB01	SC Injektionsvæske i sprøjte eller pen Selv-administrering	Opbevares i køleskab (2-8 °C) i yderkarton beskyttet mod lys. Må ikke fryses. Kan opbevares højst 4 uger ved stuetemperatur (højst 25 °C), men må ikke genplaceres i køleskab. Herefter skal det kasseres. Dette lægemiddel har skærpet indberetningspligt. Alle eventuelle bivirkninger ved brugen skal derfor indberettes til Lægemiddelstyrelsen
Etanercept (Benepali®) Biogen L04AB01	SC Injektionsvæske i sprøjte eller pen Selv-administrering	Opbevares i køleskab (2-8 °C). Må ikke fryses. Kan opbevares højst 4 uger ved stuetemperatur (højst 25 °C), men må ikke genplaceres i køleskab. Herefter skal det kasseres. Skal opnå stuetemperatur før injektion (ca. 30 minutter). Skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys. Dette lægemiddel har skærpet indberetningspligt. Alle eventuelle bivirkninger ved brugen skal derfor indberettes til Lægemiddelstyrelsen.
Infliximab (Remicade®) MSD L04AB02	IV Infusionsvæske Administreres på hospital	Opbevares i køleskab (2-8 °C). Kan opbevares ved højst 25 °C i højst 6 måneder; men må ikke genplaceres i køleskab. Evt. resterende præparat kasseres efter 6 måneder. Rekonstitueret koncentrat og brugsfærdig infusionsvæske er kemisk og fysisk holdbar i 24 timer ved stuetemperatur, men bør anvendes umiddelbart. Indholdet af et hætteglas opløses i 10 ml sterilt vand til en koncentration på 10 mg/ml. Pulveret opløses ved forsigtig vending af hætteglasset, som ikke må omrystes. Den beregnede mængde infusionskoncentrat fortyndes med isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske til 250 ml. Gives sædvanligvis som IV infusion over 2 timer. Infusionstiden kan nedsættes til 1 time efter 3 ukomplicerede infusioner. Dette lægemiddel har skærpet indberetningspligt. Alle eventuelle bivirkninger ved brugen skal derfor indberettes til Lægemiddelstyrelsen
Infliximab (Remsima®) Orion (Inflectra®) Pfizer/ Hospira L04AB02	IV Infusionsvæske Administreres på hospital	Opbevares i køleskab (2-8 °C). Kan opbevares ved højst 25 °C i højst 6 måneder; men må ikke genplaceres i køleskab. Evt. resterende præparat kasseres efter 6 måneder. Rekonstitueret koncentrat og brugsfærdig infusionsvæske er kemisk og fysisk holdbar i 24 timer ved stuetemperatur, men bør anvendes umiddelbart. Hætteglasset med pulver til koncentrat til infusionsvæske tilsættes 10 ml sterilt vand. Pulveret opløses ved forsigtig vending af hætteglasset, som ikke må omrystes. Infusionskoncentratet skal stå 5 minutter før videre fortynding. Den beregnede mængde infusionskoncentrat fortyndes med isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske til 250 ml. Gives sædvanligvis som IV infusion over 2 timer. Infusionstiden kan nedsættes til 1 time efter 3 ukomplicerede infusioner. Dette lægemiddel har skærpet indberetningspligt. Alle eventuelle bivirkninger ved brugen skal derfor indberettes til Lægemiddelstyrelsen
Adalimumab (Humira®) AbbVie L04AB04	SC Injektionsvæske i sprøjte eller pen Selv-administrering	Opbevares i køleskab (2-8 °C) beskyttet mod lys. Må ikke fryses. En enkelt injektionssprøjte/-pen kan opbevares i højst 14 dage ved højst 25 °C beskyttet mod lys. Ikke-anvendt injektionssprøjte/-pen skal kasseres efter 14-dages-perioden.

<p>Certolizumab pegol (Cimzia®) UCB Nordic L04AB05</p>	<p>SC Injektions- væske i sprøjte</p> <p>Selv- administrering</p>	<p>Opbevares i køleskab (2-8 °C) i yderkarton beskyttet mod lys. Må ikke fryses.</p>
<p>Golimumab (Simponi®) MSD L04AB06</p>	<p>SC Injektions- væske i sprøjte eller pen</p> <p>Selv- administrering</p>	<p>Opbevares i køleskab (2-8 °C) i yderkarton beskyttet mod lys. Må ikke fryses. Pennen skal opnå stuetemperatur før injektion (ca. 30 minutter). Pennen bør ikke rystes. Ved glemt dosis, skal den glemte dosis injiceres, så snart som muligt. Der instrueres i, ikke at injicere en dobbelt dosis for at kompensere for den glemte dosis. Hvis dosis gives mindre end 2 uger for sent, skal patienten injicere glemte dosis og fortsætte oprindelige behandlingsplan. Hvis dosis gives mere end 2 uger for sent, injiceres den glemte dosis, og der udarbejdes en ny behandlingsplan ud fra datoen for denne injektion.</p>
<p>Secukinumab (Cosentyx®) Novartis L04AC10</p>	<p>SC Injektions- væske i sprøjte eller pen (Hætteglas er ikke medtaget)</p> <p>Selv- administrering</p>	<p>Opbevares i køleskab (2-8°C). Må ikke fryses. Opbevares i originalpakning for at beskytte mod lys.</p>

