

Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis (RA)

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.

Målgruppe	Reumatologiske afdelinger Lægemedielkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Reumatologiske lidelser	
Godkendt af RADS	1.december 2016	Version: 3.2 Dok.nr: 237689 Offentliggjort: februar 2017

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	3
4 Baggrund	3
5 Lægemidler	4
6 Metode	4
7 Effekt og bivirkninger	7
8 Adherence	11
9 Håndtering af lægemidlerne	12
10 Værdier og præferencer	16
11 Konklusion vedrørende lægemidlerne	17
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	18
13 Kriterier for igangsætning af behandling	20
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	21
15 Kriterier for skift af behandling	21
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	25
21 Bilagsoversigt	26
22 Fagudvalgets sammensætning	27
23 Ændringslog	27

1 Formål

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

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

2 RADS anbefalinger

I øvrigt henvises til kriterier for behandling punkt 13 og behandlingsalgoritmen punkt 17.

Patienter med reumatoid arthritis, som tolererer kombinations behandling med sDMARD (P₁ og P₂)	
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Abatacept SC/IV, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab 6 mg/kg/8. uge og tocilizumab SC/IV.
Anvend til efterfølgende linjer Mindst 1 TNF hæmmer skal indgå som 1. eller 2. valg for den enkelte patient. Ved tidligere behandlingssvigt gentages behandling med lægemidlet ikke.	Abatacept SC/IV, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab 6 mg/kg/8. uge, tocilizumab SC/IV og rituximab.
Overvej	Rituximab ved tidligere eller aktuell cancer anamnese. Certolizumab eller etanercept til kvindelige patienter med behov for biologisk lægemiddel under graviditet. Lægemidler med kort halveringstid til patienter med a priori kendt øget infektionsrisiko.
Anvend ikke rutinemæssigt	Anakinra, infliximab 3 mg/kg/ hver 8. uge.

Patienter med reumatoid arthritis, som ikke tolererer kombinations behandling med sDMARD (biologisk monoterapi, P₃ og P₄)	
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Etanercept Tocilizumab
Anvend som 2. valg	Etanercept Tocilizumab
Anvend som 3. - 4. valg	Certolizumab Adalimumab
Overvej	Certolizumab eller etanercept til kvindelige RA patienter med behov for biologisk lægemiddel under graviditet. Rituximab ved cancer anamnese.
Anvend ikke rutinemæssigt	Infliximab

3 Forkortelser

ACR	American College of Rheumatology
ACR50	American College of Rheumatology 50 % respons
AE	Adverse Events (bivirkninger)
CRP	C-reaktivt protein
DANBIO	Dansk Reumatologisk Database
DAS28crp	Disease Activity Score for 28 led (CRP)
DMARD	Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs
EULAR	The European League Against Rheumatism
IV	Intravenøs
MTX	Methotrexat
PICO	Patientpopulationer, Interventioner, Comparatorer og Outcomes (kritiske effektmål)
PSA	Psoriasis Arthritis
RA	Reumatoid Arthritis
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT	Randomised Controlled Trials
SAE	Serious Adverse Events (alvorlige bivirkninger)
SC	Subcutant
sDMARDs	syntetiske Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs
TSS	Total Sharp Score på røntgenbilleder
TB	Tuberculosis

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Reumatoid arthritis (RA) forekommer globalt, men med geografisk og etnisk variation. I Danmark antages 0,7 % af befolkningen svarende til 35.000 at lide af RA¹. I en nyere populationsbaseret dansk undersøgelse² er incidensen mellem 32 og 35 pr. 100.000, hyppigst hos kvinder. Sygdommen kan debutere i alle aldre, men typisk i 40 til 60 års alderen.

4.2 Patientgrundlag

I Dansk Reumatologisk Database (DANBIO)³ var der ved udgangen af 2015 registreret 20.136 patienter med RA, heraf 4.865 i biologisk behandling. Populationen af biologisk behandlede RA patienter er fra 2006-2015 konstant øget med ca. 500 pr. år⁴. Ved analyse af DANBIO-registrerede biologiske behandlingsforløb fra 2000 til 2008 fandt Hetland *et al.*⁴ en præparatoverlevelse efter 12 måneder på infliximab, adalimumab og etanercept på henholdsvis 64 %, 72 % og 80 % og efter 24 måneder 50 %, 64 % og 72 %. Studiet fandt at ved baseline fik 76 % samtidig behandling med methotrexat.

Fagudvalget har ikke haft adgang til danske estimater for præparatoverlevelse for øvrige biologiske lægemidler, men skønner at mindst 20 % af alle RA-patienter med et biologisk behandlingsforløb i DANBIO, vil opleve skift til nyt biologisk lægemiddel indenfor et år, hvilket svarer til 973 patienter ($4.865 \times 0,20/\text{år}$). Nærværende baggrundsnotat refererer således til et patientgrundlag, som årligt tilføres ca. 500 nye biologisk behandlingsnaive patienter og hvor årligt 973 biologisk behandlingserfarne patienter skiftes til andet biologisk præparat. Frafaldet af biologisk behandlede patienter pga. død eller medicinske omstændigheder er ubetydeligt i forhold til den samlede tilgang. For nogle patienter vil biologisk monoterapi være eneste mulige behandlingsprincip. Ifølge en nylig DANBIO baseret landsdækkende opgørelse⁵ fandt Jørgensen *et al.* at 19 % af RA patienter er i biologisk monoterapi. Af disse er 70 % initieret på biomonoterapi og 30 % er i monoterapi efter tidligere at have været i kombinationsterapi med methotrexat.

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler:

L04AA24 abatacept
L04AB01 etanercept
L04AB02 infliximab
L04AB04 adalimumab
L04AB05 certolizumab
L04AB06 golimumab
L01XC02 rituximab
L04AC03 anakinra
L04AC07 tocilizumab

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden⁶, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk). Se i øvrigt bilag 1.

6.1 Kliniske spørgsmål

Er der klinisk relevant forskel på de listede lægemidler til behandling af patienter med reumatoid arthritis som ikke tidligere har fået biologisk behandling?

