

Ændring af RADS sammenligningsgrundlag

Efter afviklingen af RADS pr. 31. december 2016 har det vist sig at være nødvendigt at udsende ændringer og rettelser af en række RADS-dokumenter. Medicinrådet har påtaget sig opgaven med at udsende rettelser og præciseringer af RADS-dokumenter til regionerne.

Medicinrådet har den 30. maj 2018 godkendt følgende ændringer af RADS sammenligningsgrundlag. Udover den nævnte ændring har Medicinrådet ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS.

Denne tabel erstatter tabel i afsnit 12 "Sammenligningsgrundlag for 18 måneder inklusiv induktionsperiode" i RADS baggrundsnotat for de inkluderede lægemidler til behandling af kroniske behandling af Psoriasis Arthritis (PsA).

Ændringen gælder fra 1. juni 2018.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsgrundlag
Apremilast	Induktion, 1. uge: 4 x 10 mg + 4 x 20 mg + 5 x 30 mg	4 tabletter à 10 mg +
	Vedligeholdelse for efterflg. uger: 2 x 30 mg	4 tabletter à 20 mg + 1083 tabletter à 30 mg
Etanercept	Uden moderat-til-svær psoriasis 25 mg s.c. eller 50 mg s.c.	156 penne/sprøjter à 25 mg eller 78 penne/sprøjter à 50 mg
	Med moderat-til-svær psoriasis 50 mg s.c.	90 penne/sprøjter à 50 mg eller 24 penne/sprøjter à 50 mg + 132 penne/sprøjter à 25 mg
Infliximab	100 mg	44,94 hætteglas à 100 mg
Adalimumab	40 mg	39 penne/sprøjter à 50 mg
Certolizumab	200 mg	42 penne/sprøjter à 50 mg
Golimumab	50 mg	18 penne/sprøjter à 50 mg
Ustekinumab	≤100 kg 85 % af patienterne: 45 mg	7,167 penne/sprøjter à 45 mg
	>100 kg 15 % af patienterne: 90 mg	7,167 penne/sprøjter à 90 mg
Secukinumab	Bionaive: 150 mg	21 penne/sprøjter à 150 mg
	Bioerfarne: 300 mg	42 penne/sprøjter à 150 mg

Ændringslog:

Dato	Ændring
2018.03	Ændret som følge af fejl i beregningsgrundlaget for apremilast, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab og secukinumab.
2018.05	Ændret som følge af fejl i beregningsgrundlaget for etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab og secukinumab.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Psoriasis Arthritis (PsA)

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 Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	Fagudvalget for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler af reumatologiske lidelser.	
Godkendt af RADS	December 2016	Version: 3.2 Dok.nr: 237697 Offentliggjort: marts 2017

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger (Patientpopulationer)	2
3 Forkortelser	3
4 Baggrund.....	4
5 Lægemidler.....	4
6 Metode.....	5
7 Effekt og bivirkninger	8
8 Adherence	12
9 Håndtering af lægemidlerne	13
10 Værdier og præferencer	15
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	16
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	17
13 Kriterier for igangsætning af behandling	19
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	21
15 Kriterier for skift af behandling	22
16a Kriterier for seponering af behandling under aktiv sygdom	22
16b Kriterier for dosisreduktion og seponering af behandling ved remission	22
17 Algoritme.....	23
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	25
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	25
20 Referencer	26
21 Bilagsoversigt.....	28
22 Fagudvalgets sammensætning.....	29
23 Ændringslog	29
Bilag 1: GRADE metoder og materialer.....	30
Bilag 2: Litteratursøgning	32

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 (Patientpopulationer)

P₁₋₃: Biologisk behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter uden moderat-til-svær psoriasis som ikke responderer adækvat på non-biologisk behandling.			
	P1 PSA	P2 PSA + tidligere eller nuværende uveitis	P3 PSA + tidligere eller nuværende IBD
Anvend som 1. linje til min. 90 % af populationen 2. og efterfølgende linjer	<ul style="list-style-type: none"> • etanercept 50 mg • infliximab^Ω • adalimumab • certolizumab • golimumab • secukinumab 150 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab* • infliximab*^Ω 	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • infliximab^Ω • golimumab (kun ved UC)
2. linje	<ul style="list-style-type: none"> • secukinumab 300 mg 		
4. linje	<ul style="list-style-type: none"> • ustekinumab 		<ul style="list-style-type: none"> • ustekinumab (kun ved CD)
Anvend ikke rutinemæssigt	<ul style="list-style-type: none"> • apremilast 	<ul style="list-style-type: none"> • apremilast • etanercept • golimumab • certolizumab • secukinumab • ustekinumab 	<ul style="list-style-type: none"> • apremilast • certolizumab • etanercept • secukinumab

^Ω Kun ved samtidig behandling med MTX, eller i monoterapi ved intolerance eller kontraindikation for MTX.

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

P₄, P₅ og P₆ Behandlingskaskade for bionave og bioerfarne patienter med PSA med moderate til svære symptomer på plaque psoriasis som ikke responderer adækvat på non-biologisk behandling.			
	P4 PSA	P5 PSA + tidligere eller nuværende uveitis	P6 PSA + tidligere eller nuværende IBD
Anvend som 1. linje til min. 90 % af populationen 1. – 3. linje	<ul style="list-style-type: none"> • infliximab^Ω • adalimumab • secukinumab 300mg 	<ul style="list-style-type: none"> • infliximab*^Ω • adalimumab* 	<ul style="list-style-type: none"> • infliximab^Ω • adalimumab
Efterfølgende linjer	<ul style="list-style-type: none"> • etanercept 50 mg (100 mg de første 12 uger) • ustekinumab 		<ul style="list-style-type: none"> • ustekinumab (kun ved CD)
Anvend ikke rutinemæssigt	<ul style="list-style-type: none"> • apremilast • certolizumab • golimumab 	<ul style="list-style-type: none"> • apremilast • etanercept • certolizumab • golimumab • ustekinumab • secukinumab 	<ul style="list-style-type: none"> • apremilast • etanercept • certolizumab • golimumab • secukinumab

^Ω Kun ved samtidig behandling med MTX, eller i monoterapi ved intolerance eller kontraindikation for MTX.

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

3 Forkortelser

ACR50	American College of Rheumatology score 50	MR	Magnetisk Resonans (scanning)
BASDAI	The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	MTX	Methotrexat
BASMI	The Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index	NSAID	NonSteroid AntiInflammatory Drug
BASFI	The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index	NNT	Numbers Needed to Treat
BSA	Body Surface Area	PASI	Psoriasis Area and Severity Index
CRP	C-Reaktivt Protein	PsA	Psoriasisarthritis
CD	Crohns sygdom	PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
DAS28	Disease Activity Score for 28 led (RA)	PsO	Psoriasis
DANBIO	Dansk database over reumatologiske patienter i biologisk behandling	QOL	Quality of life
DMARD	Disease Modifying AntiRheumatic Drugs	RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
IBD	Inflammatory Bowel Disease	SSATG	Southern Swedish Arthritis Treatment Group
HLA-B27	Human Leukocyt Antigen B27	sDMARD	synthetic Disease Modifying AntiRheumatic Drugs
MASES	The Maastricht Ankylosing Spondylitis Entheses (Score)	TSS	Total Sharp Score
		UC	Ulcerøs Colitis
		VASGlobal	Visual Analogue Scale Global
		vdH-S	van der Heijde/Sharp score

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Psoriasisartrit (PsA) er en kronisk inflammatorisk gigtsygdom, der oftest optræder i relation til psoriasis. PsA er karakteriseret ved inflammation i perifere led og det aksiale skelet samt ekstraartikulære manifestationer som entesit, daktylit og negledystrofi.

