

## Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targetterede lægemidler til behandling af juvenil idiopatisk arthritis (JIA)

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 behandlings-områder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

<b>Målgruppe</b>	Pædiatriske og reumatologiske afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for biologiske og syntetiske targetterede lægemidler til behandling af reumatologiske lidelser	
<b>Godkendt af RADS</b>	1. december 2016	Version: 3.0 Dok.nr: 237705 Offentliggjort: December 2016

### Indholdsfortegnelse

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

## 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

Lægemiddelvalget er fuldt afhængigt af symptomerne og patientens alder, og det er således ikke hensigtsmæssigt at angive en forpligtende vejledning til dette selekterede patientspektrum som dækker fra 0-18 år.

<b>P<sub>1</sub>: Arthritis i 4 led eller færre</b> ved manglende klinisk effekt af, eller intolerans overfor behandling med MTX	
<b>Anvend som 1 linje</b> efter <b>3 måneder</b> med MTX ved betydende sygdomsaktivitet og dårlige prognostiske tegn	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>2</sub>: Etanercept</li> <li>• I<sub>4</sub>: Adalimumab</li> <li>• I<sub>5</sub>: Golimumab</li> </ul>
<b>Anvend som 1. linje</b> efter <b>6 måneder</b> med MTX såfremt sygdomsaktiviteten ikke er i ro uafhængig af prognostiske tegn	
<b>Anvend som 2. og efterfølgende linjer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ved betydende sygdomsaktivitet og dårlige prognostiske tegn</li> <li>• såfremt sygdomsaktiviteten ikke er i ro uafhængig af prognostiske tegn</li> </ul>	
<b>Overvej som 2. og efterfølgende linje</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ved betydende sygdomsaktivitet og dårlige prognostiske tegn</li> <li>• såfremt sygdomsaktiviteten ikke er i ro uafhængig af prognostiske tegn</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>3</sub>: Infliximab</li> <li>• I<sub>1</sub>: Abatacept</li> </ul>

<b>P<sub>2</sub>: Arthritis i 5 led eller flere</b> ved manglende klinisk effekt af, eller intolerans overfor behandling med MTX	
<b>Anvend som 1. linje</b> efter <b>3 måneder</b> med MTX ved betydende sygdomsaktivitet og dårlige prognostiske tegn	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>2</sub>: Etanercept</li> <li>• I<sub>4</sub>: Adalimumab</li> <li>• I<sub>5</sub>: Golimumab</li> </ul>
<b>Anvend som 1. linje</b> efter <b>6 måneder</b> med MTX såfremt sygdomsaktiviteten ikke er i ro uafhængig af prognostiske tegn	
<b>Anvend som 2. og efterfølgende linjer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ved betydende sygdomsaktivitet og dårlige prognostiske tegn</li> <li>• såfremt sygdomsaktiviteten ikke er i ro uafhængig af prognostiske tegn</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>1</sub>: Abatacept</li> <li>• I<sub>2</sub>: Etanercept</li> <li>• I<sub>4</sub>: Adalimumab</li> <li>• I<sub>5</sub>: Golimumab</li> <li>• I<sub>7</sub>: Tocilizumab</li> </ul>
<b>Overvej som 2. og efterfølgende linjer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ved betydende sygdomsaktivitet og dårlige prognostiske tegn</li> <li>• såfremt sygdomsaktiviteten ikke er i ro uafhængig af prognostiske tegn</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>3</sub>: Infliximab</li> </ul>

<b>P<sub>3</sub>: Aktiv arthritis i sacroiliacaled</b>	
<b>Anvend som 1. og 2. linje i kombination med MTX</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>2</sub>: Etanercept</li> <li>• I<sub>4</sub>: Adalimumab</li> </ul>
<b>Overvej som efterfølgende linjer i kombination med MTX</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>3</sub>: Infliximab</li> <li>• I<sub>5</sub>: Golimumab</li> </ul>

<b>P<sub>4</sub>: Systemisk JIA med aktive systemiske symptomer</b>	
<b>Anvend initialt</b> ved aktiv febersygdom og/eller andre betydende ekstraartikulære manifestationer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>6</sub>: Anakinra</li> </ul>
<b>Anvend</b> ved fortsat betydende sygdomsaktivitet efter 2 ugers behandling med systemisk steroid	
<b>Anvend</b> ved fortsat betydende sygdomsaktivitet efter 2 ugers behandling med systemisk steroid eller 1 måned med anakinra	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>7</sub>: Tocilizumab</li> </ul>
<b>Overvej</b> ved fortsat betydende sygdomsaktivitet 1 måned efter svigt med anakinra og tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>8</sub>: Canakinumab</li> </ul>

<b>P<sub>5</sub>: Systemisk JIA med aktiv arthritis men uden aktive systemiske symptomer</b>	
<b>Anvend i kombination med MTX/leflunomid</b> , ved fortsat sygdomsaktivitet med aktiv arthritis i $\geq 1$ led efter 3 måneders behandling med MTX/leflunomid (DMARD).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>6</sub>: Anakinra</li> <li>• I<sub>7</sub>: Tocilizumab</li> </ul>
<b>Anvend i kombination med MTX/leflunomid</b> , ved fortsat sygdomsaktivitet med aktiv arthritis i $\geq 1$ led efter 3 måneders behandling med DMARD i kombination med anakinra eller tocilizumab.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>2</sub>: Etanercept</li> <li>• I<sub>3</sub>: Infliximab</li> <li>• I<sub>4</sub>: Adalimumab</li> <li>• I<sub>5</sub>: Golimumab</li> </ul>
<b>Overvej i kombination med DMARD</b> , ved fortsat sygdomsaktivitet med aktiv arthritis i $\geq 1$ led ved svigt af anakinra, tocilizumab og 1 TNF-hæmmer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>1</sub>: Abatacept</li> <li>• I<sub>8</sub>: Canakinumab</li> </ul>

### 3 Forkortelser

ACR	American College of Rheumatology
ACR50	Reduktion i sygdomsscore med 50 % i henhold til ACR
ADA	Adalimumab
AE	Adverse Event
anti-CCP	Anti-Cyclic Citrullinated Peptide
BASDAI	The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
CRP	C-Reaktivt Protein
DMARD	Disease Modifying AntiRheumatic Drug
ERA	Enthesitis relateret arthritis
JIA	Juvenil Idiopatisk Arthritis
IAS	Intra Artikulær Steroidinjektion
MTX	Methotrexat
NSAID	Non Steroid AntiInflammatory Drug
pedACR50	Reduktion i sygdomsscore hos børn med 50% i henhold til ACR
Plc	Placebo
PsA	Psoriasis Arthritis
p100PY	per 100 patient years
PY	Patient Year
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT	Randomised Controlled Study
RF	Reuma Faktor
SAE	Serious Adverse Event

SR	SænkingsReaktion
SUN	Standardization of Uveitis Nomenclature
TCZ	Tocilizumab
TNF	Tumor Necrosis Factor
URTI	URinari Tract Infection
vs	Versus

## 4 Baggrund

### 4.1 Introduktion

JIA er en ikke infektiøs betændelseslignende tilstand i led hos børn, også kaldet børnegigt. JIA omfatter arthritis i led samt i visse tilfælde andre immunologiske symptomer herunder inflammatorisk tarmsygdom eller uveitis. Afhængigt af alvorlighedsgraden af sygdom, og effekten af den igangsatte behandling anvendes biologiske lægemidler hos en mindre del af patienterne.