- Patienter hvor kombinationsbehandling med syntetiske Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (sDMARDs) er mulig
- Patienter hvor kombinationsbehandling med sDMARDs ikke er en mulighed

Er der klinisk relevant forskel på de listede lægemidler til behandling af patienter med reumatoid arthritis som tidligere har været i behandling med biologisk behandling?

- Patienter hvor kombinationsbehandling med sDMARDs er mulig
- Patienter hvor kombinationsbehandling med sDMARDs ikke er en mulighed

6.2 Patientpopulationer, interventioner, comparatorer og kritiske effektmål (PICO) for patienter med reumatoid arthritis (RA)

1. Første generations immunmodulerende lægemidler er sDMARD's
2. Biologiske lægemidler i behandlingen af RA

P₁: Patienter med RA, som har svigtet konventionel sDMARD behandling, som ikke tidligere har været behandlet med biologiske eller syntetiske targeterede lægemidler.

Interventioner (godkendte doser)

- I₁: etanercept + sDMARD(s)
- I₂: infliximab 3 mg/kg hver 8. uge + sDMARD(s)
- I₃: infliximab 6 mg/kg hver 8. uge + sDMARD(s)
- I₄: adalimumab + sDMARD(s)
- I₅: certolizumab + sDMARD(s)
- I₆: golimumab + sDMARD(s)
- I₇: abatacept + sDMARD(s)
- I₈: anakinra + sDMARD(s)
- I₉: tocilizumab + sDMARD(s)

Comparator

Interventionerne som angivet ovenfor (dog medtages sDMARD(s) som grundlag for indirekte sammenligning mellem interventionerne).

- C₁: etanercept + sDMARD(s)
- C₂: infliximab 3 mg/kg hver 8. uge + sDMARD(s)
- C₃: infliximab 6 mg/kg hver 8. uge + sDMARD(s)
- C₄: adalimumab + sDMARD(s)
- C₅: certolizumab + sDMARD(s)
- C₆: golimumab + sDMARD(s)
- C₇: abatacept + sDMARD(s)
- C₈: anakinra + sDMARD(s)
- C₉: tocilizumab + sDMARD(s)
- C₁₀: sDMARD(s)

Outcome

- O₁: ACR50 4-6 måneder (vigtigt)
- O₂: withdrawals due to adverse events 4-6 måneder (vigtigt)
- O₃: total sharp score (TSS) ~12 måneder (vigtigt)
- O₄: serious infections (\pm TB) 4-6 måneder (vigtigt)*

* Opgøres som både: (i) antal patienter med mindst 1 event pr. antal patienter randomiseret pr. gruppe, samt (ii) total antal events pr. total eksponeringstid pr. gruppe.

P₂: Patienter med RA, som har svigtet mindst et biologisk eller syntetisk targeteret lægemiddel

Interventioner (godkendte doser)

- I₁: etanercept + sDMARD(s)
- I₂: infliximab 3 mg/kg hver 8. uge + sDMARD(s)
- I₃: infliximab 6 mg/kg hver 8. uge + sDMARD(s)
- I₄: adalimumab + sDMARD(s)
- I₅: certolizumab + sDMARD(s)
- I₆: golimumab + sDMARD(s)
- I₇: abatacept + sDMARD(s)
- I₈: anakinra + sDMARD(s)
- I₉: tocilizumab + sDMARD(s)
- I₁₀: rituximab + sDMARD(s)

Comparator

Interventionerne som angivet ovenfor (dog medtages sDMARD(s) som grundlag for indirekte sammenligning mellem interventionerne).

- C₁: etanercept + sDMARD(s)
- C₂: infliximab 3 mg/kg hver 8. uge + sDMARD(s)
- C₃: infliximab 6 mg/kg hver 8. uge + sDMARD(s)
- C₄: adalimumab + sDMARD(s)
- C₅: certolizumab + sDMARD(s)
- C₆: golimumab + sDMARD(s)
- C₇: abatacept + sDMARD(s)
- C₈: anakinra + sDMARD(s)
- C₉: tocilizumab + sDMARD(s)
- C₁₀: rituximab + sDMARD(s)
- C₁₁: sDMARD(s)

Outcome

- O₁: ACR50 4-6 måneder (vigtigt)
- O₂: withdrawals due to adverse events 4-6 måneder (vigtigt)
- O₃: total sharp score (TSS) ~12 måneder (vigtigt)

P₃: Patienter med RA, som er intolerante for sDMARD behandling.
og

P₄: Patienter med RA, som er intolerante for sDMARD behandling og har svigtet på mindst 1 tidligere biologisk eller syntetisk targeteret lægemiddel.

Interventioner (godkendte doser)

- I₁: adalimumab
- I₂: certolizumab
- I₃: etanercept
- I₄: tocilizumab

Comparator

Interventionerne som angivet ovenfor (dog medtages placebo som grundlag for indirekte sammenligning mellem interventionerne).

- C₁: adalimumab
- C₂: certolizumab
- C₃: etanercept
- C₄: tocilizumab
- C₅: placebo

Outcome

- O₁: ACR50 4-6 måneder (vigtigt)
- O₂: withdrawals due to adverse events 4-6 måneder (vigtigt)
- O₃: serious adverse events (vigtigt)

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

Den 19. april 2016 blev der foretaget en systematisk litteratursøgning i udvalgte bibliografiske databaser. Der blev identificeret 4.578 referencer, efter frasortering af dubletter, hvorfra der blev udvalgt 39 randomiserede studier til P1, fem studier til P2. Til P3 blev der anvendt et nyligt publiceret systematisk review af Tarp *et al.*⁷, hvori der i alt indgik, 28 studier (19 omhandlede de fire interventioner som indgik i spørgsmålet) til P3. Der blev ikke fundet studier der direkte adresserede P4. Derfor blev evidensgrundlaget fra P3 anvendt.