4.2 Patientgrundlag

Psoriasis forekommer hos 3-4 % af befolkningen, og af disse har 5-40 % artrittiske manifestationer (1,2,3). Prævalensen af PsA i Danmark ligger imellem 0,1-0,2 % (4). Hos kaukasiere i øvrigt er prævalensen mellem 0,1 og 1,0 % afhængigt af hvilke kriterier, der anvendes for diagnosen (1). Incidensen af PsA i en canadisk kohorte af patienter med psoriasis er nyligt fundet at være knap 2/100 psoriasispatienter (5). Incidensen af PsA er øget over de seneste 30 år (6). Patienter med PsA har sygdomsmanifestationer, som dækker et bredt spektrum af symptomer, der udover psoriasis i hud og/eller negle omfatter perifer og aksial arthritis (spondylitis og sakroiliitis), entesitis og daktylit. De mange manifestationer er en udfordring for den behandlende læge (7). 10-20 % af PsA patienterne har tillige uveitis (8,9), og 10-20 % har kroniske inflammatoriske tarmsygdomme (IBD) (8).

Psoriasis, med eller uden arthritis, er associeret med metabolisk syndrom, kardiovaskulære sygdomme og leversygdom. Dette synes associeret med den øgede inflammatoriske tilstand, og man finder hos de sværest syge patienter en øget mortalitet (standard mortality rate: 1,1-1,5) (3,10,11).

Glintborg et al. (12) fandt i DANBIO-databasen, at antallet af patienter, som påbegyndte biologisk behandling, steg i observationsperioden 2000-2009. Dette synes at have stabiliseret sig gennem årene 2007-2012 med tilvækst på 140-160 PsA-patienter i biobehandling pr. år. Det var altovervejende anti-TNF behandlinger, der blev iværksat. Af DANBIOS årsrapporter 2013-15 fremgår det, at i de nævnte år har i alt 1.359, 1.468 og 1.570 patienter med PsA været i biologisk behandling. Det kan ud fra såvel Glintborgs arbejde som fra engelske, spanske og svenske kohortestudier forventes, at ca. 25-50 % af patienterne skifter behandling inden for 1-2 år (12,13,14,15,16).

5 Lægemedler

RADS har vurderet følgende lægemidler i ATC nummerorden. Denne rækkefølge vil blive anvendt i baggrundsnotatet:

L04AA32 apremilast
L04AB01 etanercept
L04AB02 infliximab
L04AB04 adalimumab
L04AB05 certolizumab pegol benævnes i dette baggrundsnotat certolizumab
L04AB06 golimumab
L04AC05 ustekinumab
L04AC10 secukinumab

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk). Derudover er baggrundsnotatet baseret på resultater af litteratursøgningen vedr. publicerede randomiserede, kontrollerede studier af patienter med perifer PsA-involvering samt senest publiceret Dansk Reumatologisk Selskabs kliniske retningslinje (www.danskreumatologiskselskab.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

Er der forskel mellem de angivne biologisk og syntetisk targeterede lægemidler til behandling af de beskrevne patientpopulationer.

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Følgende patientpopulationer indgår i baggrundsnotatets arbejde:

- P₁: PsA uden moderat-til-svær plaque psoriasis uden uveitis og IBD
- P₂: PsA uden moderat-til-svær plaque psoriasis med uveitis
- P₃: PsA uden moderat-til-svær plaque psoriasis med IBD
- P₄: PsA med moderat-til-svær plaque psoriasis uden uveitis og IBD
- P₅: PsA med moderat-til-svær plaque psoriasis med uveitis
- P₆: PsA med moderat-til-svær plaque psoriasis med IBD

P_{1a}: Patienter med PsA uden moderat-til-svær plaque psoriasis (uden uveitis/IBD), som har svigtet konventionel sDMARD-behandling i henhold til DRS-guideline, som ikke tidligere har været behandlet med et biologisk eller syntetisk targeteret lægemiddel

Interventioner

- I₁: etanercept ± sDMARD
- I₂: infliximab ± sDMARD
- I₃: adalimumab ± sDMARD
- I₄: certolizumab ± sDMARD
- I₅: golimumab ± sDMARD
- I₆: ustekinumab ± sDMARD
- I₇: secukinumab (150 mg) ± sDMARD
- I₈: apremilast ± sDMARD

Komparator

- C₁ – C₈: Interventionerne som angivet ovenfor
- C₉: Placebo ± sDMARD som grundlag for indirekte sammenligning mellem interventionerne

Outcome

- O₁: ACR50 4-6 måneder (vigtigt)
- O₂: withdrawals to adverse events 4-6 måneder (vigtigt)

P_{1b}: Patienter med PsA uden moderat-til-svær plaque psoriasis (uden uveitis/IBD), som har svigtet konventionel sDMARD-behandling i henhold til DRS-guideline, og **som tidligere har været behandlet med et biologisk eller syntetisk targeteret lægemiddel**

Interventioner

- I₁: etanercept ± sDMARD
- I₂: infliximab ± sDMARD
- I₃: adalimumab ± sDMARD
- I₄: certolizumab ± sDMARD
- I₅: golimumab ± sDMARD
- I₆: ustekinumab ± sDMARD
- I₇: secukinumab (300 mg) ± sDMARD
- I₈: apremilast ± sDMARD

Komparator

- C₁ – C₈: Interventionerne som angivet ovenfor
- C₉: Placebo ± sDMARD som grundlag for indirekte sammenligning mellem interventionerne

Outcome

- O₁: ACR50 4-6 måneder (vigtigt)
- O₂: withdrawals to adverse events 4-6 måneder (vigtigt)

P₂ og P₃: Patienter med PsA uden moderat-til-svær plaque psoriasis med henholdsvis uveitis og IBD:

Som P_{1a} og P_{1b}, men med inddragelse af effekt på henholdsvis uveitis og IBD

P_{4a}: Patienter med PsA med moderat-til-svær plaque psoriasis (uden uveitis/IBD), som har svigtet konventionel sDMARD behandling i henhold til DRS guideline, som ikke tidligere har været behandlet med et biologisk eller syntetisk targeteret lægemiddel

Interventioner

- I₁: etanercept (100 mg/uge de først 12 uger) ± sDMARD
- I₂: infliximab ± sDMARD
- I₃: adalimumab ± sDMARD
- I₄: ustekinumab ± sDMARD
- I₅: secukinumab (300 mg) ± sDMARD
- I₆: apremilast ± sDMARD

Komparator

- C₁ – C₆: Interventionerne som angivet ovenfor
- C₇: Placebo ± sDMARD som grundlag for indirekte sammenligning mellem interventionerne