De kliniske retningslinjer for behandling af juvenil idiopatisk arthritis er udarbejdet af Dansk Pædiatrisk Selskabs reumaudvalg og Dansk Børnereumatologisk Selskabs bestyrelse på baggrund af nyligt publicerede rekommandationer fra ACR (1,2). På baggrund af Research and Development/University of California at Los Angeles (RAND/UCLA) Appropriateness Method til at udvikle rekommandationer på så højt evidensbaseret grundlag som muligt, har en international arbejdsgruppe publiceret behandlingsrekommandationer for JIA (1,2). Arbejdsgruppen foretog initialt en litteraturgennemgang frem til maj 2009 inkluderende 221 publikationer (1). Rekommandationerne baserede sig derfor ikke på RCT studier af tocilizumab og canakinumab som er blevet publiceret efter dette tidspunkt. Disse studier er nu medinddraget i en ny revision af rekommandationerne publiceret oktober 2013, hvor der er foretaget en opdateret gennemgang af litteraturen frem til januar 2013.

RADS vil indledningsvis gøre opmærksom på, at diagnosen JIA er en samlet betegnelse for en række forskellige kroniske arthritis tilstande hos børn og i de få RCT-studier på JIA er patientkohorterne ikke umiddelbart sammenlignelige. Baggrundsnotatet medinddrager biologiske lægemidler, som har dokumenteret effekt men ikke har registrering til indikationen JIA.

### 4.2 Patientgrundlag

I et nordisk populationsbaseret studie var incidensen af JIA 15 per 100.000/år for børn under 16 år (3). Prævalensraten har i flere studier været angivet til 65-133/100.000 under 16 år. Således forekommer der ca. 1.000 børn under 16 år med JIA i Danmark, heraf ca. 120 nye tilfælde om året. Heraf vil ca. 30 – 40 børn sættes i biologisk terapi årligt.

Af de børn som sættes i biologisk terapi vil en del af dem, ifølge de vedtagne kliniske retningslinjer, blive behandlet med lægemidler der ikke er registreret til behandling af JIA. Dette gælder således for børn under 2 år, børn med svær uveitis, der sættes i infliximab behandling, samt de børn med systemisk JIA, der efter internationale retningslinjer bør sættes i behandling med anakinra. Således anser RADS det for u hensigtsmæssigt, at der for indikationen JIA udformes forpligtende behandlingsvejledning, samt foretages en udbudsrunde for en så heterogen, selekteret patientgruppe.

## 5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler:

Biologiske lægemidlers registreringsstatus vedrørende behandling af børn med JIA med angivelse af dosis for den enkelte aldersgruppe. Lægemidlerne er anført i ACT-kode rækkefølge

Lægemiddel	Registreringsstatus i henhold til produktresumé pr. 22.08.2016				
	0-1 år	2-3 år	4-5 år	6-12 år	13-17 år
Abatacept L04AA24 Co-stimulations-hæmmer				Børn > 6 år < 75 kg: 10 mg/kg, max 750 mg. Børn ≥ 75 kg, < 100 kg: 750 mg. Børn ≥ 100 kg: 1000 mg. Doseres uge 0, 2 og 4, herefter hver 4. uge.	
Etanercept L04AB01 TNF-alfa receptor hæmmer		Børn < 62,5 kg: Enbrel 0,8 mg/kg hver uge. Børn ≥ 62,5 kg: Enbrel 50 mg hver uge.			
Infliximab L04AB02 anti TNF-alfa antistof					
Adalimumab L04AB04 anti TNF-alfa antistof		24 mg/m <sup>2</sup> legems- overfladeareal op til en enkeltdosis på maksimalt <b>20</b> mg adalimumab hver 2. uge. Se doseringstabel i produktresumé.	24 mg/m <sup>2</sup> legems- overfladeareal op til en enkeltdosis på maksimalt <b>40</b> mg adalimumab hver 2. uge. Se doseringstabel i produktresumé.	40 mg hver 2. uge.	
Golimumab L04AB06 anti TNF-alfa antistof					<b>40 kg</b> og derover: 50 mg månedligt
Anakinra L04AC03 IL-1 hæmmer					
Tocilizumab L04AC07 IL-6 hæmmer			Systemisk JIA (sJIA)	Polyartikulær JIA (pJIA)	
		Børn < 30 kg	12 mg/kg hver 2. uge	12 mg/kg hver 4. uge	
		Børn ≥ 30 kg	8 mg/kg hver 2. uge	8 mg/kg hver 4. uge	
Canakinumab L04AC08 IL-1 hæmmer		Systemisk JIA Børn ≥ 7,5 kg og ≤ 75 kg: 4 mg/kg hver 4. uge. Børn > 75 kg: 300 mg hver 4. uge.			

## 6 Metode

Dette baggrundsnotat er udformet på baggrund af metodisk litteratursøgning og giver overordnet det overblik som giver baggrund for de relevante anbefalinger.

Da patientgruppen, som strækker sig fra 0-17 år, er heterogen giver direkte og indirekte sammenligninger ikke relevans. I baggrundsnotatet er også omtalt lægemidler som har dokumentation, men hvor der ikke er opnået registrering inden for indikationsområdet.

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg ([www.rads.dk](http://www.rads.dk))

## 6.1 Kliniske spørgsmål

Kan der identificeres biologiske eller syntetiske targetterede lægemidler til behandling af JIA hos børn som bør foretrækkes frem for andre hos det enkelte barn.

## 6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

### Populationer:

- P<sub>1</sub>: Arthritis i 4 led eller færre ved manglende klinisk effekt af, eller intolerans overfor behandling MTX
- P<sub>2</sub>: Arthritis i 5 led eller flere
- P<sub>3</sub>: Aktiv arthritis i sacroiliacaled
- P<sub>4</sub>: Systemisk JIA med aktive systemiske symptomer
- P<sub>5</sub>: Systemisk JIA med aktiv arthritis

### Interventioner:

- I<sub>1</sub>: Abatacept
- I<sub>2</sub>: Etanercept
- I<sub>3</sub>: Infliximab
- I<sub>4</sub>: Adalimumab
- I<sub>5</sub>: Golimumab
- I<sub>6</sub>: Anakinra
- I<sub>7</sub>: Tocilizumab
- I<sub>8</sub>: Canakinumab

### Comparatorer:

Angivelse af comparatorer er ikke relevant, da det grundet patientgruppens heterogenitet ikke er muligt at lave sammenligninger.

### Outcome (kritiske effektmål)

- O<sub>1</sub>: Klinisk respons ved opnået pedACR50
- O<sub>2</sub>: SAE og withdrawals due to AE

## 6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

Der er foretaget litteratursøgning (2. december 2013) på PubMed med søgeordene juvenil idiopatisk arthritis eller juvenil arthritis, og etanercept (408), infliximab (226), adalimumab (148), anakinra (110), tocilizumab (105), abatacept (59), canakinumab (24), golimumab (9), og certolizumab (8). Der er foretaget relevant udvælgelse af publikation med hovedvægt på RCT studier.