7 Effekt og bivirkninger

Biologisk 1. linje præparat til bio-naive patienter med sDMARD-svigt (P₁)

Effekt

Klinisk effekt, ACR50-respons, (O₁): I alt 39 RCTs er fordelt på alle ni biologiske lægemidler interventioner indgår i analyserne (Figur 1a). Alle præparater opnår bedre effekt end placebo (=sDMARDs) (moderat til høj kvalitet evidens, Tabel 1a). Fem studier sammenligner direkte to af de ni interventioner (Figur 1b og Tabel 1b). For infliximab 3 mg/kg/8. uge finder fagudvalget en ringere effekt end ved dosering, svarende til 6 mg/kg/8. uge, efter 12 måneders behandling (moderat kvalitetsevidens, upræcist estimat [RR = 0.62; 95 % CI 0.37, 1.03, svarende til 128 patienter færre ud af 1000; fra 212 færre til 10 flere]). Fagudvalget har vurderet at effekten af anakinra er lavere end de øvrige lægemidler, da kun 92 patienter flere pr. 1000 [fra 25 til 204] opnår respons sammenlignet med placebo (=sDMARD), hvilket er lavere end de øvrige (Tabel 1). Derudover findes ingen forskelle imellem de forskellige præparater.

Radiografisk effekt, TSS, (O₃): Effekt belyst ved opbremsning i røntgenologisk progression (TSS). Analysen vanskeliggøres ved at metoden anvendt for opgørelse af TSS ikke er ens på tværs af studierne. I alt 13 RCTs indgår. Der blev ikke fundet egnede studier til direkte at belyse anakinra og etanercept's effekt på TSS. Fagudvalget har valgt at ekskludere etanercept TEMPO studiet⁸ fra de udarbejdede metaanalyser, da over 50 % af de inkluderede patienter var MTX naive. Dette studie viser at etanercept+MTX, i denne patient population, statistisk signifikant ($p < 0,0001$) hæmmer den røntgenologiske progression sammenlignet med MTX alene.

Fagudvalget vurderer at etanercept kan bremse den røntgenologiske progression, trods der er tale om indirekte evidens, grundet forskelle i patient populationen. Anakinra's effekt på røntgenologisk progression er belyst i et studie ($n=472$), hvor monoterapi med anakinra i tre ikke-godkendte doser blev sammenlignet med placebo⁹. Trods anakinra viste statistisk signifikant bedre effekt end placebo, har fagudvalget vurderet, at det er usikkert om anakinra har sammenlignelig effekt med de øvrige biologiske lægemidler i den godkendte dosis i tillæg til sDMARD behandling. I metaanalysen var golimumab ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo (=sDMARDs) (Figur 2a) (lav kvalitet af evidens, upræcist estimat samt indirectness grundet lav radiologisk progression ved baseline, Tabel 1a). For alle øvrige biologiske lægemidler finder fagudvalget statistisk signifikant bedre effekt end ved behandling med placebo (=sDMARDs) (moderat til høj kvalitet af evidens, Tabel 1a). To studier sammenligner direkte to af de ni interventioner (Figur 2b). Her findes der ikke statistisk signifikant forskel mellem infliximab 3 mg/kg/8. uge vs. dosering svarende til 6 mg/kg/8. uge og abatacept vs. adalimumab (moderat kvalitet af evidens, upræcise estimer, Tabel 1b). Trods mangel på statistisk signifikant effekt af golimumab, vurderer fagudvalget, at dette ikke kan udelukkes at afspejle den lave radiografiske progression ved baseline og finder derfor, at der ikke er kliniske relevant forskel mellem interventionerne, med undtagelse af anakinra.

Sikkerhed

Ophør med lægemiddel pga. bivirkninger (withdrawals due to AEs), (O₂).

Analysen som sammenligner de biologiske lægemidler med placebo (sDMARDs) er baseret på i alt 39 RCTs (Figur 3a). Det var ikke muligt at belyse infliximab i dosering svarende til 6 mg/kg/8. uge efter seks måneders behandling. For tocilizumab og infliximab 3 mg/kg/8. uge forekommer behandlingsophør pga. bivirkninger statistisk signifikant hyppigere end for placebo (=sDMARD) (moderat kvalitet af evidens, Tabel 1a). For øvrige præparater finder fagudvalget ingen statistisk signifikant forskel mellem placebo (=sDMARD) og biologisk behandling (Figur 3a). Figur 3b viser resultaterne af de studier som direkte sammenligner to af de ni interventioner efter 12 måneders behandling. Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk relevant forskel i de fire sammenligninger (moderat kvalitet evidens grundet upræcise estimater, Tabel 1b).

Alvorlige infektioner (O₄). Analyserne baseres på 39 RCTs (Figur 4a, 4b, 4c). Risikoen for alvorlige infektioner var statistisk signifikant øget i forhold til placebo efter seks måneders behandling (Figur 4a). Kvaliteten af evidens var moderat grundet risk of bias, da der var et højt frafald i placebogruppen, hvilket potentielt kunne influere på estimatet (Tabel 1a). For at udelukke at dette fund ikke skyldes TB infektioner, blev analysen af alvorlige infektioner, hvor TB blev ekskluderet, gennemført (Figur 4b). Dette ændrede ikke mærkbart på estimaterne præsenteret i Figur 4a. For at imødekomme det høje frafald i placebogruppen man specielt ser i de nyere studier, blev der gennemført en analyse af antal patienter med alvorlige infektioner (% TB) i forhold til patientår (Figur 4c). Denne analyse viste at certolizumab statistisk signifikant øgede raten af alvorlige infektioner (% TB) sammenlignet med placebo (36 patienter flere ud af 1000 behandlede 1 år; fra 12 flere til 59 flere) (Høj kvalitet af evidens, Tabel 1a).

Analysen viste også at anakinra statistisk signifikant øgede raten af alvorlige infektioner (Figur 4c, Tabel 1a). Indirekte sammenlignet.

I et nylig systematisk review og en metaanalyse¹⁰ indikerer data, at patienter i certolizumab behandling, inden for de første seks måneder, har øget forekomst af alle SAE inklusiv infektioner sammenlignet med flere andre biologiske og syntetisk targeterede lægemidler. Efter længerevarende behandling (op til et år) kunne ikke påvises signifikant forskel i forekomsten af SAE mellem lægemidlerne.