Outcome

- O₁: ACR50 4-6 måneder (vigtigt)
- O₂: withdrawals to adverse events 4-6 måneder (vigtigt)

O₃: PASI75 og PASI90 for patienter med moderat-til-svær psoriasis i henhold til RADS baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis (vigtigt)

P_{4b}: Patienter med PsA med moderat-til-svær plaque psoriasis (uden uveitis/IBD, som har svigtet konventionel sDMARD behandling i henhold til DRS guideline, og **som tidligere har været behandlet med et biologisk eller syntetisk targeteret lægemiddel**)

Interventioner

I₁: etanercept (100 mg/uge de først 12 uger) ± sDMARD
I₂: infliximab ± sDMARD
I₃: adalimumab ± sDMARD
I₄: ustekinumab ± DMARD
I₅: secukinumab (300 mg) ± sDMARD
I₆: apremilast ± sDMARD

Komparator

C₁ – C₆: Interventionerne som angivet ovenfor
C₇: Placebo ± sDMARD som grundlag for indirekte sammenligning mellem interventionerne

Outcome

O₁: ACR50 4-6 måneder (vigtigt)
O₂: withdrawals to adverse events 4-6 måneder (vigtigt)
O₃: PASI75 og PASI90 for patienter med moderat-til-svær psoriasis i henhold til RADS Baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis (version 3.0)

P₅ og P₆: Patienter med PsA med moderat-til-svær plaque psoriasis med henholdsvis uveitis og IBD.

Som P_{4a} og P_{4b}, men med inddragelse af effekt på henholdsvis uveitis og IBD.

6.3 Litteratursøgning og litteraturudvælgelse

Den 7. september 2016 blev der foretaget en systematisk litteratursøgning i PubMed (Bilag X). Der blev identificeret 1.095 referencer, hvorfra der blev udvalgt 14 randomiserede studier. Til P_{1a} (PsA uden moderat-til-svær psoriasis, bionave) indgik samtlige 14 studier, til P_{1b} (PsA uden moderat-til-svær psoriasis, bioerfarne) indgik 6 studier (subpopulationer fra de 14 inkluderede studier). Til P_{4a} og P_{4b} (PsA med moderat-til-svær psoriasis) indgik 12 studier (certolizumab- og golimumab-studierne indgik ikke, da disse lægemidler ikke har PsO-indikationen). Til at belyse lægemidlernes effekt på henholdsvis uveitis og IBD blev følgende referencer anvendt (17,18,19,20,54,55,56,57, 58). Dette blev ikke fremsøgt ved hjælp af en systematisk søgning.

7 Effekt og bivirkninger

P₁, P₂ og P₃: PsA uden moderat-til-svær plaque psoriasis

Effekt:

O₁: ACR50

Det fremgår af metaanalysen (figur 1) og GRADE-evidens profilen (tabel 1), at alle lægemidlerne var statistisk signifikant mere effektive end placebo (moderat-til-høj kvalitet evidens). Apremilast var mindre effektiv end de øvrige lægemidler ved indirekte sammenligning (lav-til-moderat kvalitet evidens, grundet indirekte sammenligning). Det kunne ikke udelukkes, at apremilast ikke var i stand til at opnå en klinisk relevant effekt (12 til 232 flere ud af 1.000 patienter behandlet vil opnå ACR50 sammenlignet med placebo). Indirekte sammenlignet var ustekinumab mindre effektiv end de øvrige lægemidler (fraset apremilast) (lav-til-moderat kvalitet evidens, grundet indirekte sammenligning). For at belyse effekten i henholdsvis de biologisk naive og biologisk erfarne blev der udarbejdet metaanalyser på ACR20, da ACR50 ofte ikke var opgjort separat i de studier, som inkluderede både biologisk naive og biologisk erfarne (figur 2 og 3, tabel 1). Det blev vurderet, på trods af at ikke alle lægemidler var vurderet i biologisk erfarne, at ACR50-analyserne og deres fortolkning kunne anvendes for både P_{1a} og P_{1b}.

Sikkerhed

O₂: Withdrawal due to adverse events

Det fremgår af metaanalysen (figur 4) og GRADE-evidens profilen (tabel 1), at ingen af lægemidlerne resulterede i statistisk signifikant højere frafald grundet bivirkninger sammenlignet med placebo (lav-til-høj kvalitet evidens). Der er ikke grundlag for at mene, at der er klinisk relevant forskel mellem de vurderede lægemidler, på trods af at data for ustekinumab viste statistisk signifikant lavere frafald grundet bivirkninger sammenlignet med placebo.

PsA uden moderat-til-svær plaque psoriasis med uveitis og IBD:

Uveitis og inflammatorisk tarmsygdom forekommer med en hyppighed på ca. 10-20 % af PsA patienter (8,9).

I modsætning til aksial SpA er der ingen RCT-studier vedrørende specifik behandling af PsA og uveitis eller IBD. Da virkningsmekanismerne er den samme for de to sygdomme, gælder anbefalingerne for SpA også for PsA.

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 (54), 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 (55). På den baggrund anbefaler RADS, at der vælges enten infliximab eller adalimumab.

Vedrørende inflammatorisk tarmsygdom (IBD) ved AS sammenlignede Braun et al. (56) syv RCT'er 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 kun har registreret indikation til colitis ulcerosa.

Certolizumab har ved Crohns sygdom en påvist effekt i et RCT-studie (57), 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 på øget flare-risiko i secukinumab-gruppen. Infektionshyppigheden var signifikant større i secukinumab-gruppen (58).

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 reumatologiske fagudvalg støtter denne anbefaling.

P₄, P₅ og P₆: PsA med moderat-til-svær plaque psoriasis

Effekt

O₁: ACR50

Det fremgår af metaanalysen (figur 5) og GRADE-evidens profilen (tabel 1 og 2), at alle lægemidlerne var statistisk signifikant mere effektive end placebo (moderat-til-høj kvalitet evidens). Indirekte sammenlignet var apremilast mindre effektiv end de øvrige lægemidler (lav-til-moderat kvalitet evidens, grundet indirekte sammenligning), og det kunne ikke udelukkes, at apremilast ikke var i stand til at opnå en klinisk relevant effekt (12 til 232 flere ud af 1.000 patienter behandlet vil opnå ACR50 sammenlignet med placebo). Indirekte sammenlignet var ustekinumab mindre effektiv end de øvrige lægemidler (fraset apremilast) (lav-til-moderat kvalitet evidens, grundet indirekte sammenligning). For at belyse effekten i henholdsvis de biologisk naive og biologisk erfarne blev der udarbejdet metaanalyser på ACR20, da ACR50 ofte ikke var opgjort separat i de studier, som inkluderede både biologisk naive og biologisk erfarne (figur 6 og 7, tabel 1 og 2). Det blev vurderet, på trods af at ikke alle lægemidler var vurderet i biologisk erfarne, at ACR50 analyserne og deres fortolkning kunne anvendes for både P_{4a} og P_{4b}.