Kilder:

1. ProMedicin.dk
2. EMA produktresumé Enbrel 05/04/2016
3. EMA produktresumé Benepali 14/04/2016
4. EMA produktresumé Remsima/Inflectra 31/03/2016
5. EMA produktresumé Remicade 19/07/2016
6. EMA produktresumé Humira 26/04/2016
7. EMA produktresumé Cimzia 11/02/2016
8. EMA produktresumé Simponi 04/03/2016
9. EMA produktresumé Cosentyx 02/05/2016

10 Værdier og præferencer

Gigtforeningen lægger vægt på

Valg af administrationsform og inddragelse af patientens præferencer

Da gigtpatienter modtager behandling i mange år, har det stor betydning, at der i det danske sundhedsvæsen er en fælles vision om, at inddrage brugerne i beslutninger om egen behandling (Fælles erklæring, Borgernes Sundhedsvæsen- vores sundhedsvæsen, april 2015(21)).

På samme måde anbefaler guidelines på det reumatologiske områder, at patienterne involveres i beslutninger om sygdomshåndtering.

Ved behandling med biologiske og syntetiske targetterede lægemidler er det især relevant, når det gælder administrationsform. Ifølge et dansk studie fra 2014 (12) har administrationsform og -frekvens en betydning, når det gælder behandlingsadhærens, og det er baggrunden for, at man i studiet undersøgte, hvilke præferencer henholdsvis patienter, læger og sygeplejersker har i forhold til administrationsvej og -frekvens.

Studiet viste overordnet, at patienter foretrak subkutan behandling, og behandling så sjældent som muligt - og det samme præferencemønster sås hos læger og sygeplejersker. Men samtidig viste studiet også, at hovedparten af de biologisk behandlede patienter foretrak den administrationsform, de i forvejen og aktuelt var bekendt med. De subkutan behandlede patienter lagde vægt på, at de ikke skulle bruge tid på transport, mens de patienter der foretrak infusion lagde vægt på sikkerhed.

Gigtforeningen har udarbejdet en oversigt over fordele og ulemper ved subkutan og intravenøs behandling (bilag). Skemaet kan anvendes i dialog med patienten.

Faktaboks:

Ved intravenøs behandling får patienten en infusion hver 4.-8. uge på afdelingen i 1-3 timer, afhængigt af indløbstid, observationstid mv. Ved opstart gives infusion typisk hyppigere, og infusionstiden kan være længere, end hvis man har fået lægemidlet gennem længere tid. Specielt for erhvervsaktive og patienter med nedsat mobilitet er transporttid og transportform (sygetransport, offentlig transport, egen bil) væsentlig.

Ved subkutan behandling anvender patienten en sprøjte, eller pen, fra 2 gange ugentligt til 1 gang om måneden. Patienten får udleveret sprøjter, eller penne, på afdelingen.

Nogle biologiske lægemidler findes kun i én af de to administrationsformer.

RADS lægger vægt at behandlingsvejledningen bygger på et evidensbaseret fagligt grundlag med henblik på at opnå en ensartet effektiv og sikker medicinsk behandling i Danmark. RADS lægger vægt på patientsikkerhed, og vurderer, at der ikke er patientsikkerhedsmæssige (fx dispenseringsform el. lign.) grunde til at vælge et lægemiddel frem for et andet.

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

For AS og nr-axSPA findes der ingen sikker dokumentation for forskelle imellem TNF hæmmer lægemidlerne i de undersøgte doseringer, hvad angår effekt eller bivirkninger. Der er ikke sikker relevant forskel mellem lægemidlerne på lang sigt, dog foreligger der endnu ikke langtidsdata for certolizumab. I betragtning af brede konfidensintervaller for de fundne effekter, og manglende direkte sammenligninger, kan en moderat forskel imellem lægemidlerne dog ikke udelukkes. Der er ikke udført sammenlignende undersøgelse af en TNF hæmmer og den nye IL-17a hæmmer secukinumab, ligesom der for sidstnævnte heller ikke forelægger langtidsdata.

Ved aksial SPA med uveitis tidligere eller aktuelt anbefaler fagudvalget at lægemidler som enten har registreret indikation til uveitis (adalimumab), eller lægemidler hvor der foreligger data fra RCT studier ved aksial SPA, hvor der også er fundet en signifikant nedsat hyppighed af uveitis (infliximab, certolizumab).

Ved aksial SPA med inflammatorisk tarmsygdom anbefales primært til crohn og colitis ulcerosa adalimumab, infliximab, og ved colitis ulcerosa golimumab.