Trods de øvrige biologiske lægemidler ikke øgede raten af alvorlige infektioner (% TB), fandt fagudvalget ikke, at der var tilstrækkeligt grundlag for at differentiere mellem de ni biologiske lægemidler mht. alvorlige infektioner (% TB) (meget lav til moderat kvalitet af evidens grundet indirekte sammenligning, Tabel 1a).

RADS anbefaling til 1. linje lægemiddelvalg for patienter karakteriseret ved syntetisk DMARD-svigt (P₁)

Anakinra fravælges pga. ringere klinisk effekt sammenlignet med de øvrige biologiske lægemidler. Rituximab er kun godkendt til behandling efter svigt af sDMARDs inklusiv biologiske lægemidler, og er derfor ikke medtaget i vurderingen af 1. linje valg. Infliximab 3 mg/kg/8 uge viser ringere effekt i forhold til dosering svarende til 6 mg/kg/8. uge.

RADS anbefaler uprioriteret: abatacept SC/IV, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab 6 mg/kg/8. uge og tocilizumab SC/IV som 1. linjebehandling.

RADS anbefaling til 2., 3. og følgende linje biologisk lægemiddelvalg for patienter karakteriseret ved syntetisk DMARD-svigt, BIO-svigt (P₂)

Som nævnt under punkt 4.2 'patientgrundlag' er der her tale om en stor og voksende patientgruppe, karakteriseret ved manglende eller aftagende effekt og/eller intolerans overfor et eller flere biologiske lægemidler. Effekt og sikkerhed af nyt biologisk lægemiddel + sDMARD efter svigt af tidligere biologisk lægemiddel (primært TNF-alfa hæmmere) er dokumenteret for abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab (Figur 5, Tabel 2). ACR50 metaanalysen er vist i Figur 5, hvor der ikke fandtes grundlag for at differentiere mellem de 4 lægemidler. TSS var kun belyst for rituximab (Figur 6), hvor der blev fundet statistisk signifikant effekt. Frafald grundet bivirkninger gav ikke anledning til at differentiere mellem de fire lægemidler (Figur 7). Trods der er tale om indirekte evidens for adalimumab, certolizumab, etanercept og infliximab har fagudvalget valgt at ligestille disse 1. linje indstillinger fra P1 med de fire lægemidler som er analyseret i P2.

- RADS anbefaler i uprioriteret rækkefølge: abatacept SC/IV, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab 6 mg/kg/8. uge, rituximab og tocilizumab SC/IV som mulige 2., 3. og følgende linje præparater.
- RADS anbefaler på baggrund af den mangeårige kliniske erfaring med TNF hæmmer, at mindst 1 TNF hæmmer skal indgå som 1. eller 2. valg for den enkelte patient.
- Hvis TNF hæmmer er seponeret pga. primær behandlingssvigt anvendes kun 1 TNF hæmmer.
- Hvis TNF hæmmer er seponeret på grund af intolerans/toxicitet kan anden TNF hæmmer forsøges.

RADS anbefaling til monoterapi med biologisk lægemiddel (P₃ og P₄)

Jævnfør kapitel 13, bør biologisk behandling være forudgået af sDMARD behandling i hhv. mono- og kombinations behandling^{11,12}. I denne kontekst vil biologisk monoterapi kun være relevant hos patienten med pågående moderat eller høj sygdomsaktivitet og dokumenteret intolerans/kontraindikation overfor MTX + yderligere afprøvede non-biologiske sDMARDs.

Følgende biologiske lægemidler kan anvendes som monoterapi i henhold til SPC's: adalimumab, etanercept, certolizumab, og tocilizumab. I et nyligt publiceret review af RCT omhandlende optimal biologisk monoterapi ved RA kombineret med en metaanalyse, kunne der ikke påvises statistisk signifikant forskel på tocilizumab og etanercept anvendt som monoterapi⁷. Studiet fandt, at der ved anvendelse af anbefalede dosis at både tocilizumab og etanercept var statistisk signifikant mere effektiv (ACR50) end adalimumab og certolizumab. På baggrund af dette studie vurderer fagudvalget ikke at der er klinisk relevant forskel mht. frafald grundet bivirkninger eller alvorlige bivirkninger.

- RADS anbefaler derfor etanercept eller tocilizumab som 1. og 2. linje biologisk ved sDMARD-intolerante patienter (P₃ P₄). Som efterfølgende linje (P₄) anbefaler RADS at der anvendes adalimumab eller certolizumab.

Ovenstående gælder **ikke** for patienter som er i kombinationsbehandling med sDMARDs og biologisk terapi, hvor sDMARD terapi må opgives pga. bivirkninger, men hvor der er god effekt af behandlingen. Her anbefaler RADS at fortsætte med den iværksatte biologiske terapi.

Specielle patientprofiler

Malignitet

Biologisk behandling af patienter med malign diagnose er med få undtagelser forbeholdt rituximab.

Infektioner

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

Graviditet og amning

På baggrund af et systematisk litteratur review publicerede en international Eular Task Force i februar 2016¹³ 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 artritten er i remission.
- Risikoen for moderen ved aktiv inflammatorisk tilstand under graviditet afvejes i forhold til potentiel skade effekt på fosteret ved medicinsk behandling.
- Biologisk behandling under graviditet skal være en 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 placenta passage, certolizumab eller etanercept, for at reducere risikoen for mulige skadelige bivirkninger hos foster/barn.

Der er publiceret over 2000 første trimester ekspositioner for TNF hæmmere, 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 andet lægemiddel før konception.

TNF alfa hæmmer behandling kan fortsætte indtil graviditeten konstateres, hvor behandling generelt anbefales seponeret, eller spatieret til laveste mulige dosis, der kan fastholde remission.

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

Mandlig reproduktion og biologisk behandling

Der er ikke påvist hverken negativ påvirkning af TNF hæmmer på sædkvalitet, eller øget risiko for skadelige bivirkninger hos foster/barn, i de foreliggende studier. For de øvrige biologiske behandlinger findes der ikke data, fraset rituximab, hvor der foreligger få data, som ikke tyder på øget risiko.

Amning og biologisk behandling

I de få foreliggende studier er der detekteret minimal koncentration af TNF hæmmere i brystmælk, og dertil er TNF hæmmere store 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.