O₃: PASI75/90

Effekten vurderes på nuværende tidspunkt at være sammenlignelig for infliximab, secukinumab, ustekinumab og adalimumab på hudpsoriasis, mens etanercept har lavere responsrater. Apremilast har de laveste responsrater, som ikke vurderes at være klinisk relevante set i sammenhæng med de biologiske og andre syntetiske targeterede lægemidler (53).

Sikkerhed

O₂: Withdrawal due to adverse events

Det fremgår af metaanalysen (figur 8) og GRADE-evidens profilen (Tabel 1 og 2) at alle lægemidlerne ikke resulterer i statistisk signifikant højere frafald grundet bivirkninger sammenlignet med placebo (lav til høj kvalitet evidens). På trods af at ustekinumab resulterede i statistisk signifikant lavere frafald grundet bivirkninger sammenlignet med placebo, var der ikke grundlag for at mene, at der var klinisk relevant forskel mellem de vurderede lægemidler.

PsA med moderat-til-svær plaque psoriasis med uveitis og IBD:

Se "PsA uden moderat-til-svær plaque psoriasis med uveitis og IBD" på foregående side.

Effekt på radiografiske forandringer

Kavanaugh et al. viste, at golimumab forsinket radiografisk progression hos patienter med PsA ved et 5-års follow-up studie, og samtidig behandling med methotrexat øger den reducerende effekt (22). Mease fandt, at både etanercept og adalimumab har vedvarende effekt på radiografisk progression (reducerede modificeret TSS) i op til 2-års follow-up (23,24,25,26). Data på certolizumab (27) og ustekinumab (28) er med relativt kort follow-up (24 uger respektive 52 uger), men for begge lægemidler gælder, at de sænker progressionsraten signifikant ift. placebo. I studiet af secukinumab på PsA-patienter med loading dosering på 10 mg/kg i.v. (FUTURE 1) er der ikke påvist radiografisk progression efter 2 års behandling. Effekten af apremilast på radiologiske forandringer ved PsA er ikke blevet undersøgt.

Prædiktorer

Gladman et al. (29) fandt, at mange involverede led (5 eller flere), HLA-B27 positivitet, CRP-forhøjelse samt behov for steroid ved behandlingsstart er prædiktorer for et aggressivt, erosivt forløb.

Glintborg et al. (DANBIO data) (12) fandt NNT omvendt proportionel med CRP-niveau ved behandlingsstart i relation til ACR70-respons, og tilsvarende var forhøjet CRP positivt korreleret til bedre præparatoverlevelse.

Bivirkninger

Disse er systematisk belyst i registreringsstudierne og i øvrigt belyst bedre i forbindelse med undersøgelser på andre indikationer, især reumatoid arthritis. Der henvises til den seneste DRS-vejledning fra 2014 (www.danskreumatologiskelskab.dk) herom, samt de godkendte produktresuméer, som kan downloades fra <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Der er i registreringsstudierne evidens for, at TNF-hæmmere øger risikoen for både svære og lette infektioner uden sikker forskel mellem lægemidler. I databasestudierne af PsA (12,13,14,15) er forekomsten af bivirkninger beskeden og på niveau med registreringsstudierne.

Rapporterede sikkerhedsdata på ustekinumab er både i omfang og fænotype på linje med TNF-hæmmere.

Den samlede forekomst af alvorlige bivirkninger hos patienter behandlet med secukinumab og apremilast var lav.

Graviditet og amning

På baggrund af et systematisk litteraturreview publicerede en international Eular Task Force i februar 2016 (30) opdaterede rekommandationer vedrørende anvendelse af syntetiske og biologiske DMARDs ved aktive inflammatoriske gigtsygdomme 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 artrittten er i remission.
- Risikoen for moderen ved aktiv inflammatorisk tilstand under graviditet afvejes i forhold til potentiel skadeeffekt på fosteret ved medicinsk behandling.
- Biologisk behandling under graviditet skal være en konferencebeslutning samt være forudgået af omhyggelig rådgivning af patient og partner ved reumatologisk og obstetrisk speciallæge.

Til fertile kvinder med graviditetsplaner vælges lægemidler med lille placentapassage, 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-alfahæmmer 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-alfahæmmere genoptages eller fortsættes i graviditeten op til uge 20. Ved svær sygdomsaktivitet kan certolizumab og etanercept pga. væsentlig lavere placentapassage end øvrige TNF-hæmmere overvejes anvendt i hele graviditeten. Dosisreduktion/intervaløgning 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.

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 proteinmolekyler, 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 ikke tilstrækkeligt grundlag for anvendelse af disse.

Behandlingsskift

Der er ikke dokumentation for, at et lægemiddel er bedre end de andre til 2. og efterfølgende linjer. Det er dog velkendt, at lægemidlerne virker i en længere periode, jo tidligere det enkelte lægemiddel anvendes. Efter to TNF-hæmmere bør vælges lægemiddel med anden virkningsmekanisme. Ved primær svigt af TNF-hæmmer bør lægemiddel med anden virkningsmekanisme overvejes.

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

Der foreligger ingen publicerede seponeringsstudier ved anvendelse af biologiske og syntetiske targeterede lægemidler hos PsA-patienter.

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.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

9 Håndtering af lægemidlerne

Til behandling af psoriasis arthritis anvendes lægemidler fra ATC-gruppe L04A. Disse er underlagt reglerne om vederlagsfri udlevering til ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling, og skal derfor udleveres vederlagsfrit til patienterne i den behandlende afdeling.

Handelsnavn, producent, lægemiddelstof og ATC-kode	Administrationsvej	Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering, administration og forholdsregler ved glemt/mistet dosis
Otezla Celgene (apremilast) L04AA32	Filmovertrukne tabletter	Filmovertrukne tabletter til peroral administration. Tabletterne skal synkes hele og skal tages oralt om morgenen og aftenen, med ca. 12 timers mellemrum, ingen fødevarerrestriktioner. Glemt dosis skal tages hurtigst muligt. Hvis det er nær ved tidspunktet for næste dosis, skal den glemte dosis ikke tages. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
	Selvadministrering	
Enbrel Pfizer (etanercept) L04AB01	SC injektionsvæske i sprøjte eller pen	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. Brugsfærdig injektionsvæske er holdbar i 6 timer i køleskab (2-8 °C), men bør anvendes umiddelbart. Skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.
	Selvadministrering	
Benepali, Biogen (etanercept) L04AB01	SC injektionsvæske i sprøjte eller pen	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.
	Selvadministrering	
Remicade MSD (infliximab) L04AB02	IV infusionsvæske	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.
	Administreres på hospital	