Der er foretaget en opdateret litteratursøgning (1.juni 2016) på PubMed med søgeordene juvenil idiopatisk arthritis eller juvenil arthritis, og etanercept (508 citations), infliximab (276), adalimumab (208), anakinra (145), tocilizumab (179), abatacept (85), canakinumab (49), golimumab (18), og certolizumab (11), rituximab (60). Der er foretaget relevant udvælgelse af publikation med hovedvægt på RCT studier, heraf citationer fra de sidste 5 år: etanercept (11 citations), infliximab (1), adalimumab (5), anakinra (2), tocilizumab (8), abatacept (1), canakinumab (2), golimumab (0), og certolizumab (0), rituximab (0).

## 7 Effekt og bivirkninger

Der er ikke publiceret head to head studier som direkte sammenligner biologiske lægemidler. RADS har på baggrund af den heterogene patientpopulation og de uensartede studier valgt at vurdere hvert studie for sig.

Klinisk respons ved opnået pedACR50 er valgt som indikator for effektmål. Lægemidlernes sikkerhed er belyst ved forekomst af serious adverse events (SAE) og ophør med medicin pga. adverse event (AE).

### Ikke-systemisk JIA

Klinisk respons belyst ved opnået pedACR50 jf. GRADE i alt 4 RCT (4-6) inkluderende 153 ptt fordelt på 3 biologiske midler: etanercept, adalimumab, abatacept. Alle lægemidler opnår bedre effekt end placebo. ACR50 responsrate varierer fra 489 respondenter pr. 1000 etanercept behandlede (i studiet indgik dog kun få patienter, n=25) til 234 pr. 1000 for adalimumab og 253 pr. 1000 for abatacept. RCTs for alle studier er af høj kvalitet og uden intern inkonsistens ifølge GRADE. Effekt belyst ved opbremsning af strukturel ledskaede foreligger ikke i RCT studierne.

- a. Enthesitis relateret arthritis (ERA): 2-faset studie (2015) (18), (24 uger) af etanercept til ERA med inadækvat respons på mindst 1 DMARD. Fase 1 open-label (n=41) ACRPed30/50/=93 %, 93 %, 80 %. Patienter der opnåede ACRPed30 fortsatte fase 2 (n=38) i yderligere 24 uger. Flare sås hos 9/18 i placebogruppen mod 3/20 i etanercept gruppen (OR=6.0, p=0.02).
- b. CLIPPER I studie 2014 (19). Fase IIIb open-label prospektivt multicenter studie. Part 1 (12 uger): eoJIA 2-17 år (n=60), ERA 12-17 år (n=38), PsA 12-17 år (n=29) med aktiv sygdom trods mindst 1 DMARD i mindst 3 måneder (ERA dog kun 1 mdr). 127 pt. indgik i studiet, heraf gennemførte 122 ptt. 12 uger.  
Behandling etanercept 0.8 mg/kg/uge, max 50 mg/uge.  
ACRPed30/50/70/90/inaktiv sygdom blev opnået af 88.6 %/81.1 %/61.5 %/29.8 % og 12.1 % efter 12 uger.
- c. CLIPPER II studie 2016 (20). Two year efficacy and safety of etanercept in extended oligo, ERA and psoriatic JIA. Phase IIIb open-labeled multicenter studie.  
Ved uge 96: ACRPed30/50/70/90/inaktiv sygdom blev opnået af 84.3 %/83.5 %/78.7 %/55.1 %/ og 27.6 %.  
AE: hovedpine (10.7), feber (5.6), diarre (4.6) p100PY. Infektioner URTI 38.6, faryngitis (23.2), gastroenteritis (10.2), bronchitis (8.8) og rhinitis (7.9) p100PY.
- d. JIA Uveitis studie (adalimumab), SYCAMORE trial. (21) DB-PC-RCT 2-18 ÅR. Active JIA associated uveitis. ADA: placebo ratio 2:1, treatment duration 18 months. Adalimumab 40 mg e.o.w. vs. Placebo. Primary endpoint was 'time to treatment failure' defined by the SUN criteria. 90 ptt. assigned to randomization. Primary outcome showed positive treatment effect in favour of adalimumab with a hazard ratio HR 0.27, p<0.0001. AE ADA: 88.3 %/ (53/60, 687 events), placebo: 90 % (27/30,144 events).
- e. ERA-adalimumab studie (22): PhaseIII DB-PC-RCT 6-18 år ADA 24 mg/m<sup>2</sup> e.o.w. vs placebo ratio 2:1 for 12 weeks then open label ADA for 192 weeks. 31 ADA/16 placebo. Change in AJC at week 12 -62.8 % (ADA) versus -11.6 % (placebo), p=0.039. AE 67,7 % (ADA) vs. 53.3 % (Plc), SAE 3.2 % (ADA) vs. 0 % plc.  
ACRPed30/50/70/90 = 71 % (60 %,ns)/67.7 % (40 %,ns)/54.8 % (20 %)(p=0.031)/41.9 % (13.3 %,ns). BASDAI 50: 61.3 % (26.7 %, p=0.057). plc i parentes.
- f. ERA (Juvenile onset AS) adalimumab studie (23). DB-PC-RCT 12-17 år. Randomized either ADA 40 mg e.o.w. (n=17) vs. placebo (n=15). Discont: 1 ADA, 1 plc. At week 12 ASAS40 53 %

(ADA) vs. 33 % (plc) diff. Sign only at week 8 (53 % vs. 33 %). ASAS20/ACRPed30/70 53 %/65 %/53 % vs. 33 %/40 %/27 %. BASDAI decreased 65 % ( $p < 0.001$ ), BASFI decreased 47 % ( $p < 0.02$ ). AE 27 Aes in 11 ADA ptt. vs. 29 AEs in 10 plc ptt. Infections: 9 ADA, 8 plc.

- g. CHERISH study (17). Phase III DB-PC-RCT. Tocilizumab for polyarticular JIA  
Part 1 16 weeks open-labeled 8/12 mg/kg TCZ. 188 ptt.  
Part 2 16-40 weeks TCZ ( $n=82$ ) vs plc ( $n=81$ ). Flare 25.6 % TCZ vs 48.1 % plc,  $p=0.0024$ .  
ACRPed70/90 was 64.6 %/45,1 % (TCZ) vs 41.9 %/23.4 % (plc) afhængig af +/- MTX.  
AE 147/32 = 4,55 PY (TCZ) vs 141/27 = 5,14 PY (plc). SAE 0,093 PY (TCZ), 0,109 PY (plc).  
Part 3 40 -104 weeks open-labeled TCZ.