Det lægefaglige udvalg i RADS vedrørende biologisk behandling af IBD finder, at der primært til patienter med aksial SPA og aktuel eller tidligere IBD sygdom (uafhængig af sværhedsgraden af denne) bør vælges et lægemiddel, som også har registreret indikation til den pågældende IBD sygdom, hvilket ovennævnte lægemidler har som beskrevet. Patienter behandles i samarbejde med gastroenterologerne og reumatologisk fagudvalg støtter anbefalingen.

Vedr. Secukinumab er der endnu ingen effekt data angående colitis ulcerosa, men data fra et RCT studie med Crohn patienter kunne tyde på en forværende effekt.

Methotrexatbehandling

Methotrexat har i monoterapi 15 mg x 1 ugentligt ikke været effektiv til den aksiale komponent ved SPA sygdomme, og en del studier har ikke, som ved leddegigt, kunnet påvise en effekt af methotrexat som adjuvans til TNF-hæmmer. Et nyligt stort prospektivt kohorte studie har dog påvist en mindre, men signifikant, effekt af DMARD på 4 års drug-survival af biologisk medicin, således at drug survival øges med ca. 10 % (28). Methotrexat kan have en effekt ved samtidig perifer ledinvolvering.

Lægemiddelvalg

P₁₋₃: Biologisk behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter med ankyloserende spondylitis (AS) som ikke responderer adækvat på non-biologisk behandling.			
Anvend som 1. linje til min. 90 % af populationen en af følgende Anvend som 2. og efterfølgende linjer (Stærk anbefaling for)	P1: patienter med AS uden uveitis og IBD	P2: patienter med AS med uveitis	P3: patienter med AS med IBD
	etanercept infliximab adalimumab certolizumab golimumab secukinumab 150 mg	infliximab* adalimumab*	infliximab adalimumab golimumab**

* Har dokumentation for forebyggende effekt hos patienter hvor uveitis er en del af symptomspektret.

** Kun til patienter med IBD sygdommen colitis ulcerosa.

P₄₋₆: Biologisk behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter med non-radiografisk spondylartropati (nr-ax-SPA) som ikke responderer adækvat på non-biologisk behandling.			
Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen en af følgende Anvend som 2. og efterfølgende linjer. (Stærk anbefaling for)	P4: patienter med nr-axSPA uden uveitis og IBD	P5: patienter med nr-axSPA og uveitis	P6: patienter med nr-axSPA og IBD
	etanercept infliximab adalimumab certolizumab golimumab	infliximab* adalimumab*	infliximab adalimumab golimumab**

* Har dokumentation for forebyggende effekt hos patienter hvor uveitis er en del af symptomspektret.

** Kun til patienter med IBD sygdommen colitis ulcerosa.

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Antal patienter* i biologisk behandling	Incidens AS uden uveit / IBD	Incidens AS med uveit / IBD (35 %/ 6 %)		Incidens nr-ax-SPA	Incidens nr-ax-SPA med uveit / IBD (35 %/ 6 %)		Prævalens AS uden uveit / IBD	Prævalens AS med uveit/IBD (35 %/ 6 %)		Prævalens nr-ax-SPA	Prævalens nr-ax-SPA med uveit / IBD (35 %/ 6 %)	
BioNaive	160	85	15	25	15	2	1185	700	120	200	115	20
Skifte (15)	180	115	20	30	20	3						

* Skøn beregnet ud fra data fra DANBIO 2015

Gennemsnitsvægt for patienten med aksial SPA i biologisk behandling	78,2 kg (Danbio 2013.05.21)
---	-----------------------------

Beregningsperiode inkl. induktionsperiode	18 måneder
---	------------

Anbefalede doseringer:	
etanercept (forfyldt sprøjte/pen)	50 mg subkutan 1 gang ugentligt
infiximab (hætteglas)	5 mg/kg intravenøst uge 0, 2, 6 og herefter hver 6. uge
adalimumab (forfyldt sprøjte/pen)	40 mg subkutan 1 gang hver 2. uge
certolizumab (forfyldt sprøjte/pen)	2 x 200 mg uge 0, 2 og 4 herefter 200 mg hver 2. uge eller 2 x 200 mg uge 0, 2 og 4 og herefter hver 4. uge
golimumab (forfyldt sprøjte/pen)	50 mg subkutan 1 gang månedligt
secukinumab (forfyldt sprøjte/pen)	150 mg uge 0, 1, 2, 3 og 4 og herefter x 1 månedligt