Handelsnavn, producent, lægemiddelstof og ATC-kode	Administrationsvej	Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering, administration og forholdsregler ved glemt/mistet dosis
Remsima Orion (infliximab) L04AB02	IV infusionsvæske	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.
	Administreres på hospital	
Humira Abbvie (adalimumab) L04AB04	SC injektionsvæske i sprøjte eller pen	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.
	Selvadministrering	
Cimzia UCB Nordic (certolizumab pegol) L04AB05	SC injektionsvæske i sprøjte	Opbevares i køleskab (2-8 °C) beskyttet mod lys. Må ikke fryses.
	Selvadministrering	
Simponi, MSD (golimumab) L04AB06	SC injektionsvæske i sprøjte eller pen	Opbevares i køleskab (2-8 °C) 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.
	Selvadministrering	
Stelara Janssen (ustekinumab) L04AC05	SC injektionsvæske i sprøjte eller pen	Opbevares i køleskab (2-8 °C) beskyttet mod lys. Må ikke fryses. Må ikke rystes. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
	Selvadministrering	
Cosentyx Novartis (secukinumab) L04AC10	SC injektionsvæske i pen	Opbevares i køleskab (2-8 °C). Brugsfærdig injektionsvæske er kemisk og fysisk stabil i højst 24 timer i køleskab (2-8 °C), men bør anvendes umiddelbart.
	Selvadministrering	

Lægemedelinformationen er indhentet fra:

- ProMedicin.dk
- EMA produktresumé Otezla 08/02/2016
- EMA produktresumé Enbrel 05/04/2016
- EMA produktresumé Benepali 14/04/2016
- EMA produktresumé Remicade 26/11/2015
- EMA produktresumé Remsima 31/03/2016
- EMA produktresumé Humira 26/04/2016
- EMA produktresumé Cimzia 11/02/2016
- EMA produktresumé Simponi 04/03/2016
- EMA produktresumé Stelara 13/8/2015
- 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(22)). Såvel som guidelines på det reumatologiske område anbefaler, at patienterne involveres i beslutninger om sygdomshåndtering.

Ved behandling med biologiske og syntetiske targeterede lægemidler er det især relevant, når det gælder administrationsformen. Ifølge et dansk studie fra 2014 (31) 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 5). 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 på, 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

P₁₋₃: Biologisk behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter uden moderat-til-svær psoriasis som ikke responderer adækvat på non-biologisk behandling.			
	P1 PSA	P2 PSA + tidligere eller nuværende uveitis	P3 PSA + tidligere eller nuværende IBD
Anvend som 1. linje til min. 90 % af populationen	<ul style="list-style-type: none"> etanercept 50 mg infliximab^Ω adalimumab certolizumab golimumab secukinumab 150 mg 	<ul style="list-style-type: none"> adalimumab* infliximab*^Ω 	<ul style="list-style-type: none"> adalimumab infliximab^Ω golimumab (kun ved UC)
2. og efterfølgende linjer (Stærk anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> secukinumab 150 mg 		
2. linje (Stærk anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> secukinumab 300 mg 		
4. linje (Svag anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> ustekinumab 		<ul style="list-style-type: none"> ustekinumab (kun ved CD)
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	<ul style="list-style-type: none"> apremilast 	<ul style="list-style-type: none"> apremilast etanercept golimumab certolizumab secukinumab ustekinumab 	<ul style="list-style-type: none"> apremilast certolizumab etanercept secukinumab

^Ω Kun ved samtidig behandling med MTX, eller i monoterapi ved intolerance eller kontraindikation for MTX.

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

P₄, P₅ og P₆ Behandlingskaskade for bionaive og bioerfarne patienter med PSA med moderate til svære symptomer på plaque psoriasis som ikke responderer adækvat på non-biologisk behandling.			
	P4 PSA	P5 PSA + tidligere eller nuværende uveitis	P6 PSA + tidligere eller nuværende IBD
Anvend som 1. linje til min. 90 % af populationen 1. – 3. linje (Stærk anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> • infliximab^Ω • adalimumab • secukinumab 300mg 	<ul style="list-style-type: none"> • infliximab*^Ω • adalimumab* 	<ul style="list-style-type: none"> • infliximab^Ω • adalimumab
Efterfølgende linjer (Stærk anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> • etanercept 50 mg (100 mg de første 12 uger) • ustekinumab 		<ul style="list-style-type: none"> • ustekinumab (kun ved CD)
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	<ul style="list-style-type: none"> • apremilast • certolizumab • golimumab 	<ul style="list-style-type: none"> • apremilast • etanercept • certolizumab • golimumab • ustekinumab • secukinumab 	<ul style="list-style-type: none"> • apremilast • etanercept • certolizumab • golimumab • secukinumab

^Ω Kun ved samtidig behandling med MTX, eller i monoterapi ved intolerance eller kontraindikation for MTX.

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

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Antal patienter i biologisk behandling Fagudvalgets skøn for 2017	Incidens PsA	Incidens PsA m. uveitis	Incidens PsA m. IBD	Prævalens PsA	Prævalens PsA m. uveitis	Prævalens PsA m. IBD
Bionaive	80	20	20	1250	265	265
Skifte	120	50	50			

Gennemsnitsvægt for patienter med PsA i biologisk behandling, DANBIO 2013.05.21 85 % af patienterne estimeres til at veje ≤100 kg	81,7 kg
---	---------

Beregningsperiode inklusive induktionsperiode	18 mdr.
---	---------

Dosering

Apremilast	Dag 1	Dag 2		Dag 3		Dag 4		Dag 5	
	Morgen	Morgen	Aften	Morgen	Aften	Morgen	Aften	Morgen	Aften
	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg
	Herefter 30 mg morgen og aften.								
Etanercept til PsA uden moderat-tilsvær psoriasis	25 mg subkutan 2 gange ugentligt eller 50 mg subkutan 1 gang ugentligt								
Etanercept til PsA med moderat-tilsvær psoriasis	50 mg subkutan 2 gange ugentligt i første 12 uger, herefter 50 mg subkutan 1 gang ugentligt (eller 25 mg subkutan 2 gange ugentligt)								
Infliximab	5 mg/kg legemsvægt intravenøst uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge								
Adalimumab	40 mg subkutan hver 14. dag								
Certolizumab	400 mg s.c. uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge eller 400 mg s.c. uge 0, 2 og 4, herefter 400 mg hver 4. uge								
Golimumab	50 mg s.c. 1 gang om måneden på samme dato								
Ustekinumab	Patienter ≤100 kg: 45 mg s.c. uge 0 og efter 4 uger, herefter hver 12 uge Patienter >100 kg: 90 mg s.c. uge 0 og efter 4 uger, herefter hver 12 uge								
Secukinumab	Bionaive: 150 mg s.c. uge 0, 1, 2, 3, 4 og herefter månedligt Bioerfarne: 300 mg s.c (2 x 150 mg) uge 0, 1, 2, 3, 4 og herefter månedligt								

Sammenligningsgrundlag for 18 måneder inklusiv induktionsperiode

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsgrundlag
Apremilast	Induktion, 1. uge: 4 x 10 mg + 4 x 20 mg + 5 x 30 mg	4 tabletter à 10 mg +
	Vedligeholdelse for efterflg. uger: 2 x 30 mg	4 tabletter à 20 mg + 158 tabletter à 30 mg
Etanercept	Uden moderat-til-svær psoriasis 25 mg s.c. eller 50 mg s.c.	156 penne/sprøjter à 25 mg eller 78 penne/sprøjter à 50 mg
	Med moderat-til-svær psoriasis 50 mg s.c.	90 penne/sprøjter à 50 mg eller 24 penne/sprøjter à 50 mg + 132 penne/sprøjter à 25 mg
Infliximab	100 mg	44,935 hætteglas à 100 mg
Adalimumab	40 mg	39 penne/sprøjter à 50 mg
Certolizumab	200 mg	42 penne/sprøjter à 50 mg
Golimumab	50 mg	18 penne/sprøjter à 50 mg
Ustekinumab	≤100 kg 85 % af patienterne: 45 mg	7,167 penne/sprøjter à 45 mg
	>100 kg 15 % af patienterne: 90 mg	7,167 penne/sprøjter à 90 mg
Secukinumab	Bionaive: 150 mg	21 penne/sprøjter à 150 mg
	Bioerfarne: 300 mg	42 penne/sprøjter à 150 mg