## Systemisk JIA

Systemisk JIA kan have et ret varieret forløb, men ofte har sygdommen et særdeles aggressivt forløb, hvor der tidligere var ret begrænsede behandlingsmuligheder. Interleukin-1 og interleukin-6 spiller en central patogenetisk rolle for sygdommen. Der foreligger nu 4 RCT studier (2 for tocilizumab og 2 for canakinumab) over effekten ved systemisk JIA.

a. **Tocilizumab** (TCZ) er registreret til indikationen systemisk JIA i FDA (April 2011) og EMA (Aug. 2011). Det første dobbelt-blindede, placebo kontrollerede studie blev rapporteret fra Japan i 2008 og inkluderede 56 patienter med aktiv systemisk JIA (11). Studiet omfattede en 6 ugers åben startfase, hvor 8 mg/kg IV givet 3 gange hver 14. dag resulterede i opnåelse af ACRPed30, 50 og 70 på henholdsvis 91 %, 86 % og 68 %. Herefter blev 43 patienter allokeret til en 12 ugers dobbelt-blind randomiseret fase, hvor de enten fortsatte med tocilizumab 8 mg/kg hver 14. dag eller fik placebo i de næstfølgende 12 uger. I TCZ gruppen bibeholdt 80 % ACRPed30 eller 50 responset sammenlignet med kun 17 % i placebogruppen ( $p < 0.0001$ ); halvdelen af patienterne i placebogruppen fik relaps allerede inden for 4 uger. I en efterfølgende åben fase fik 48 af 50 patienter stadig TCZ efter 48 uger med opnåelse af ACRPed30/50 og 70 på 98 %, 94 % og 90 %, respektive.

I et internationalt TENDER studie blev 112 børn i alderen 2 til 17 år med svær systemisk JIA i mindst 6 måneder og manglende respons på glukokortikoider inkluderet (14). Patienterne blev randomiseret til henholdsvis TCZ 8 mg/kg eller 12 mg/kg afhængig af legemsvægten ( $n=75$ ) eller placebo ( $n=37$ ) hver 14. dag gennem 12 uger. Dosis på 8 mg/kg blev givet hvis patienten var  $>30$  kg og 12 mg/kg hvis patienten var  $<30$  kg svarende til forskellig farmakokinetisk profil i de to patientgrupper. Efter 12 uger havde 85 % opnået ACR30 plus fravær af feber mod kun 24 % i placebogruppen ( $p < 0.0001$ ). Andelen af patienter der havde opnået ACR70/90 var 71 % og 37 % i TCZ gruppen sammenlignet med 8 % og 5 % i placebogruppen. I den efterfølgende åbne udvidelsesfase opnåede 80 % af patienterne ACR70 og ingen feber samt 59 % opnåede ACR90. Desuden var 48 % uden aktiv arthritis (antallet af led med aktive arthritis faldt med 85 %) og 52 % var stoppet med peroral glukokortikoid.

b. **Canakinumab** er registreret til indikationen systemisk JIA. De 2 RCT studier for canakinumab blev publiceret samlet (Ruperto N et al. 2012(12)). I det første studie blev patienter med aktiv systemisk JIA og feber behandlet med en enkelt dosis canakinumab (4 mg/kg subkutant) eller placebo. Allerede efter dag 15 var der opnået signifikant forskel mellem canakinumab og placebogruppen og efter dag 29 havde 79 % opnået ACRped50 i canakinumab gruppen mod 5 % i placebogruppen. I studie 2 blev patienterne behandlet med canakinumab 4 mg/kg hver 4. uge i et åbent forsøg. Patienter der havde opnået ACRped30, og var trappet ud af glukokortikoid behandling, blev enten randomiseret til fortsat canakinumab behandling eller placebo. 100 patienter opfyldte kriterier for at deltage i randomiseringen efter gennemsnitlig 4 injektioner af canakinumab (median 113 dage). 75 % fik opblussen af sygdommen i placebo-gruppen (median-tid 236 dage) mod 26 % i canakinumab gruppen (median-tid kan ikke beregnes)



( $p < 0.003$ ). Ved slutningen af withdrawal fasen havde 62 % inaktiv sygdom i canakinumab gruppen sammenlignet med 34 % i placebo gruppen.

## Sikkerhed

Sikkerhed belyst ved serious adverse events (SAE) og withdrawals svarende til adverse event (AE) jf. GRADE: i alt 3 RCTs (5,6) inkluderende 127 ptt. fordelt på 2 biologiske antireumatika. Lægemidlerne er veltolererede med hhv. 12 færre SAE pr. 1000 (adalimumab) og 32 færre pr. 1000 (abatacept) i forhold til placebo. Etanercept er ikke analyseret. Vedr. etanercept-RCT studiet (4) fandtes SAE etanercept 0/25, SAE controls 0/26. Der blev endvidere angivet, at der i den placebo-kontrollerede fase (4 måneder) blev observeret 1 pt. med lokal injektionsreaktion i såvel etanercept som i kontrolgruppen og ikke andre bivirkninger.

Tocilizumab: I det japanske fase III studie under den dobbelt-blind kontrollerede fase (12 uger) fik 1 patient fra TCZ-armen EBV infektion og 1 patient fra placebo-armen herpes zoster (11). I den efterfølgende åbne 48-ugers observationsperiode rapporteredes 13 med SAE, herunder anafylaktoid reaktion, bronkopneumoni, og gastroenteritis. Tuberkulose blev ikke observeret. I den dobbelt-blindede fase af TENDER studiet fik flere patienter i TCZ gruppen AE end i placebo gruppen (66 vers. 18) og flere udviklede infektioner (41 vers. 11)(14). Infektionsraten var 3,4 pr. patient-år med TCZ og 2,9 pr. patient-år med placebo. I den dobbelt-blindede fase sås 4 SAE tilfælde = 0,23 pr. patient-år hos 3 patienter i TCZ gruppen, men ingen i placebo gruppen. SAE var 0,25 pr. patient-år kumulativt i hele perioden på i alt 52 uger. Opportunistiske infektioner og tuberkulose sås ikke på noget tidspunkt af forløbet. Grad 3 neutropeni ( $0,5-1 \times 10^9/L$ ) sås hos 17 patienter og grad 4 neutropeni ( $< 0,5 \times 10^9/L$ ) udvikledes hos 2 patienter. Blandt patienterne med neutropeni havde 7 infektioner, men ingen af dem blev betragtet som alvorlige.

Canakinumab: I studie 1 i dobbeltpublikationen var det totale antal AE 49 i canakinumab gruppen mod 27 i placebo gruppen (Ruperto N et al, 2012 (12)). Der observeredes 2 patienter med SAE i hver gruppe. I studie 2 i dobbeltpublikationen sås 272 med AE i canakinumab gruppen mod 229 i placebo gruppen. Der var 6 med SAE i henholdsvis canakinumab og placebo gruppen. Alle 6 i placebo gruppen førte til ophør med behandlingen, men ingen i canakinumab gruppen. Makrofag-aktiveringssyndrom (MAS) sås hos 1 patient i begge grupper i studie 1, og 1 patient i placebo gruppen men ingen i canakinumab gruppen fik MAS i studie 2.

For beskrivelse af de enkelte lægemidlers funktion henvises til de relevante godkendte produktresuméer som kan findes på <http://www.ema.europa.eu/ema/>, samt Baggrundsnotatet for Reumatoid Arthritis på [www.RADS.dk](http://www.RADS.dk).

## 8 Adherence

Da en stor del af patienterne behandles med involvering af forældrene i forbindelse med administrationen af lægemidlet, er der forventning om at der er en større adhærens end den som kan opnås hos patienter som selvbehandles.