Sammenligningsgrundlag for de inkluderede lægemidler til behandling af axial SPA

Lægemiddel, formulering	Sammenligningsvolumen for 18 måneder inklusiv induktion
L04AB01 etanercept, SC formulering	78 forfyldte sprøjter eller penne á 50 mg
L04AB02 infiximab, IV formulering	44,340 hætteglas á 100 mg
L04AB04 adalimumab, SC formulering	39 forfyldte sprøjter eller penne á 40 mg
L04AB05 certolizumab, SC formulering	42 forfyldte sprøjter eller penne á 200 mg
L04AB06 golimumab, SC formulering	18 forfyldte sprøjter eller penne á 50 mg
L04AC10 secukinumab, SC formulering	21 forfyldte sprøjter eller penne á 150 mg

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedrørende lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler placeres i lægemiddelrekommandationen i rækkefølge på baggrund af den opnåede indkøbspris. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Initiering af behandling med biologisk syntetisk targetteret behandling

Patienter med aksial SPA bør tilbydes TNF-hæmmer eller secukinumb behandling af den aksiale sygdomsaktivitet under forudsætning af, at:

- diagnosen er fastlagt
- der er betydelig sygdomsaktivitet som dokumenteres i henhold til nedenstående kriterier
- der ikke er kontraindikationer til behandlingen
- beslutningen er en konferencebeslutning med deltagelse af reumatologiske speciallæger.

Diagnose

Diagnosen AS stilles i henhold til de modificerede New York kriterier (15), og nr-axSPA stilles i henhold til ASAS 2009 klassifikationskriterier, som kan anvendes ved personer yngre end 45 år ved symptomdebut af kroniske rygsmerter (14, 26). Se i øvrigt i Dansk Reumatologisk Selskabs (DRS) kliniske retningslinje om aksial SPA (www.danskreumatologiskselskab.dk/).

Kriterier for behandling med et biologisk lægemiddel

1. Betydelig sygdomsaktivitet bedømt ved en ekspertvurdering af klinik og paraklinik. Ud fra den danske nationale retningslinje kræves, at der ved MR-skanning er påvist aktive inflammatoriske forandringer jf. beskrivelsen heraf i ASAS klassifikationskriterier. Såfremt NY-kriterierne er opfyldt (inkl. tilstedeværelse af radiologisk sacroiliitis), er der dog ikke noget absolut krav om aktive MR-forandringer, der dog indgår som et vigtigt element i vurderingen af sygdomsaktiviteten. Ved nr-axSPA kræves i henhold til den aktuelle danske retningslinje fra Dansk Reumatologisk selskab (www.danskreumatologiskselskab.dk) MR-påviselig sacroiliit.

Nye studier har dokumenteret effekt, også ved nr-axSPA-patienter uden MR-påviselig sacroiliit, men med CRP-forhøjelse (24,25,26). Der henvises uændret til den aktuelle retningslinje fra 2012 og der afventes en snarlig opdatering. Sygdomsaktiviteten skal samlet set være betydelig på trods af pågående konventionel medicinsk behandling og fysioterapi /selvtræning.

2. Dokumenteret vedvarende (> 4 uger) og væsentlige selvrapporterede symptomer (BASDAI ≥ 40 mm (0-100)) ved mindst 2 målinger trods NSAID behandling.
3. Ingen kontraindikationer til biologisk behandling. Kontraindikation omfatter primært tidligere malign sygdom, demyeliniserende lidelse, hjerteinsufficiens eller recidiverende svær infektion (se godkendte produktresuméer).

Alle tre kriterier skal være opfyldt.

Screening og sikkerhed

Patienterne bør inden behandlingsstart **screenes for latent tuberkulose, kronisk viral hepatitis** og andre kroniske infektioner. Før og under biologisk behandling foretages regelmæssig klinisk og paraklinisk kontrol, som beskrevet i DRS-vejledning.

(www.danskreumatologiskselskab.dk).

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Vurdering af behandlingseffekt

Til vurdering af effekt vurderes primært om der er opnået BASDAI 50, men også ændringer i BAS-parametre, (BASDAI, BASMI og BASFI) og ASDAS

Dokumentation af sygdomsstatus, behandling, effekt og eventuelle bivirkninger

Data for alle patientforløb opsamles i DANBIO. Dokumentation sikres før behandling, ved behandlingsstart, og herefter efter hver 3., 6., 12. måned. Yderligere kontrol afhænger af graden af sygdomskontrol og foretages minimum hver 6. måned.

15 Kriterier for skift af behandling

Behandlingsskift

Opnår patienten ved en given biologisk behandling ikke det definerede behandlingsmål indenfor 4 måneder, kan patienten skifte til en ny behandling.

16a Kriterier for seponering af lægemiddel

Seponering gennemføres ved:

- 1) Uacceptable bivirkninger eller manglende effekt som anført under skiftekræterier.
- 2) Kritisk komorbiditet (iht. produktresumeeer: infektion, svær hjerteinsufficiens, demyeliniserende lidelse, cancer mm.)
- 3) Vedrørende ønske om konception og/eller ved konstateret graviditet: se under punkt 7 "patientprofiler"

16b Kriterier for dosisreduktion og seponering af behandling ved remission

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for seponering/dosisreduktion for patienter med aSPA. RADS kan på baggrund af den foreliggende evidens derfor ikke komme med generelle anbefalinger. Ved eventuel dosisreduktion skal patienterne kontrolleres tæt og være velinformede om risikoen for flare-up og symptomer samt handling herpå. Abrupt seponering anbefales ikke.