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, placeres lægemidlerne i lægemiddelrekommandationen i de respektive behandlingslinjer på baggrund af pris.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Initiering af behandling

I overvejelserne vedrørende behandlingsindikation for biologisk behandling ved PsA må indgå de forskellige domæner, den enkelte patient kan præsentere symptomer fra på det givne tidspunkt i sygdomsforløbet. Desuden må graden af sygdomsaktivitet inden for de enkelte domæner overvejes (32). Der skal opsættes mål for behandlingen (se nedenfor). Behandlingsrespons skal vurderes efter 4 måneder, og ved insufficient respons skal behandlingen afsluttes.

Diagnose

Både Moll & Wright's klassifikationskriterier (33) og de nyligere CASPAR-kriterier (34) kan anvendes.

Moll & Wright-kriterier

Alle tre kriterier skal være opfyldt

- inflammatorisk ledsygdom
- psoriasis
- negativ reumafaktor

CASPAR-kriterier

- Inflammatorisk ledsygdom (i led, columna eller enteser)
- Plus ≥ 3 point ved nedenstående kategorier:
 - psoriasis (i anamnesen (tidligere set hudmanifestation eller disposition herfor) = 1 point, aktuel ved klinisk undersøgelse = 3 point)
 - tegn på neglepsoriasis ved klinisk undersøgelse (pitting, onycholyse, hyperkeratose, oilspots) = 1 point
 - negativ reumafaktor (valgfri analysemetode, dog ikke latex-metodologi) = 1 point
 - dactylitis ved klinisk undersøgelse eller anamnestisk beskrevet af reumatolog = 1 point
 - røntgenverificeret knoglenyddannelse (ikke osteofytter) på hænder og/eller fødder = 1 point.

Kriterier for behandling med biologiske og syntetiske targeterede behandlinger

1. Betydelig sygdomsaktivitet bedømt ved en ekspertvurdering af klinik og paraklinik.
 - Ved isoleret axial sygdom henvises til RADS SPA baggrundsnotat for spondylartropati.
 - Ved udelukkende perifere manifestationer af PsA, skal MTX være forsøgt evt. i kombination med systemisk steroid i beskeden dosis ($\leq 7,5$ mg dagligt eller lokal steroidinjektion i led)
2. Dokumenteret vedvarende (>4 uger) og væsentlige selvrapporterede symptomer (ved aksiale symptomer BASDAI ≥ 40 mm (0-100)) ved mindst 2 målinger.
3. Ingen kontraindikationer til biologiske og syntetiske targeterede behandlinger. Kontraindikation omfatter primært tidligere malign sygdom, demyeliniserende lidelse, hjerteinsufficiens eller recidiverende svær infektion.
4. Beslutningen om start af behandling skal træffes på konference med deltagelse af speciallæger i reumatologi.

Alle fire kriterier skal være opfyldt.

Screening og sikkerhed

Patienterne anbefales inden behandlingsstart screenet for latent tuberkulose og kronisk hepatitis, som beskrevet i retningslinjer fra Dansk Reumatologisk Selskab (SPA, AS og RA) herom (<http://www.danskreumatologiskselskab.dk/index.php>).

Patientinformation

Patienten skal inden start af behandling informeres om mulige bivirkninger og om, at den biologiske behandling ophører, hvis der ikke opnås en væsentlig effekt inden for få måneder (4 mdr.).

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Vurdering af behandlingseffekt

Et sufficient behandlingsrespons defineres ved aksial sygdom som en reduktion af BASDAI udgangsværdien på enten 50 % eller 20 mm og et ekspertvurderet positivt respons senest 4 måneder efter behandlingsstart.

Ved perifer arthritis seponeres/revurderes behandling, hvis ACR-50 ikke opnås.

De kliniske registreringsstudier fokuserer på effekten på hud og/eller ledsymptomer. Der er ingen studier med biologiske lægemidler, som har den terapeutiske effekt på entesitis, dactylitis eller spondylitis som primære endemål.

Værktøjer til vurdering af behandlingseffekten er alle adapteret fra kliniske studier, ofte overført fra behandling af reumatoid arthritis, og er generelt ikke valideret til PsA.

Enkeltstående har entesitis-scores ikke vist sig valide (35), og HAQ-score ikke valideret for PsA.

Der er nyligt publiceret et redskab (CPDAI = ComPOSITE Disease Activity Index) til en samlet vurdering af alle fem domæner (hud, perifere led, aksiale skelet, enteser og dactylitis) (36). Pågående studier validerer denne og andre metoder (37-39).

I ventetiden på resultaterne herfra anbefales effekt af behandling vurderet:

Ved udelukkende axial sygdom

- smerteVAS
- globaleVAS (patients vurdering)
- patientoplevet sygdomsaktivitet BASDAI
- funktion (BASMI)
- parakliniske inflammationstegn (CRP/SR)

Ved perifer ledsygdom

- smerteVAS
- globaleVAS (patients vurdering)
- ømme led (68 led)
- hævede led (66 led)
- HAQ-score
- parakliniske inflammationstegn (CRP/SR)
- lægens globale VAS

Ved tvivl kan suppleres med UL til vurdering af enteser og MR ved manifestationer i aksiale skelet (columna og SI-led).

Vurdering af hudmanifestationer bør ske i samarbejde med en dermatolog.

Dokumentation af sygdomsstatus, behandling, effekt og eventuelle bivirkninger er obligatorisk

Alle patientforløb rapporteres til DANBIO. Dokumentation sikres før behandling, ved behandlingsstart, ved behandlingsskift og herefter til tiden 3, 6, 12 måneder. Yderligere kontrol afhænger af graden af sygdomskontrol og anbefales foretaget minimum hver 6. måned.

Behandlingsmål

- Ved perifer ledinvolvering: ACR 50-responskriterier
- Ved hudmanifestationer: PASI. Signifikant effekt defineret ved 75 % reduktion i udgangsværdi.

15 Kriterier for skift af behandling

Behandlingsskift

Behandlingssvigt ved anvendelse af en TNF-hæmmer udelukker ikke mulighed for effekt af en ny TNF-hæmmer, ustekinumab, secukinumab eller apremilast. Beslutning om nyt behandlingsforsøg baseres bl.a. på evt. tilstedeværelse af dokumenterede positive prædiktorer for respons (f.eks. positiv HLA-B27, forhøjet CRP, mange led involveret, dårlig CV risikoprofil) eller MR-scannings-/røntgenfund.

Efter svigt af 2 TNF-hæmmere kan lægemiddel med anden virkningsprofil overvejes.