Lægemiddelforbruget pr. patient bør dog kontrolleres, og ved hjemmeadministrering bør der spørges ind til mængden af medicin der opbevares i hjemmet, således at der kun er den relevante mængde doser tilgængeligt.

## 9 Håndtering af lægemidlerne

Der henvises til baggrundsnotat for reumatoid arthritis.

## 10 Værdier og præferencer

RADS lægger vægt på at der for det enkelte barn gives de behandlingsmuligheder som er beskrevet i dette baggrundsnotat.

Entydig anbefaling af et lægemiddel frem for et andet er ikke muligt, da patientgruppens heterogenitet stiller vidt forskellige krav og ønsker til behandlingen.

Ved valg af behandling bør der også lægges vægt på barnets alder, barnets accept, og familiens involvering i behandlingen - blandt andet vedrørende den parenterale lægemiddeladministration (IV/subkutan), samt transporten til sygehuset.

### Compliance/convenience

Der lægges i valget af lægemiddel stor vægt på at patienten kan behandles i hjemmet, hvorfor egen eller forældreadministreret administrationsform er at foretrække.

Gigtforeningen lægger vægt på inddragelse af patienten og dennes forældre i valget af behandling.

For børn som skal modtage behandling i mange år og for børnenes forældre er det vigtigt, at sikre inddragelse af de kompetencer og muligheder den enkelte familie har, set i relation til de behandlingsmuligheder der er relevante.

Specielt skal der ved lægemiddelvalg lægges vægt på håndtering og instruktion i injektionsteknik af lægemidlet hos de børn der behandles i hjemmet. Ligeledes skal sikres opmærksomhed på hvorvidt lægemiddelhåndteringen giver problemer i forældre-barn relationen.

Børn som skal modtage behandlingen på hospitalet, skal ligeledes sikres den fornødne tryghed ved behandlingen der.

Viden om lægemidlet, virkning og bivirkninger, og viden om i hvilke tilfælde (for eksempel infektioner) den behandlende afdeling skal kontaktes, bør tilpasses det enkelte barn og dets forældre og der bør tages hensyn til i hvilke situationer én speciel administrationsform er at foretrække, for at øge muligheden for et godt behandlingsresultat.

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

**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 administrationsform el. lign.) grunde til at vælge et lægemiddel frem for et andet.

## 11 Konklusion vedr. lægemidlerne

Lægemiddelvalget er fuldt afhængigt af symptomerne og patientens alder, og det vil således ikke være hensigtsmæssigt at angive en forpligtende vejledning til dette selekterede patientspektrum som dækker fra 0-18 år.

Lægemiddelvalget tager sit udgangspunkt i patientens symptomer som beskrevet i punkt 4.1. Tillige bør der som nævnt i punkt 8 og 10 tages hensyn til behandling i hjemmet.

<b>P<sub>1</sub>: Arthritis i 4 led eller færre</b> ved manglende klinisk effekt af, eller intolerans overfor behandling med MTX	
<b>Anvend som 1 linje</b> efter <b>3 måneder</b> med MTX ved betydelig sygdomsaktivitet og dårlige prognostiske tegn  <b>Anvend som 1. linje</b> efter <b>6 måneder</b> med MTX såfremt sygdomsaktiviteten ikke er i ro uafhængig af prognostiske tegn (Stærk anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>2</sub>: Etanercept</li> <li>• I<sub>4</sub>: Adalimumab</li> <li>• I<sub>5</sub>: Golimumab</li> </ul>
<b>Anvend som 2. og efterfølgende linjer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ved betydelig sygdomsaktivitet og dårlige prognostiske tegn</li> <li>• såfremt sygdomsaktiviteten ikke er i ro uafhængig af prognostiske tegn</li> </ul> (Stærk anbefaling for)	
<b>Overvej som 2. og efterfølgende linje</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ved betydelig sygdomsaktivitet og dårlige prognostiske tegn</li> <li>• såfremt sygdomsaktiviteten ikke er i ro uafhængig af prognostiske tegn</li> </ul> (Svag anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>3</sub>: Infliximab</li> <li>• I<sub>1</sub>: Abatacept</li> </ul>

<b>P<sub>2</sub>: Arthritis i 5 led eller flere</b> ved manglende klinisk effekt af, eller intolerans overfor behandling med MTX	
<b>Anvend som 1. linje</b> efter <b>3 måneder</b> med MTX ved betydelig sygdomsaktivitet og dårlige prognostiske tegn  <b>Anvend som 1. linje</b> efter <b>6 måneder</b> med MTX såfremt sygdomsaktiviteten ikke er i ro uafhængig af prognostiske tegn (Stærk anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>2</sub>: Etanercept</li> <li>• I<sub>4</sub>: Adalimumab</li> <li>• I<sub>5</sub>: Golimumab</li> </ul>
<b>Anvend som 2. og efterfølgende linjer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ved betydelig sygdomsaktivitet og dårlige prognostiske tegn</li> <li>• såfremt sygdomsaktiviteten ikke er i ro uafhængig af prognostiske tegn</li> </ul> (Stærk anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>1</sub>: Abatacept</li> <li>• I<sub>2</sub>: Etanercept</li> <li>• I<sub>4</sub>: Adalimumab</li> <li>• I<sub>5</sub>: Golimumab</li> <li>• I<sub>7</sub>: Tocilizumab</li> </ul>
<b>Overvej som 2. og efterfølgende linjer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ved betydelig sygdomsaktivitet og dårlige prognostiske tegn</li> <li>• såfremt sygdomsaktiviteten ikke er i ro uafhængig af prognostiske tegn</li> </ul> (Svag anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>3</sub>: Infliximab</li> </ul>

<b>P<sub>3</sub>: Aktiv arthritis i sacroiliacaled</b>	
<b>Anvend som 1. og 2. linje i kombination med MTX</b>  (Stærk anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>2</sub>: Etanercept</li> <li>• I<sub>4</sub>: Adalimumab</li> </ul>
<b>Overvej som 2. og efterfølgende linjer i kombination med MTX</b>  (Svag anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>3</sub>: Infliximab</li> <li>• I<sub>5</sub>: Golimumab</li> </ul>

<b>P4: Systemisk JIA med aktive systemiske symptomer</b>	
<p><b>Anvend initialt</b> ved aktiv febersygdom og/eller andre betydende ekstraartikulære manifestationer</p> <p><b>Anvend</b> ved fortsat betydende sygdomsaktivitet efter 2 ugers behandling med systemisk steroid</p> <p>(Stærk anbefaling for)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>6</sub>: Anakinra</li> </ul>
<p><b>Anvend</b> ved fortsat betydende sygdomsaktivitet efter 2 ugers behandling med systemisk steroid eller 1 måneder med anakinra</p> <p>(Stærk anbefaling for)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>7</sub>: Tocilizumab</li> </ul>
<p><b>Overvej</b> ved fortsat betydende sygdomsaktivitet 1 måneder efter svigt med anakinra og tocilizumab</p> <p>(Stærk anbefaling for)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>8</sub>: Canakinumab</li> </ul>