17 Algoritme

Behandlingskaskade for bionave og bioerfarne patienter med AS med angivelse af behandlingsmål for 1. linje i %				
Ved valg af lægemiddel kan der tages hensyn til de tilstedeværende ressourcer, herunder fysiske rammer, i den behandelende afdeling, samt om der er individuelle forhold som gør det nødvendigt at fravige rekommandationen, for at opnå det forventede behandlingsresultat.				
1. og efterfølgende linjer ≥90 % efterlevelse i 1. linje Patienter som tidligere har oplevet behandlingssvigt med et lægemiddel kan ikke få gentaget denne behandling. Konkrete lægemidler placeres i lægemiddelrekommandationen i rækkefølge på baggrund af pris.	AS	AS + tidligere eller nuværende uveitis	AS + tidligere eller nuværende inflammatorisk tarmsygdom	
	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • infliximab • golimumab • certolizumab • etanercept • secukinumab 	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • infliximab 	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • infliximab • golimumab* 	
	Ved subkutan regime som 1. valg på baggrund af lægemiddelpris 1. valg: ≥90 % af populationen på subkutan formulering (I lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne)	Ved IV regime som 1. valg på baggrund af lægemiddelpris (1.valg + 2. valg ≥ 90 %) 1. valg ≥60 % af populationen på IV formulering 2. valg: <30 % af populationen på subkutan formulering (I lægemiddelrekommandationen anføres ét IV lægemiddel og ét subkutant lægemiddel)		
	Ved primær non respons overvejes lægemiddel med anden virkningsmekanisme.			

* Kun til patienter med IBD sygdommen colitis ulcerosa.

Behandlingskaskade for bionave og bioerfarne patienter med nr-ax-SPA med angivelse af behandlingsmål for 1. linje i %				
Ved valg af lægemiddel kan der tages hensyn til de tilstedeværende ressourcer, herunder fysiske rammer, i den behandlende afdeling, samt om der er individuelle forhold, som gør det nødvendigt at fravige rekommandationen, for at opnå det forventede behandlingsresultat.				
1. og efterfølgende linjer ≥90 % efterlevelse i 1. linje Patienter som tidligere har oplevet behandlingssvigt med et lægemiddel kan ikke få gentaget denne behandling. Konkrete lægemidler placeres i lægemiddelrekommandationen i rækkefølge på baggrund af pris.	nr-ax-SPA	nr-ax-SPA + tidligere eller nuværende uveitis	nr-ax-SPA + tidligere eller nuværende inflammatorisk tarmsygdom	
	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • infliximab • golimumab • certolizumab • etanercept 	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • infliximab 	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • infliximab • golimumab* 	
	Ved subkutan regime som 1. valg på baggrund af lægemiddelpris 1. valg: ≥90 % af populationen på subkutan formulering (I lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne)	Ved IV regime som 1. valg på baggrund af lægemiddelpris (1.valg + 2. valg ≥ 90 %) 1. valg ≥60 % af populationen på IV formulering 2. valg: <30 % af populationen på subkutan formulering (I lægemiddelrekommandationen anføres ét IV lægemiddel og ét subkutant lægemiddel)		
Ved primær non respons overvejes lægemiddel med anden virkningsmekanisme.				

* Kun til patienter med IBD sygdommen colitis ulcerosa.

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Efterlevelsesmål

Der vil årligt blive foretaget udtræk fra DANBIO vedrørende anvendelsen af biologisk medicin på de reumatologiske afdelinger i Danmark fordelt på de enkelte lægemidler. Dette gælder både det prævalente forbrug og anvendelsen til førstegangsbearbejdede patienter. Der forventes efterlevelsesmål af førstevalgslægemiddel på ca. 90 % for patienterne med og uden uveitis eller inflammatorisk tarmsygdom.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Anbefalingerne er gældende i 3 år. Fagudvalget anbefaler, at der ved godkendelse af nye lægemidler, som forventes at få afgørende behandlingsmæssige konsekvenser for en given patientpopulation foretages opdatering indenfor 6 måneder efter godkendelsen.