Ved primær svigt af TNF-hæmmer bør lægemiddel med anden virkningsprofil overvejes.

16a Kriterier for seponering af behandling under aktiv sygdom

Seponering gennemføres ved

- 1) Uacceptable bivirkninger eller manglende effekt som anført under skiftekræterier.
- 2) Kritisk komorbiditet (i henhold til produktresuméer: infektion, svær hjerteinsufficiens, demyeliniserende lidelser, 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 PsA. RADS kan på baggrund af den foreliggende evidens (40,41) derfor ikke komme med generelle anbefalinger. Ved eventuel dosisreduktion skal patienterne kontrolleres tæt og være velinformerede om risikoen for flare-up og symptomer samt handling herpå. Abrupt seponering anbefales ikke.

17 Algoritme

Behandlingskaskade for patienter med PSA uden eller med milde symptomer på plaque psoriasis med angivelse af efterlevelseshøjde for 1. og 2. 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 Mindst 1 TNF-hæmmer skal indgå som 1. eller 2. linje for den enkelte patient. Patienter, som tidligere har oplevet behandlingssvigt med et lægemiddel, kan ikke få gentaget denne behandling. Lægemidlerne placeres i lægemiddelrekommandationen i rækkefølge på baggrund af pris.		P1 PSA	P2 PSA + tidligere eller nuværende uveitis	P3 PSA + tidligere eller nuværende inflammatorisk tarmsygdom (IBD)
	1. linje	<ul style="list-style-type: none"> etanercept 50 mg infliximab^Ω adalimumab certolizumab golimumab secukinumab 150mg 	<ul style="list-style-type: none"> infliximab^Ω adalimumab 	<ul style="list-style-type: none"> infliximab^Ω adalimumab golimumab (kun ved UC)
	2. og 3. linje	<ul style="list-style-type: none"> etanercept 50 mg infliximab^Ω adalimumab certolizumab golimumab secukinumab 300mg 	<ul style="list-style-type: none"> infliximab^Ω adalimumab 	<ul style="list-style-type: none"> infliximab^Ω adalimumab golimumab (kun ved UC)
	4. og efterfølgende linjer	<ul style="list-style-type: none"> etanercept 50 mg infliximab^Ω adalimumab certolizumab golimumab ustekinumab secukinumab 300mg 		<ul style="list-style-type: none"> ustekinumab (kun ved CD)
	Anvend ikke rutinemæssigt	<ul style="list-style-type: none"> apremilast 	<ul style="list-style-type: none"> apremilast etanercept certolizumab golimumab ustekinumab secukinumab 	<ul style="list-style-type: none"> apremilast etanercept certolizumab secukinumab
Efterlevelse for 1. og 2. linje ≥90 %	Ved subkutan regime som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris 1. linje, 1. valg: ≥90 % af populationen på subkutan formulering (I lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne)		Ved IV regime som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris (1.valg + 2. valg ≥90%) 1. linje, 1. valg ≥60 % af populationen på IV formulering 1. linje, 2. valg: <30 % af populationen på subkutan formulering (I lægemiddelrekommandationen anføres ét IV lægemiddel og ét subkutan lægemiddel)	

^Ω Kun ved samtidig behandling med MTX, eller i monoterapi ved intolerance eller kontraindikation for MTX

Ved primær non-respons overvejes anden virkningsmekanisme. Methotrexat anvendes som adjuvans til TNF-hæmmer ved behandling af perifer ledinvolvering.

Behandlingskaskade for patienter med PSA med moderate til svære symptomer på plaque psoriasis

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		P4 PSA	P5 PSA + tidligere eller nuværende uveitis	P6 PSA + tidligere eller nuværende inflammatorisk tarmsygdom
<p>Mindst 1 TNF-hæmmer skal indgå som 1. eller 2. linje for den enkelte patient.</p> <p>Patienter, som tidligere har oplevet behandlingssvigt med et lægemiddel, kan ikke få gentaget denne behandling.</p> <p>Lægemidlerne placeres i lægemiddelrekommandationen i rækkefølge på baggrund af pris.</p>	1. – 2. linje	<ul style="list-style-type: none"> • infliximab^Ω • adalimumab • secukinumab 300 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • infliximab^Ω • adalimumab 	<ul style="list-style-type: none"> • infliximab^Ω • adalimumab
	3. linje	<ul style="list-style-type: none"> • infliximab^Ω • adalimumab • secukinumab 300 mg 		<ul style="list-style-type: none"> • ustekinumab (kun ved CD)
	Efterfølgende linjer	<ul style="list-style-type: none"> • etanercept 50 mg (100 mg de første 12 uger) • ustekinumab 		
	Anvend ikke rutinemæssigt	<ul style="list-style-type: none"> • apremilast • certolizumab • golimumab 	<ul style="list-style-type: none"> • apremilast • etanercept • certolizumab • golimumab • ustekinumab • secukinumab 	<ul style="list-style-type: none"> • apremilast • etanercept • certolizumab • golimumab • secukinumab
Efterlevelse for 1. og 2. linje ≥90 %	<p>Ved subkutan regime som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris</p> <p>2. linje, 1. valg: ≥80 % af populationen på subkutan formulering</p> <p>(I lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne)</p>		<p>Ved IV regime som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris (1. valg + 2. valg ≥90 %)</p> <p>2. linje, 1. valg ≥60 % af populationen på IV formulering</p> <p>2. linje, 2. valg: <30 % af populationen på subkutan formulering</p> <p>(I lægemiddelrekommandationen anføres ét IV lægemiddel og ét subkutant lægemiddel)</p>	

^Ω Kun ved samtidig behandling med MTX, eller i monoterapi ved intolerance eller kontraindikation for MTX

Ved primær non-respons overvej den anden virkningsmekanisme. Methotrexat anvendes som adjuvans til TNF-hæmmer ved behandling af perifer ledinvolvering.

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

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 førstegangsbehandlede patienter.

Efterlevelsesmål

>90 % af såvel nye som patienter, der skifter biologisk behandling, forventes behandlet inden for behandlingsvejledningens rammer.

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.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