<b>P5: Systemisk JIA med aktiv arthritis men uden aktive systemiske symptomer</b>	
<p><b>Anvend i kombination med MTX/leflunomid</b>, ved fortsat sygdomsaktivitet med aktiv arthritis i <math>\geq 1</math> led efter 3 måneders behandling med MTX/leflunomid (DMARD).</p> <p>(Stærk anbefaling for)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>6</sub>: Anakinra</li> <li>• I<sub>7</sub>: Tocilizumab</li> </ul>
<p><b>Anvend i kombination med MTX/leflunomid</b>, ved fortsat sygdomsaktivitet med aktiv arthritis i <math>\geq 1</math> led efter 3 måneders behandling med DMARD i kombination med anakinra eller tocilizumab.</p> <p>(Stærk anbefaling for)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>2</sub>: Etanercept</li> <li>• I<sub>3</sub>: Infliximab</li> <li>• I<sub>4</sub>: Adalimumab</li> <li>• I<sub>5</sub>: Golimumab</li> </ul>
<p><b>Overvej i kombination med DMARD</b>, ved fortsat sygdomsaktivitet med aktiv arthritis i <math>\geq 1</math> led ved svigt af anakinra, tocilizumab og 1 TNF-hæmmer</p> <p>(Svag anbefaling for)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sub>1</sub>: Abatacept</li> <li>• I<sub>8</sub>: Canakinumab</li> </ul>

## 12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Der udformes ingen behandlingsvejledning eller lægemiddelrekommandation for dette behandlingsområde.

## 13 Kriterier for igangsætning af behandling

Diagnosen JIA: stilles klinisk på baggrund af reviderede ILAR klassifikationskriterier, Edmonton 2001 criteria (16).

Kriterier for igangsætning af biologisk behandling er manglende respons efter 3 måneder eller intolerans ved behandling med DMARDs (se i øvrigt algoritme afsnit 17).

### Ekspertvurdering

En ekspertvurdering er obligatorisk ved biologiske behandlingsforløb og kan med fordel indgå ved non-biologisk behandling af patienter med JIA. En ekspert er i denne sammenhæng en speciallæge i pædiatri med børnereumatologi som ekspertområde, der praktiserer og har stor erfaring med brug af biologiske lægemidler. En ekspertvurdering er tillige en konference-aktivitet i et fagligt miljø med deltagelse af flere børnereumatologer, og hvor biologisk behandling er daglig rutine.

Ekspertvurderingen tager udgangspunkt i barnets sygehistorie, JIA subtype, prognostiske risikoprofil, tidligere behandling, billeddiagnostiske og biokemiske data og aktuelle symptomer og tegn på sygdomsaktivitet. På baggrund af ovennævnte vurderes om patientens sygdom er inflammatorisk aktiv og derved kan forventes at respondere på biologisk behandling og ligeledes vurderes om den pågældende biologiske behandling forventes tolereret. Ekspertvurderingen skal foreligge ved ordination, dosis-justering, seponering og skift af biologisk behandling.

## 14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Klinisk respons ved opnået pedACR50 er valgt som indikator for effektmål. Lægemidlernes sikkerhed er belyst ved forekomst af SAE og ophør med projektmedicin pga. AE.

## 15 Kriterier for skift af behandling

Ved allergi:	Ved allergi for etanercept: Skift til anti TNF-alfa antistof Ved allergi for anti TNF-alfa antistof: Skift til etanercept
Primær svigt:	Ved svigt af etanercept: Skift til abatacept, eller anti TNF-alfa antistof Ved svigt af anti TNF-alfa antistof: Skift til abatacept eller etanercept
Sekundær svigt:	Ved svigt af etanercept: Skift til anti TNF-alfa antistof eller abatacept Ved svigt af anti TNF-alfa antistof: Skift til etanercept eller abatacept

## 16 Kriterier for seponering af behandling

Patienten bør regelmæssigt vurderes med henblik på relevansen af fortsat at anvende biologiske lægemidler. Da patientgruppen er heterogen kan der ikke angives specifikke kriterier.

## 17 Algoritme

### P<sub>1</sub>: Arthritis i 4 led eller færre

Primært behandling med NSAID og intraartikulær steroidinjektion. Afhængig af sygdomsaktivitet eller tilstedeværelse af dårlige prognostiske faktorer (se nedenfor) kan MTX overvejes.

Ved fortsat betydende aktivitet trods steroidinjektion suppleres med MTX. Ved betydende aktivitet forstås et samlet klinisk billede bedømt ud fra ledscore, fasereaktanter og ledsmerter.

**TNF-inhibitor** (4,5) kan initieres ved svigt af MTX behandlingen (manglende klinisk effekt eller intolerans), enten

- efter 3 måneder med MTX ved betydende sygdomsaktivitet og dårlige prognostiske tegn
- efter 6 måneder med MTX såfremt sygdomsaktiviteten ikke er i ro uafhængig af prognostiske tegn.

Dårlige prognostika: arthritis i hofteled, cervikal columna, håndled, kæbeled, arthritis i fodled samt vedvarende forhøjet SR/CRP

### P<sub>2</sub>: Arthritis i 5 led eller flere

MTX startes umiddelbart ved betydende sygdomsaktivitet uafhængig af dårlige prognostiske tegn, eller  
MTX startes efter 1-2 måneder med NSAID ved beskeden sygdoms-aktivitet, men afhængig af dårlige prognostiske tegn

**TNF inhibitor** (4,5) startes efter 3 måneder med MTX og betydende sygdomsaktivitet uafhængig af prognostiske tegn  
eller  
**TNF inhibitor** (4,5) efter 6 måneder med MTX ved beskeden sygdomsaktivitet og dårlige prognostiske tegn

Ved svigt af **TNF inhibitor** (klinisk betydende aktivitet uafhængig af prognostiske tegn) vælges enten anden **TNF inhibitor** eller **abatcept** (6)

Dårlige prognostika: arthritis i hofteled, cervikal columna, kæbeled, positiv RF/anti-CCP, påvist destruktion (erosion, JSN)

### P<sub>3</sub>: Aktiv arthritis i sacroiliacaled

Aktivitet i sacroiliacaled skal være verificeret ved MR-scanning.

Behandles med MTX og NSAID i kombination TNF inhibitorer

### P<sub>4</sub>: Systemisk JIA med aktive systemiske symptomer

Initial behandling med systemiske kortikosteroider eller anakinra rekommanderes ved aktiv febersygdom og/eller andre betydende ekstraartikulære manifestationer (2,7-9)

**Anakinra** gives ved fortsat klinisk betydende sygdomsaktivitet efter behandling i 2 uger med systemisk steroid behandling som monoterapi (7-10).

**Tocilizumab** gives ved fortsat klinisk betydende sygdomsaktivitet efter 2 ugers behandling med systemisk steroid behandling som monoterapi eller 1 måned med anakinra (11).

**Canakinumab** gives ved fortsat klinisk betydende sygdomsaktivitet efter behandling i 1 måned med anakinra eller tocilizumab (12).

### P<sub>5</sub>: Systemisk JIA med aktiv arthritis men uden systemiske symptomer

Intraartikulær steroidinjektion (IAS) og NSAID som eneste behandling ved aktiv arthritis i få led (< 4) (2).