20 Referencer og link

- (1) Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS *et al.* Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010 Nov;69(11):2002-8.
- (2) Davis JC, Jr., van der Heide, Braun J *et al.* Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003 Nov;48(11):3230-6.
- (3) Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D *et al.* Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008 Nov;58(11):3402-12.
- (4) van der Heide, Kivitz A, Schiff MH *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006 Jul;54(7):2136-46.
- (5) van der Heide, Dijkmans B, Geusens P *et al.* Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005 Feb;52(2):582-
- (6) Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P *et al.* Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009 Apr;36(4):801-8.
- (7) Vastesaeger N, van der HD, Inman RD *et al.* Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis* 2011 Jun;70(6):973-81.
- (8) Gueudry J, Jennifer E T Bansie R *et al.* Biologic Therapy for HLA-27-associated Ocular Disorders. *Ocular Immunology and Inflammation* 2016 Oct 17, <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2016.1234625>.
- (9) Braun J, Baraliakos X, Listing J *et al.* Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007 May 15;57(4):639-47.
- (10) Haibel H, Rudwaleit M, Listing J *et al.* Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008 Jul;58(7):1981-91.
- (11) Barkham N, Keen HI, Coates LC *et al.* Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009 Mar 30;60(4):946-54.
- (12) Lie E, van der HD, Uhlig T *et al.* Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011 Jan;70(1):157-63.
- (13) Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M *et al.* Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007 Mar;34(3):510-5.
- (14) Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X *et al.* The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44.
- (15) van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984 Apr;27(4):361-8.
- (16) Link til Udkast til Guidelines for AS fra Dansk Reumatologisk Selskab: http://www.danskreumatologiskselskab.dk/images/rokquickcart/pdf_files/Axial_Spondylarthropathi/Axial_Spondyarthropathi_version_3_0304201bsc.pdf
- (17) Sieper J, van der Heijde D, Dougados M *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):815-22.
- (18) Calin A, Dijkmans BA, Emery P *et al.* Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec;63(12):1594-600.

- (19) Brandt J, Khariouzov A, Listing J et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003 Jun;48(6):1667-75.
- (20) Barkham N, Coates LC, Keen H et al. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Nov;69(11):1926-8.
- (21) Dougados M, Braun J, Szanto S et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis.* 2011 May;70(5):799-804.
- (22) van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec;65(12):1572-7.
- (23) Braun J, Brandt J, Listing J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002 Apr 6;359(9313):1187-93.
- (24) Landewe R, Braun J, Deodhar A et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondylarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebocontrolled phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2013;O:1-9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204231
- (25) Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondylarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 jun; 68(6):777-83
- (26) Sieper J, van der Heijde D, Dougados M et al. A randomized, double blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous Golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthr Rheum* 2015 october 67(10):2702-12.
- (27) Baeten D, Sieper J, Braun J et al. Secukinumab, an interleukin-17a inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015; 373:2534-48.
- (28) Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Élia H et al. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs of the TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis* 2015 juni;74(6): 970-8.
- (29) Hueber W, Sands BE, Lewitzky S et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: Unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut,* 2015, 29 July. 2012;61:1693-1700.
- (30) Huang F, Gu J, Zhu P et al. Efficacy and safety of adalimumab in chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis,* 2014; 73: 587-594.
- (31) Dougados M, van der Heijde D, Sieper J et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effect on objective sign of inflammation in early non-radiographic axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2014 august;66(8):2091-2102.
- (32) Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewe R et al, Observed incidence of uveitis following certolizumab pegol treatment in patients with axial spondylarthritis. *Arthr. Care Res.* 2016, jun; 68(6): 838-44.
- (33) Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:239-250.
- (34) Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A et al. The Eular points to consider for use of anti-rheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:795-810
- (35) Glinborg B, Østergaard M, Krogh NS et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor-alpha inhibitor therapy: results from the danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1149-55.
- (36) Corbett M, Soares M, Jhuti G et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondylarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2016, vol 20, No 9. DOI: 10.3310/hta 20090.

21 Bilagsoversigt

1. Litteratursøgning
2. GRADE materialer og metoder
3. GRADE forrest plot
4. GRADE evidens profil
5. Dialogværktøj

22 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand Hanne Merete Lindegaard, Overlæge, ph.d., Dansk Medicinsk Selskab og Dansk Reumatologisk Selskab, samt Region Syddanmark</p> <p>Næstformand, Lis Smedegaard Andersen, ph.d., speciallæge i intern medicin og reumatologi. Dansk Reumatologisk Selskab</p> <p>Vivian Kjær Hansen, Ledende overlæge, Region Nordjylland</p> <p>Tove Lorenzen, Specialeansvarlig overlæge, Region Midtjylland</p> <p>Marcin Szkudlarek, Overlæge, ph.d., Region Sjælland</p> <p>Jesper Nørregaard, Funktionsansvarlig overlæge, dr.med., Region Hovedstaden</p> <p>Birgitte Brock, Overlæge, lektor, ph.d., sektionsleder Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Camilla Munk Mikkelsen, Farmaceutisk sekretær, cand.pharm. Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Dorte Vendelbo Jensen, Overlæge, DANBIO</p> <p>Lene Mandrup Thomsen, Fysioterapeut, Master i Rehabilitering. Gigtforeningen</p> <p>Troels Herlin, Overlæge, professor, dr.med. Inviteret af formanden</p> <p>Robin Christensen, Cand. scient., Ph.d., Lektor i medicinsk statistik, seniorstatistiker. Inviteret af formanden</p> <p>Lone Skov, Professor, overlæge, dr. med ph.d., Hud- og allergi afdelingen, Gentofte Hospital. Inviteret af formanden</p>
Faglig ansvarlig arbejdsgruppe	<p>Lis Smedegaard Andersen Marcin Szkudlarek</p>