8 Adherence

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

IKKE LÆTIGERE
GÆLDENDE

9 Håndtering af lægemidlerne

Til behandling af reumatoid arthritis anvendes lægemidler fra ATC gruppe L01X og 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, indholdsstof og ATC kode	Administrationsvej	Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering, administration og forholdsregler ved glemmt/mistet dosis
Rituximab (MabThera®) Roche L01XC02	IV Koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Administreres på hospital.	<p>30 minutter før hver infusion gives methylprednisolon 100 mg i.v.</p> <p>Tilberedning af infusionsvæske: Den beregnede mængde infusionskoncentrat fortyndes med isotonisk natriumchlorid- eller isotonisk glucose-infusionsvæske til en koncentration på 1-4 mg/ml.</p> <p>Injektionsvæske til subkutan injektion: Opbevares i køleskab (2-8 °C) beskyttet mod lys.</p> <p>Injektionsvæske trukket op i sprøjten er kemisk holdbar i højst 48 timer ved 2-8 °C og efterfølgende højst 8 timer ved max. 30 °C i diffust dagslys, men bør anvendes umiddelbart.</p> <p>Koncentrat til infusionsvæske: Opbevares i køleskab (2-8 °C) beskyttet mod lys.</p> <p>Brugsfærdig infusionsvæske er kemisk holdbar i 12 timer opbevaret ved stuetemperatur og 24 timer ved 2-8 °C, men bør anvendes umiddelbart.</p>
	SC Injektionsvæske, opløsning til SC injektion. Administreres på hospital.	SC formulering er ikke registreret til behandling af reumatologiske sygdomme.

Handelsnavn, producent, indholdsstof og ATC kode	Administrationsvej	Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering, administration og forholdsregler ved glemt/mistet dosis
Abatacept (Orencia®) Bristol-Myers Squibb L04AA24	SC Injektionsvæske til fyldt sprøjte og pen (ClickJect) IV Opløsning, pulver til koncentrat til infusionsvæske SC selvadministrering. Administrering af IV på hospital.	Tilberedning af koncentrat til infusionsvæske: Pulveret opløses i 10 ml sterilt vand vha. den medfølgende silikonefrie engangssprøjte. Tilberedning af infusionsvæske: Koncentratet fortyndes straks med 100 ml isotonisk natriumchlorid infusionsvæske. Pulver til koncentrat til infusionsvæske opbevares i køleskab (2-8 °C). Brugsfærdig infusionsvæske kan opbevares 24 timer i køleskab (2-8 °C), men bør anvendes straks. Injektionsvæske i forfyldt sprøjte opbevares i køleskab (2-8 °C) beskyttet mod lys. Må ikke fryses. Bør opbevares 30 minutter ved stuetemperatur umiddelbart før brug.
Etanercept (Enbrel®) Pfizer L04AB01	SC Injektionsvæske i sprøjte eller pen. Selvadministrering	Opbevares i køleskab (2-8 °C) i yderkarton beskyttet mod lys. Må ikke fryses. Kan opbevares højst 4 uger ved stuetemperatur (højst 25 °C), men må ikke genplaceres i køleskab. Herefter skal det kasseres. Dette lægemiddel har skærpet indberetningspligt. Alle eventuelle bivirkninger ved brugen skal derfor indberettes til Lægemiddelstyrelsen
Etanercept (Benepali®) Biogen L04AB01	SC Injektionsvæske i sprøjte eller pen. Selvadministrering.	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.

Handelsnavn, producent, indholdsstof og ATC kode	Administrationsvej	Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering, administration og forholdsregler ved glemte/mistet dosis
Infliximab (Remicade®) MSD L04AB02	IV Infusionsvæske. Administreres på hospital.	<p>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.</p> <p>Infusionstiden kan nedsættes til 1 time efter 3 ukomplicerede infusioner.</p> <p>Dette lægemiddel har skærpet indberetningspligt. Alle eventuelle bivirkninger ved brugen skal derfor indberettes til Lægemiddelstyrelsen.</p>
Infliximab (Remsima®) Orion (Inflectra®) Pfizer/Hospira L04AB02	IV Infusionsvæske. Administreres på hospital.	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Infusionstiden kan nedsættes til 1 time efter 3 ukomplicerede infusioner.</p> <p>Dette lægemiddel har skærpet indberetningspligt. Alle eventuelle bivirkninger ved brugen skal derfor indberettes til Lægemiddelstyrelsen</p>
Adalimumab (Humira®) AbbVie L04AB04	SC Injektionsvæske i sprøjte eller pen. Selvadministrering.	<p>Opbevares i køleskab (2-8 °C) beskyttet mod lys. Må ikke fryses. En enkelt injektionssprøjte/-pen kan opbevares i højst 14 dage ved højst 25 °C beskyttet mod lys. Ikke-anvendt injektionssprøjte/-pen skal kasseres efter 14-dages perioden.</p>
Certolizumab pegol (Cimzia®) UCB Nordic L04AB05	SC Injektionsvæske i sprøjte. Selvadministrering.	<p>Opbevares i køleskab (2-8 °C) i yderkarton beskyttet mod lys. Må ikke fryses.</p>