20 Referencer

1. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9:319–29-
2. Mease P. *Curr Rheumatol Rep* 2006,8:348-54. Management of Psoriatic Arthritis; The Therapeutic interface between Rheumatology and Dermatology. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8:348–35.
3. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Derm Aug* 2008;159(2) 2-9.
4. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L et al. The occurrence of psoriatic arthritis in Denmark. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1422–6
5. Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Shanmugarajah S, Rosen CF, Gladman DD Incidence of Arthritis in a Prospective Cohort of Psoriasis Patients *Arthritis Care & Research Vol. 63, No. 4, April 2011, pp 619–622.*
6. Wilson FC, Icen M, Crowson CS et al. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol* 2009, 36(2):361–7.
7. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1387–9
8. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M et al. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2015 Apr;34(4):745-53.
9. Niccoli L, Nannini C, Cassarà E et al. Frequency of iridocyclitis in patients with early psoriatic arthritis: a prospective, follow up study. *Int J Rheum Dis.* 2012 Aug;15(4):414-8.
10. Gladman DD. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol Sep-Oct. 2008; 26(5 suppl. 51): s62-65.*
11. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M et al. Psoriasis in association with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med Aug* 2011;270(2);147-57.
12. Glinthorg B, Østergaard M, Dreyer L, et al. Treatment Response, Drug Survival, and Predictors Thereof in 764 Patients With Psoriatic Arthritis Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. Results From the Nationwide Danish DANBIO Registry. *Arthritis Rheum* 2011, Vol. 63, No. 2, pp 382–390
13. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD et al. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:R52
14. Carmona L, Gomez-Reino JJ. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis: data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther* 2006;8: R72
15. Kristensen LE, Gulfe A, Saxne T et al. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:364–9
16. Glinthorg B., Østergaard M., Krogh NS. et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor alfa inhibitor therapy: Results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(5): 1213-23.
17. 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.
18. Guignard S, Gossec L, Salliot C et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006 Dec;65(12):1631-4.
19. 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.
20. Letko E, Yeh S, Foster CS et al. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology.* 2015 May;122(5):939-48.
21. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ et al. Adalimumab for prevalence of uveitis flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicenter, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016 sept 17; 388(10050):1183-92.
22. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis.* 2014 Sep;73(9):1689-94.
23. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul;50(7):2264-72.

24. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006 Apr;33(4):712-21.
25. Mease P, Gladman D, Ritchlin C. Adalimumab in the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of ADEPT. *Arthritis Rheum*. 2005; 58:3279-89.
26. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):702-9.
27. Heijde Dvd, Fleischmann R, Wollenhaupt J et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *ARD* Jan;73(1):233-37.
28. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P et al Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *ARD Online First*, published on February 19, 2014 as 10.1136/annrheumdis-2013-204741.
29. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995; 22:675-9.
30. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A et al. The Euler points to consider for use of anti-rheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:795-810.
31. 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.
32. Mease PJ, Psoriatic Arthritis Update on Pathophysiology, Assessment, and Management. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2010;68(3):191-8.
33. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheumatism* 1973;3:55-78.
34. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. CASPAR study group: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatism* 2006;54(8):2665-73
35. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Garnerø P et al. ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNF α inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2011.08; 70(8):1375-81
36. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 2011;70:272-77
37. Mease PJ. Psoriatic Arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1);i77-i84
38. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity I psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:48-53
39. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using international intervention trial data. *Arthritis Care Res*, 2010;62:965-9
40. A. Maeda S, Hayami Y, Naniwa T, et al. The Th17/IL-23 axis and natural immunity in psoriatic arthritis. *Int J Rheumatol* 2012; 2012:539683.
41. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al, for the PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665-74.
42. Kavanaugh A, Mease R, Gomez-Reino JJ et. al. Long-term (52 week) results of a phase III, randomized controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 2015, 42(3);479-488.
43. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1065-73.
44. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):48-55.
45. Mease PJ, Goffe BS, Metz J et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000 Jul 29;356(9227):385-90.
46. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):976-86.

47. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1227-36. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2005 Sep;52(9):2951.
48. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005 Aug;64(8):1150-7.
49. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015 Sep 19;386(9999):1137-46.
50. McInnes IB, Sieper J, Braun J et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Feb;73(2):349-56.
51. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013 Aug 31;382(9894):780-9.
52. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):990-9.
53. RADS baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis og psoriasisartropati 3.0. www.rads.dk.
54. 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>.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.

21 Bilagsoversigt

- Bilag 1: GRADE metoder og materialer
- Bilag 2: Litteratursøgning
- Bilag 3: GRADE forest plots
- Bilag 4: GRADE evidens profil
- Bilag 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 allergiafdelingen, Gentofte Hospital. Inviteret af formanden</p>
Faglig ansvarlig arbejdsgruppe	<p>Marcin Szkudlarek</p> <p>Lis Smedegaard Andersen</p> <p>Lone Skov</p> <p>Robin Christensen</p>

23 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	2012.05	
2.0	2013.06	2. vurdering
2.1	2014.05	Præcisering af golimumab i behandlingsskaskaden, side 7. Certolizumab medtaget som muligt 1. valg og ustekinumab som muligt 2. valg i behandlingsskaskaden side 7. Doseringer angivet i behandlingsskemaet side 6.
3.0	2016.12	3. vurdering
3.1	2017.01	Datoer opdateret. Kommafejl ved antal hætteglas og sprøjter/penne i sammenligningsgrundlag for infliximab og ustekinumab korrigeret.
3.2	2017.02	Rettelser i sammenligningsgrundlag for etanercept og ustekinumab

Bilag 1: GRADE metoder og materialer

Bilag 1. 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 behandlingsvejledninger 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 lodigheden 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 præsenteringsform 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 "nul-linjen", 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 kontrolbehandling; 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 udtrages af forest plottet er hvorvidt de forskellige studier er ensartede (homogene); hvis studie resultaterne ikke er ensartede beskrives inkonsistensen ved det såkaldte I^2 index. Et I^2 under 25% er ikke af betydning; I^2 større 50% er vanskeligt at fortolke, da metaanalysen ikke umiddelbart er baseret på undersøgelser der er egnet 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'.

Bilag 2: Litteratursøgning

("Randomized Controlled Trial"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR "Multicenter Study"[ptyp] OR "random*" [tiab] OR "placebo"[tiab] OR "trial"[tiab] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh]) AND ("Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Psoriasis"[Mesh] OR Psoria*[TIAB]) AND ("Phosphodiesterase 4 Inhibitors"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal"[Mesh] OR "Monokines"[Mesh] OR "Receptors, Tumor Necrosis Factor"[nm] OR TNFR : Fc OR "TNFR-Fc fusion protein"[Supplementary Concept] OR "TNFR-Fc fusion protein"[All Fields] OR "etanercept"[All Fields] OR "enbrel"[All Fields] OR "infliximab"[Supplementary Concept] OR "infliximab"[All Fields] OR "Remsima"[All Fields] OR "Inflectra"[All Fields] OR "remicade"[All Fields] OR "CT-P13"[All Fields] OR "mab ca2"[All Fields] OR "monoclonal antibody ca2"[All Fields] OR "adalimumab"[Supplementary Concept] OR "adalimumab"[All Fields] OR "humira"[All Fields] OR "golimumab"[All Fields] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR "simponi"[All Fields] OR "cnto-148"[All Fields] OR "certolizumab"[All Fields] OR "certolizumab pegol"[Supplementary Concept] OR "CDP870"[All Fields] OR "cimzia"[All Fields] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[All Fields] OR "Ustekinumab"[All Fields] OR "ustekinumab"[Supplementary Concept] OR "CNTO-1275"[All Fields] OR "Stelara"[All Fields] OR "Interleukin-23"[Mesh] OR "Interleukin-12"[Mesh] OR "Secukinumab"[All Fields] OR "AIN457"[All Fields] OR "secukinumab"[Supplementary Concept] OR "Interleukin-17"[Mesh] OR "Cosentyx"[All Fields] OR "apremilast"[Supplementary Concept] OR "Otezla"[All Fields] OR "CC-10004"[All Fields] OR "apremilast"[All Fields]

IKKE LÆGEMIDLER
GÆLDENDE