23 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	Maj 2012	
2.0	Juni 2013	2. vurdering
2.1	Maj 2013	Forståelsesmæssig præcisering. Certolizumab medtaget som muligt 1.valg til aksial SPA side.
3.0	December 2016	3. vurdering

Bilag 1. Litteratursøgning

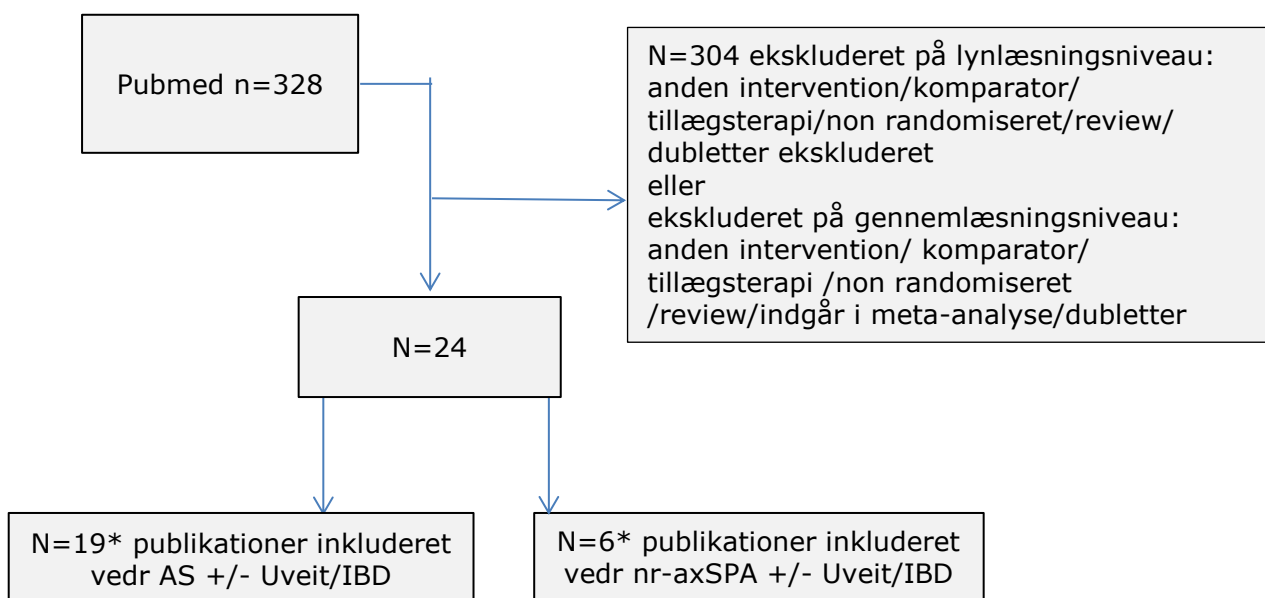
D. 28.07.2016 blev foretaget en systematisk litteratursøgning i Pubmed:
(Sacroiliiti*[TI] OR spondylart*[TI] OR spondyloart*[TI] OR (ankyl*[TI] AND Spondyl*[TI]))
AND (certolizumab[tiab] OR Adalimumab[TIAB] OR infliximab[TIAB] OR golimumab[TIAB] OR
etanercept[TIAB] OR Secukinumab[tiab])) AND ("Randomized Controlled Trial"[ptyp] OR
"Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR "Multicenter Study"[ptyp] OR "randomized"[tiab] OR
"randomised"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "randomly"[tiab] OR "trial"[tiab] OR randomized
controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind
method[mh])

Både vedrørende studier af AS patienter og nr-axSPA blev disse ikke udført med fokus på +/- tidligere eller aktuel IBD eller uveitis.

Vedrørende klinisk effekt fandtes følgende antal studier:

Vedrørende AS (P1+P2+P3) fandtes i alt 18 placebokontrollerede RCT studier, heraf 13 RCT studier med angivelse af outcome 1 (2,3,4,5,18,19,20,21,22,23,24,27,30). I et mindretal af studierne, blev både inkluderet bio-naive og ikke-bionave, hvoraf sidste gruppen udgjorde et mindretal. Vedrørende nr-axSPA (P4+P5+P6) fandtes i alt 7 placebokontrollerede RCT studier, heraf 6 RCT studier med angivelse af outcome 1 (10,11,24,25,26,31). I et mindretal af studierne, blev både inkluderet bio-naive og bio-erfarne, hvoraf sidste gruppe udgjorde et mindretal. Et af RCT studierne havde inkluderet såvel AS og nr-axSPA (24).