Handelsnavn, producent, indholdsstof og ATC kode	Administrationsvej	Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering, administration og forholdsregler ved glemt/mistet dosis
Golimumab (Simponi®) MSD L04AB06	SC Injektionsvæske i sprøjte eller pen. Selvadministrering.	Opbevares i køleskab (2-8 °C) i yderkarton beskyttet mod lys. Må ikke fryses. Pennen skal opnå stuetemperatur før injektion (ca. 30 minutter). Pennen bør ikke rystes. Ved glemt dosis, skal den glemte dosis injiceres, så snart som muligt. Der instrueres i, ikke at injicere en dobbelt dosis for at kompensere for den glemte dosis. Hvis dosis gives mindre end 2 uger for sent, skal patienten injicere glemte dosis og fortsætte oprindelige behandlingsplan. Hvis dosis gives mere end 2 uger for sent, injiceres den glemte dosis, og der udarbejdes en ny behandlingsplan ud fra datoen for denne injektion.
Anakinra (Kineret®) Swedish Orphan Biovitrum L04AC03	SC Injektionsvæske i sprøjte. Selvadministrering.	Opbevares i køleskab (2-8 °C) i yderkarton beskyttet mod lys. Må ikke fryses. Kan opbevares i højst 12 timer ved stuetemperatur (højst 25 °C), hvorefter evt. ikke anvendt injektionsvæske skal kasseres.
Tocilizumab (RoActemra®) Roche L04AC07	SC Injektionsvæske i sprøjte, selvadministrering, IV opløsning, koncentrat til infusionsvæske, Administreres på hospital.	SC: injektionssprøjte opbevares i køleskab (2-8 °C) i yderkarton beskyttet mod lys og fugt. Må ikke fryses. Når injektionssprøjten er taget ud af køleskabet, kan den opbevares i højst 8 timer ved højst 30 °C, men bør anvendes umiddelbart. IV: Den beregnede mængde infusionskoncentrat fortyndes med isotonisk natriumchlorid infusionsvæske til totalvolumen på 100 ml (ved patienter < 30 kg dog kun 50 ml). Koncentrat til infusionsvæske opbevares i køleskab (2-8 °C) beskyttet mod lys. Må ikke fryses. Brugsfærdig opløsning er kemisk holdbart i 24 timer opbevaret i køleskab (2-8 °C), men bør anvendes umiddelbart.

Kilder:

1. ProMedicin.dk
2. EMA produktresumé MabThera 23/03/2016
3. EMA produktresumé Orencia 02/05/2016
4. EMA produktresumé Enbrel 05/04/2016
5. EMA produktresumé Benepali 14/04/2016
6. EMA produktresumé Remicade 26/11/2015
7. EMA produktresumé Remsima 31/03/2016
8. EMA produktresumé Humira 26/04/2016
9. EMA produktresumé Cimzia 11/02/2016
10. EMA produktresumé Simponi 04/03/2016
11. EMA produktresumé Kineret 31/03/2016
12. EMA produktresumé RoActemra 17/08/2015

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 2015²²). På samme måde anbefaler guidelines på det reumatologiske område, at patienterne involveres i beslutninger om sygdomshåndtering.

Ved behandling med biologiske og syntetiske targeterede lægemidler er det især relevant, når det gælder administrationsform. Ifølge et dansk studie fra 2014²³ har administrationsform og -frekvens en betydning, når det gælder behandlingsadhærens, og det er baggrunden for, at man i studiet undersøgte, hvilke præferencer henholdsvis patienter, læger og sygeplejersker har i forhold til administrationsvej og -frekvens.

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

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

Faktaboks

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

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

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

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

11 Konklusion vedrørende lægemidlerne

Patienter med Reumatoid arthritis, som tolererer kombinations behandling med sDMARD (P₁ og P₂)	
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Abatacept SC/IV, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab 6 mg/kg/8. uge og tocilizumab SC/IV
Anvend til efterfølgende linjer. Mindst 1 TNF hæmmer skal indgå som 1. eller 2. valg for den enkelte patient. Ved tidligere behandlingssvigt gentages behandling med lægemidlet ikke.	Abatacept SC/IV, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab 6 mg/kg/8. uge, tocilizumab SC/IV og rituximab
Overvej	Rituximab ved tidligere eller aktuel cancer anamnese. Certolizumab eller etanercept til kvindelige patienter med behov for biologisk lægemiddel under graviditet. Præparater med kort halveringstid til patienter med a priori kendt øget infektionsrisiko
Anvend ikke rutinemæssigt	Anakinra, infliximab 3 mg/kg/8 uge

Patienter med Reumatoid arthritis, som ikke tolererer kombinations behandling med sDMARD (biologisk monoterapi, P₃ og P₄)	
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Etanercept Tocilizumab
Anvend som 2. valg	Etanercept Tocilizumab
Anvend som 3. - 4. valg	Certolizumab Adalimumab
Overvej	Certolizumab eller etanercept til kvindelige RA patienter med behov for biologisk lægemiddel under graviditet. Rituximab ved cancer anamnese.
Anvend ikke rutinemæssigt	Infliximab

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Patientantal	Incidens/år	Prævalens
Fagudvalgets skøn pba. tilgængelige DANBIO data		
Nye patienter (bionaive)	500	4.865
Skifte patienter	973	

Gennemsnitsvægt for patienten med reumatoid arthritis i biologisk behandling: 73,9 kg.

Beregningsperiode er 18 måneder inklusiv induktionsperiode.

Doseringstabel	Initial behandling	Vedligeholdelsesbehandling
abatacept, subkutan regime <u>uden induktion</u> (forfyldt sprøjte/pen)	Subkutan injektion med 125 mg	Subkutan injektion med 125 mg ugentligt
abatacept, subkutan regime <u>med induktion</u> (forfyldt sprøjte/pen, initialdosis IV)	<u>Intravenøst:</u> 500 mg til pt. ≤ 60 kg 750 mg til pt. > 60, < 100 kg 1000 mg til pt. > 100 kg uge 0	Subkutan injektion med 125 mg ugentligt. Første injektion samme dag som initialdosis.
abatacept, intravenøst regime	500 mg til pt. ≤ 60 kg 750 mg til pt. > 60, < 100 kg 1000 mg til pt. > 100 kg uge 0, 2 og 4	500 mg til pt. ≤ 60 kg 750 mg til pt. > 60, < 100 kg 1000 mg til pt. > 100 kg hver 4. uge
etanercept, subkutan regime (forfyldt sprøjte/pen)	Subkutan injektion med 50 mg	Subkutan injektion med 50 mg hver uge
infliximab, intravenøst regime	3 mg/kg legemsvægt uge 0 og 2, 4,5 mg/kg uge 6 6 mg/kg uge 12 og 20	6 mg/kg legemsvægt hver 8. uge, dosistitrering ved behov
adalimumab, subkutan regime (forfyldt sprøjte/pen)	Subkutan injektion med 40 mg	Subkutan injektion med 40 mg hver 2. uge
certolizumab, subkutan regime (forfyldt sprøjte/pen)	Subkutan injektion med 400 mg uge 0, 2, 4	Subkutan injektion med 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge
golimumab, subkutan regime (forfyldt sprøjte/pen)	Subkutan injektion med 50 mg	Subkutan injektion med 50 mg om måneden, på den samme dag hver måned som initialdosis
rituximab, intravenøst regime	1000 mg uge 0,2	Regimet gentages hver 6. til 12. måned
tocilizumab, intravenøst regime	8 mg/kg legemsvægt, dog højst 800 mg	8 mg/kg legemsvægt, dog højst 800 mg hver 4 uge
tocilizumab, subkutan regime (forfyldt sprøjte)	Subkutan injektion med 162 mg	Subkutan injektion med 162 mg ugentligt.