MTX eller leflunomid (DMARD) behandling gives ved aktiv arthritis i > 4 led (2).

Ved fortsat sygdomsaktivitet med aktiv arthritis i >1 led efter 1 måned NSAID og IAS henholdsvis DMARD gives **anakinra** (2, 13) eller **tocilizumab**

**Etanercept, adalimumab, infliximab eller golimumab** i kombination med DMARD kan anvendes ved svigt af behandling med anakinra eller tocilizumab i kombination med DMARD behandling (2, 14)

**Abatacept** eller **canakinumab**, kan overvejes ved aktiv **arthritis ≥1 led** ved svigt af DMARD plus anakinra, tocilizumab eller TNF-hæmmer (2,6,15).

## 18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Da patientgruppen er begrænset og meget heterogen er det ikke muligt at give relevant forbrugsmonitorering.

Patientdata forventes opsamlet i en database som er under opbygning i børnereumatologisk regi.

## 19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Baggrundsnotatet revurderes efter 3 år.

Opdatering kan ske, når der forekommer nye registreringer af lægemidler eller indikationer inden for indikationsområdet, samt ved publicering af studier der beskriver nye behandlingsmetoder af JIA.

## 20 Referencer

1. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG et al. 2011 American College of rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 465-82.
2. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum* 2013; 65(10): 2499-2512.
3. Berntson L, Andersson-Gäre B, Fasth A, et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol* 2003; 30: 2275-82.
4. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763-9.
5. Lovell DJ; Ruperto N, Goodman S et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359: 810-20.
6. Ruperto N. Et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008; 372; 383-91.
7. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R et al. A multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 747-54.
8. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 545-55.
9. Hedrich CM, Bruck N, Fiebig B et al. Anakinra: a safe and effective first-line treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Rheumatol Int* 2012; 32: 3525-30.
10. Swart JF, Barug D, Mohlmann M et al. The efficacy and safety of interleukin-1-receptor antagonist anakinra in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: 1743-52.
11. Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic onset



juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371: 998-1006.

12. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2396-406.
13. Ilowite N, Porras O, Reiff A et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 129-37.
14. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2385-95.
15. Record JL, Beukelman T, Cron RQ. Combination therapy of abatacept and anakinra in children with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38: 180-1.
16. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-2.
17. CHERISH study. Brunner H, Ruperto N, Zuber Z et al. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1110-1117.
18. Horneff G, Foeldvari I, Minden K et al. Efficacy and Safety of Etanercept in Patients With the Enthesis-Related Arthritis Category of JIA: Results from a phase III RCT. *Arthritis & Rheumatology* 2015; 67, 8: 2240-49.
19. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T et al. Efficacy and Safety of open-label etanercept on extended oligoarticular JIA, enthesitis-related arthritis and PSA: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1114-1122.
20. CLIPPER II study. Two year efficacy and safety of etanercept in extended oligo, ERA and psoriatic JIA. Phase IIIb open-labeled multicenter studie. *J Rheumatology* 2015 43(4):816-824.
21. SYCAMORE trial. Ramanan AV, Dick AD, Benton D et al. A RCT of the clin. Effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with MTX for the treatment of JIA ass. with uveitis. *TRIALS* 2014, 15:14
22. Burgos-Vargas R, Tse S, Horneff G et al. A RCT dbl multictr study of adalimumab in pediatric patients with Enthesis-Related Arthritis (ERA). *Arthritis Care & Research* 2015. 67(11): 1503-1512
23. Horneff G, Fitter S, Foeldvari I et al. Dbl-bl RCT with adalimumab for treatment of juvenile onset of ankylosing spondylitis (JoAS): signifikant short term improvement. *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14:R230
24. Huynh TK, Ostergaard A, Egsmose C, Madsen OR. Patient Preference and Adherence 2014:8 93-99. Kan downloaded på <https://www.dovepress.com/> by 93.167.198.14 on 08-Sep-2016. Uddrag af artiklen er også offentliggjort på dansk i BestPractice maj 2015.
25. Fælles erklæring, Borgernes Sundhedsvæsen- vores sundhedsvæsen. April 2015.  
Link: <http://regioner.dk/media/1268/faelles-erklaering-bs.pdf>

## 21 Bilagsoversigt

Bilag 1: Studiegennemgang med resultat på effektmål

Bilag 2: Dialogværktøj

## 22 Fagudvalgets sammensætning

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

## 23 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	2012.05	
1.1	2014.05	Under 4. Lægemidler er registreringsstatus og dosis for den enkelte aldersgruppe anført. Opdatering med inklusion af anakinra, canakinumab og tocilizumab i lægemiddelgennemgangen punkt 6.
2.0		Version 2 er udeladt. Fagudvalget fandt det ikke relevant at revurdere, da der ikke var nye registreringer eller publikationer, som ville ændre på baggrundsnotatets indhold.
3.0	2016.12	Revurdering

## Bilag 1 - Resultater på effektmål

Studie Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	Studie Antal patienter	Effektmål 1	Effektmål 2
Enthesitis relateret arthritis (ERA) Horneff et al Arthritis & Rheumatology 2015; 67(8): 2240-2249	2-faset studie (36 uger) af <b>etanercept</b> til ERA med inadækvat respons på mindst 1 DMARD. Patienter der opnåede ACRPed30 fortsatte fase 2 i yderligere 24 uger.	Fase 1, 12 uger open, n=41  Fase 2, 24 uger Open, n=38	<b>ACRPed30/50/70</b> 93 %, 93 %, 80 %	<b>Flare</b> 3/20 vs 9/18 i placebogr. OR=6.0, p=0.02
CLIPPER Horneff et al. Ann Rheum Dis 2014; 73: 1114-1122	Part 1 (12 uger) studie af <b>etanercept</b> 0,8 mg/kg/uge, max 50 mg/uge: eoJIA 2-17 år, ERA 12-17 år, PsA 12-17 år, med aktiv sygdom trods mindst 1 DMARD i mindst 3 mdr (ERA dog kun 1 mdr).	IIIb open prospektivt MCT N=127 eoJIA 2-17 år, n=60 ERA 12-17 år, n=38 PsA 12-17 år, n=29	Ved uge 12: <b>ACRPed30/50/70/90/inaktiv</b> sygdom blev opnået af 88.6 %/81.1 %/61.5 %/29.8 % og 12.1 %	
CLIPPER Two year efficacy and safety of etanercept in extended oligo, ERA and psoriatic JIA. Constantin T, J Rheumatol 2016.03.01, E-pub.	Part 2 (96 uger) Two year efficacy and safety of <b>etanercept</b> , 0,8 mg/kg/uge, max 50 mg/uge, in extended oligo, ERA and psoriatic JIA.	Phase IIIb open-labeled multicenter studie.	Ved uge 96: <b>ACRPed30/50/70/90/inaktiv</b> sygdom blev opnået af 84.3 %/83.5 %/78.7 %/55.1 %/ og 27.6 %	<b>AE</b> %: hovedpine 10.7 feber 5.6 diarre 4.6 p100PY. Infektioner URTI 38.6 faryngitis 23.2 gastroenteritis 10.2 bronchitis 8.8 og rhinitis (7.9) p100PY
SYCAMORE trial. Ramanan et al. Arthritis Rheumatol 2015; 67 (suppl 10): 3L. Ramanan et al Trials 2014; 15:14.	JIA Uveitis studie. <b>Adalimumab</b> vs placebo ratio 2:1, treatment duration 18 month. Adalimumab 40 mg e.o.w.	DB-PC-RCT 90 ptt. 2-18 ÅR.	Primary endpoint was ' <b>time to treatment failure</b> ' defined by the SUN criteria. HR 0.27, p<0.0001 in favour of adalimumab.	<b>AE</b> % ADA: 88.3 % (53/60, 687 events), <b>AE</b> % placebo: 90 % (27/30,144 events).