Der er ikke udført studier, der udelukkende har inkluderet patienter med tidligere TNF hæmmer svigt. Der er ikke fundet head-to-head studier RCT studier mellem 2 biologiske lægemidler



Bilag 2

GRADE metoder og materialer

Litteraturudvælgelse ekstraktion af data, og evidenssyntese Litteraturudvælgelse og ekstraktion af data

Udarbejdelsen af kliniske behandlingsvejledninger bør altid tage udgangspunkt i et eller flere specifikke kliniske spørgsmål, som definerer den relevante population (eng. *Population*), klinisk relevant sammenligningsgrundlag (eng. *Comparator*) og væsentlige effektmål (eng. *Outcomes*). Dette såkaldte 'PICO' format (population, intervention, comparator/comparison, outcome) danner grundstenen for fagudvalgenes faciliterede diskussion om den mest hensigtsmæssige behandling, svarende til kommissorierne.

I kommissorierne for de tre RADS fagudvalg for biologisk behandling (eng. *Intervention*) af hhv. dermatologiske, gastroenterologiske og reumatologiske lidelser er angivet, at behandlingsvejledningerne skal indeholde kriterier for initiering og seponering af biologisk behandling.

Udover en systematisk oversigt (eng. *Systematic review*) af alle de publicerede artikler der kunne benyttes til at underbygge de givne spørgsmål, blev de respektive partnere fra industrien spurgt om at gøre opmærksom på undersøgelser af netop deres produkt og evt. indlevere data; data skulle være at betragte som *peer reviewed*, således at lødigheden var blevet vurderet efter gældende videnskabelige retningslinjer.

Der blev foretaget en systematisk gennemgang af samtlige randomiserede studier samt data ekstraktion til database udviklet til formålet (Microsoft Excel®).

Datasyntese

For at skabe et generaliseret billede af effekt og bivirkning, for hvert af de eksisterende biologiske lægemidler, blev der foretaget metaanalyse eller tilsvarende transparent præsentationsform for samtlige studier der kunne besvare et specifikt PICO spørgsmål. De effektmål der blev inkluderet var - bortset fra røntgenændringer ved reumatoid atrit - alle binære (ja/nej), hvilket har en klar fordel når data efterfølgende skal fortolkes og formidles.

Baseret på de tilgængelige data for hvor mange patienter, der responderede (eller havde en bivirkning) på behandling, blev den absolutte gruppeforskel udregnet som forskellen i proportionen der responderer på biologisk hhv. kontrol behandling (eng. *Risk Difference*). Hver af disse følges også af de tilsvarende 95 % sikkerhedsgrænser (eng. *95 % Confidence Intervals*). Ifølge gældende statistiske konventioner gælder, at hvis 95 % sikkerhedsgrænserne ikke overlapper "nullinjen", er det pågældende datapunkt at betragte som statistisk signifikant forskelligt fra kontrolgruppen ($P < 0,05$).

I meta-analyseplottet (kaldet et "forest plot") er der for hvert af de enkelte biologiske lægemidler en enkeltstående metaanalyse kaldet 'Subtotal', hvilket benyttes til at vurdere det enkelte præparats specifikke statistiske forhold. Fortolkningen af den absolutte gruppeforskel er hvor mange flere der responderer på det gældende præparat, end på den tilsvarende kontrol behandling; dvs. hvis man har en *Risk Difference* på 0,250 kan man multiplicere dette med 1.000 og udlede kausalt, at 250 ekstra patienter vil have særlig gavn af behandlingen - en behandlingseffekt der ikke kan opnås på den konventionelle (kontrol) behandling.

En anden måde at benytte *Risk Difference* på vil være at udregne '*Number Needed to Treat*' (NNT), hvilket er et indeks for hvor mange der skal sættes i behandling med det biologiske lægemiddel, før én patient får en klinisk gevinst af interventionen; i det nævnte eksempel ville en NNT være 4 patienter der skal sættes i behandling for, at én har en særlig fordel af det biologiske lægemiddel ($NNT=1/0,250=4$).

Det sidste der uddrages af forest plottet er hvorvidt de forskellige studier er ensartede (homogene); hvis studie resultaterne ikke er ensartede beskrives inkonsistensen ved det såkaldte I² index. Et I² under 25 % er ikke af betydning; I² større 50 % er vanskeligt at fortolke, da metaanalysen ikke umiddelbart er baseret på undersøgelser der er egnede til at blive slået sammen. I det tilfælde at inkonsistensen var høj, vurderede fagudvalget hvorvidt inkonsistensen ville gøre konklusionen problematisk - forårsaget af enkelte studier med et særpræget resultat. For at implementere dette forhold var metaanalysen baseret på den mest almindelige metode: Overordnet vurderes det at studierne og præparaterne der indgår, er "forskellige", hvorfor det antages at de enkelte studier repræsenterer noget unikt.

Metaanalyserne er baseret på en analyse model kaldet 'random effects model'.