Sammenligningsgrundlag for de inkluderede lægemidler til RA

Lægemiddel, formulering	Sammenligningsvolumen for 18 måneder inklusiv induktion
L04AA24 abatacept, SC formulering	78 forfyldte sprøjter eller penne á 125 mg
L04AA24 abatacept, IV formulering	58,5 hætteglas á 250 mg
L04AB01 etanercept, SC formulering	78 forfyldte sprøjter eller penne á 50 mg
L04AB02 infliximab, IV formulering	44,340 hætteglas á 100 mg
L04AB04 adalimumab, SC formulering	39 forfyldte sprøjter eller penne á 40 mg
L04AB05 certolizumab, SC formulering	42 forfyldte sprøjter eller penne á 200 mg
L04AB06 golimumab, SC formulering	18 forfyldte sprøjter eller penne á 50 mg
L01XC02 rituximab, IV formulering	12 hætteglas á 500 mg
L04AC07 tocilizumab, SC formulering	78 forfyldte sprøjter á 162 mg
L04AC07 tocilizumab, IV formulering	28,821 hætteglas á 400 mg 57,642 hætteglas á 200 mg 144,104 hætteglas á 80 mg

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedrørende lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Beslutning om behandling med biologiske lægemidler træffes ved en ekspertvurdering (se nedenfor) af patientens diagnose, sygdomsstatus og behandlingserfaring. Biologisk behandling kan tilbydes såfremt følgende fire delkriterier alle er til stede:

1. Aktuel og vedvarende (> 3 måneder) høj sygdomsaktivitet dokumenteret ved mindst to på hinanden følgende konsultationer, eller behandlingsmål for remission / lav sygdomsaktivitet ikke er opnået ved højst 6 måneder, dokumenteret ved hyppige kontroller (hver 1 til 3 måneder).
2. Ekspertvurderet inflammatorisk aktiv og derved forventet reversibel sygdom.
3. Behandlingserfaring med kombinationsbehandling, primært fortrukne er triple sDMARD terapi (MTX og salazopyrin og hydroxychloroquin) i relevant dosering^{11,12}. Ved brug af MTX tages stilling til optimeret peroral eller subkutan administration op til 25 mg / uge, under hensyntagen til effekt og bivirkninger¹⁴⁻¹⁵.
4. Temporær behandling med glukokortikoid systemisk eller som intraartikulær injektion afprøvet.

Denne strategi er i overensstemmelse med såvel EULAR som nationale guidelines¹⁶⁻¹⁷.

Ovennævnte delkriterier kan fraviges i følgende situationer:

- a. Serielle røntgenoptagelser viser signifikant, aktuel og klinisk betydende progressiv, erosiv sygdom uanset DAS28crp værdi (delkriterium 1 fraviges, men ikke 2, 3 og 4). Det afgøres ved ekspertvurdering, om den observerede røntgenologiske progression er signifikant og klinisk betydende. Serielle røntgenoptagelser af hænder og fødder skal udføres ved ordination, og 1 år efter en påbegyndt ny behandling.

Serielle røntgenoptagelser som er udført med flere års mellemrum, og under forskellige behandlingsregimer, og som viser erosiv progression, kan ikke isoleret set begrunde biologisk behandling.

- b. Kontinuerlig (adskillige måneder) systemisk brug af glukokortikoid ækvipotent med $\geq 7,5$ mg prednisolon/døgn hos patient som opfylder delkriterium 2, 3 og 4, men ikke nødvendigvis delkriterium 1, og hvor biologisk behandling forventes at nedbringe/ophøre forbrug af glukokortikoid.

Behandlingsmål: Defineres ved stabil lav (low-DAS) eller ingen sygdomsaktivitet (remission) og tillige røntgenologisk non-progression. Behandlingsmålet kan desuden være at reducere et eventuelt længerevarende prednisolonbehov til $\leq 7,5$ mg/døgn, eller tilsvarende forbrug af andet glukokortikoid. Behandlingsmålet ekspertvurderes tillige.

Ekspertvurdering: En ekspertvurdering er obligatorisk ved biologiske behandlingsforløb og kan med fordel indgå ved non-biologisk behandling. En ekspert er i denne sammenhæng en speciallæge i reumatologi som praktiserer, og har stor erfaring med brug af biologiske lægemidler. En ekspertvurdering er tillige en conferenceaktivitet i et fagligt miljø med deltagelse af flere reumatologer, og hvor biologisk behandling er daglig rutine. Ekspertvurderingen tager udgangspunkt i den enkelte patients sygehistorie, prognostiske risikoprofil, behandlingserfaring, radiografiske data og aktuelle symptomer og tegn på sygdomsaktivitet, herunder DAS28crp.

Givet disse oplysninger ekspertvurderes det, om den pågældende patient er inflammatorisk

aktiv, og derved kan forventes at respondere på biologisk behandling, og om denne forventes tolereret. Ekspertvurdering skal foreligge ved ordination, dosisjustering, seponering og skift af biologisk behandling.

Screening og sikkerhed

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

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Vurdering af behandlingseffekt

Til vurdering af effekt anbefales primært brugt ændringer i DAS-score og opnåelse af LDAS eller DAS remission og radiologisk non-progression¹⁸.

Dokumentation af sygdomsstatus, behandling, effekt og eventuelle bivirkninger

Alle patientforløb rapporteres til den kliniske database DANBIO. Dokumentation sikres før behandling, ved behandlingsstart, og igen efter 12 til 16 uger med henblik på behandlings respons. Yderligere kontrol afhænger af graden af sygdomskontrol, dog som minimum årligt.