Studie Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	Studie Antal patienter	Effektmål 1	Effektmål 2
ERA- adalimumab studie. Burgos –Vargas et al. Arthritis Care Res 2015; 67 (11): 1503-1512.	<b>Adalimumab</b> 24 mg/m <sup>2</sup> e.o.w. vs placebo ratio 2:1 for 12 weeks	PhaseIII DB-PC-RCT 6-18 år Blindet 12 weeks then Open for 192 weeks. 31 ADA/16 placebo.	<b>Change in AJC</b> at week 12: 62.8 % (ADA) versus -11.6 % (placebo), p=0.039. ACRPed30/50/70/90: 71 % (60 %,ns) 67.7 % (40 %,ns) 54.8 % (20 %)(p=0.031) 41.9 % (13.3 %,ns). BASDAI 50: 61.3 % (26.7 %, p=0.057). plc i parentes.	<b>AE</b> ADA: 67,7 % <b>AE</b> Plc: 53.3 % <b>SAE</b> ADA: 3.2 % AE Plc: 0 %
ERA (Juvenile onset AS) adalimumab studie. Horneff et al Arthritis Res Ther 2012; 14:R230.	<b>Adalimumab</b> 40 mg e.o.w. (n=17) vs. placebo (n=15).	DB-PC-RCT 12-17 år. n = 32	ASAS40 week 12 53 % (ADA) vs. 33 % (plc) Diff. sign only at week 8 53 % ADA vs. 33 %. ASAS20/ACRPed30/70 53 %/65 %/53 % vs. 33 %/40 %/27 %. BASDAI decreased 65 % (p<0.001), BASFI decreased 47 % (p<0.02)	<b>AE</b> : 27 AEs in 11 ADA ptt. vs. 29 AEs in 10 plc ptt. Infections: 9 ADA, 8 plc
CHERISH studie. Tocilizumab for polyarticular JIA. Brunner et al Ann Rheum Dis 2015; 74: 1110-1117.	Part 1: <b>Tocilizumab</b> 8/12 mg/kg 188 ptt. Part 2: <b>Tocilizumab</b> 8/12 mg/kg (n=82) vs plc (n=81). Part 3: <b>Tocilizumab</b> 8/12 mg/kg	Phase III Part 1: 16 weeks open-labeled 188 ptt. Part 2: DB-PC-RCT 16-40 weeks 162 ptt. Part 3: 40 -104 weeks open-labeled TCZ	Part 2: Flare 25.6 % TCZ vs 48.1 % plc, p=0.0024. ACRPed70/90 was 64.6 %/45,1 % (TCZ) vs 41.9 %/23.4 % (plc) afhængig af +/- MTX.	<b>AE</b> : 147/32= 4,55 PY (TCZ) vs 141/27 = 5,14 PY (plc) <b>SAE</b> : 0,093 PY (TCZ), 0,109 PY (plc)

## Fordele og ulemper ved de to administrationsformer set fra et patient- og forældreperspektiv

I nedenstående skema findes en oversigt over forhold ved henholdsvis intravenøs behandling og selvinjektion, som kan have betydning for barnet og dets forældre.

Skemaet kan bruges i dialogen med barnet og forældrene. Det er ikke fuldstændigt og ikke alle forhold har betydning for den enkelte patient/forældre.

Forhold	Selvinjektion	Intravenøs behandling
<b>Tryghed og svar på spørgsmål</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nedsat mulighed for at få svar på spørgsmål på grund af mindre kontakt med sundhedsprofessionelle.</li> <li>Kan føle sig alene og får ikke stillet de løbende spørgsmål.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mulighed for svar på spørgsmål samt at blive fulgt løbende af sundhedsprofessionelle.</li> <li>Symptomer, uventet reaktion eller infektioner kan let diskuteres.</li> </ul>
<b>Sygeliggørelse og erkendelse af sygdom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Føler sig mindre syge end ved infusion på sygehus, hvor man er tilkoblet slange mv.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Omgivelserne forstås bedre, at man er syg, når man får drop.</li> </ul>
<b>Vanskeligt og ubehageligt at få lægemiddel, nålefobi og bivirkninger</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oftest mindre smertefuldt end drop.</li> <li>Nålefobi, kan ikke stikke sig selv.</li> <li>Bivirkninger - f.eks. voldsom kvalme.</li> <li>Kræver oftest hyppigere administration end infusion.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Besværligt og ubehageligt at få lagt drop.</li> </ul>
<b>Stressende at være patient og forældre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ved små børn er det forældrene som injicerer. Dette kan give problemer i forældre-barn-relationen. Vigtigt at oplyse herom og om alternativer (egen læge eller hjemmesygeplejerske).</li> </ul>	
<b>Infektioner</b> (Som gigtpatient er man meget opmærksom på at undgå infektioner)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ved infektion kræver det god viden og selvindsigt at vurdere, om man skal afbryde behandling, eller er "rask nok" til at genoptage sin behandling.</li> </ul>	
<b>Vanskeligt eller umuligt med svage hænder eller smerter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Svært at sprøjte sig selv ved smerter eller nedsat bevægelighed i hænderne.</li> <li>Individuelt valg af sprøjte eller pen kan gøre patienten selvhjulpent.</li> </ul>	
<b>Solid viden og ansvarlighed</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kræver viden om behandling, sprøjteteknik mv.</li> <li>Kan udvikle ulyst til at tage lægemidlet.</li> <li>Nogle lægemidlet skal opbevares på køl og beskyttet mod lys. Andre kan opbevares i flere dage/uger i stuetemperatur før det anvendes. Vigtigt ved fx rejser.</li> </ul>	
<b>Opbevaring på køl</b>		
<b>Tidsmæssigt aspekt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Afhentning af lægemiddel tager kortere tid end en konsultation, og kræver ikke fast tid på fast dag.</li> <li>Afhentning kræver overholdelse af afhentningstid, og noget lægemiddel skal på køl under transport.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Forberedelse til infusion, selve infusionen samt evt. observationstid tager lang tid, det sker på faste tider og er ikke fleksibelt. Dette har betydning for skole og fritidsliv. Forældrene skal tage fri fra arbejde disse dage og transportere barnet, evt. med offentlig transport.</li> </ul>
<b>Frihed, fleksibilitet og transport</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frihed til at tage lægemidlet hjemme, eller andre steder når det passer, griber ikke på samme måde ind i barnets skole og fritidsliv eller forældrenes arbejdsliv.</li> </ul>	