15 Kriterier for skift af behandling

Opnår patienten ved en given biologisk behandling ikke det definerede behandlingsmål inden fire måneder (lav sygdomsaktivitet og/eller reduktion i et eventuelt højt forbrug af glukokortikoid), kan patienten skifte til en ny biologisk behandling.

Fagudvalget forholder sig i øvrigt til den registrerede dosering.

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 produktresumeer: 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 flere publicerede studier, som har undersøgt nedtrapning og/eller seponering af biologisk behandling, primært TNF-hæmmere, hos RA patienter med mindst 6 måneders klinisk dokumenteret remission eller lav sygdomsaktivitet^{19,20,21}. Studierne som er af 6 til 18 måneders varighed påviser at mellem 20 og 50 % af patienterne får flare-up. Generelt medfører sygdomsaktivitetsstyret nedtrapning færre flares end abrupt seponering. Studierne er meget heterogene med hensyn til patientpopulationer, studiedesigns og type af TNF-hæmmere. Flere af studierne er ikke powered til at påvise forskelle i radiologisk progression. Et RCT, PRESERVE²⁴ påviste signifikant radiologisk progression efter seponering af etanercept og et open label non-randomiseret studie HONOR²⁵, påviste signifikant radiologisk progression hos patienter med flare efter seponering af humira. Der er ikke publiceret prædikative indikatorer for hvilke patienter, der med størst sandsynlighed kan dosisreduceres, men forekomst af anti-CCP er i enkelte studier vist at være en negativ prediktor (RETRO-studiet²⁶). Der er i øvrigt ikke studier som belyser eventuel risiko for udvikling af anti-stoffer eller udvikling/eller forværring af komorbiditet.

Fagudvalget kan på baggrund af den foreliggende evidens ikke komme med generelle anbefalinger.

Såfremt dosisreduktion foretages hos RA patienter skal de tilhøre gruppen af patienter med remission i mindst 6 måneder (uden anvendelse af glukokortikoid), dokumenteret ved flere kliniske kontroller. Ved dosisreduktion skal patienterne kontrolleres tæt og være velinformerede om risikoen for flare-up og symptomer samt handling herpå.

Abrupt seponering anbefales ikke.

17 Algoritme

KOMBINATIONSBEHANDLING (Lægemidlerne er angivet i ATC-nr. orden)

Bionave patienter, med Reumatoid arthritis, som tolererer kombinations behandling med sDMARD (P₁)		
Behandlingskaskade med angivelse af efterlevelseshøjde for 1. linje i %. De angivne estimater viser den forventede variation, som vil forekomme, afhængigt af den endelige rangordning.		
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.		
For patienter med særlige profiler henvises til afsnit 7: "Patientprofiler" (malignitet, graviditet, amning og infektionsrisiko).		
1. linje ≥80 % efterlevelse	<ul style="list-style-type: none"> • Abatacept (subkutan eller intravenøst regime) • Etanercept (subkutan) • Infliximab (6 mg/kg hver 8 uge intravenøst) • Adalimumab (subkutan) • Certolizumab (subkutan) • Golimumab (subkutan) • Tocilizumab (subkutan eller intravenøst regime) 	
	<table border="1"> <tr> <td> Ved subkutan regime som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris 1. linje, 1. valg: ≥80 % af populationen på subkutan formulering (I lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne) </td> <td> Ved IV regime som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris (1. valg + 2. valg ≥ 80%) 1. linje, 1. valg ≥50 % 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) </td> </tr> </table>	Ved subkutan regime som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris 1. linje, 1. valg: ≥80 % af populationen på subkutan formulering (I lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne)
Ved subkutan regime som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris 1. linje, 1. valg: ≥80 % 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 ≥ 80%) 1. linje, 1. valg ≥50 % 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)	

Behandlingskaskade ved skift af biologisk behandling i kombination med sDMARD, samt nye patienter i kombination med sDMARD, som ikke kan behandles efter 1. linje (P₂)	
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.	
2. linje og efterfølgende linjer uprioriteret, efter behandlingssvigt i 1. linje <ul style="list-style-type: none"> • Mindst 1 TNF hæmmer skal indgå som 1. eller 2. valg for den enkelte patient. • Hvis TNF hæmmer er seponeret pga. primær behandlingssvigt skiftes til biologisk lægemiddel med anden virkningsmekanisme. • Hvis TNF hæmmer er seponeret på grund af intolerans/toxicitet kan andre TNF hæmmere forsøges. • Ved behandlingssvigt af højst 2 TNF hæmmere skiftes til biologisk lægemiddel med anden virkningsmekanisme, uanset tale om sekundært svigt. • Ved tidligere behandlingssvigt gentages behandling med lægemidlet ikke. • Valg af lægemiddel tages på baggrund af faglige kriterier. I lægemiddelrekommandationen vurderes lægemidlerne i rækkefølge på baggrund af pris.	Abatacept (SC eller IV regime)
	Etanercept (SC)
	Infliximab (6mg/kg hver 8 uge)(IV)
	Adalimumab (SC)
	Certolizumab (SC)
	Golimumab (SC)
	Rituximab (IV)
	Tocilizumab (SC eller IV regime)

MONOTERAPI (Lægemidlerne er angivet i ATC-nr. orden)

<p>Behandlingskaskade for nye patienter i monoterapi (P₃) (Patienter som <u>ikke</u> tolererer kombinationsbehandling med sDMARD)</p> <p>Angivelse af behandlingsmål for 1. linje i %</p> <p>Ved valg af lægemiddel kan der tages hensyn til de tilstedeværende ressourcer, herunder fysiske rammer, i den behandelende afdeling, samt om der er individuelle forhold som gør det nødvendigt at fravige rekommandationen for at opnå det forventede behandlingsresultat.</p>		
<p>1. linje ≥80 % efterlevelse</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept (subkutan) Til kvindelige patienter med RA med behov for biologisk lægemiddel under graviditet. • Tocilizumab (subkutan eller intravenøst regime) Anvendes sædvanligvis ikke til patienter med leversygdom. 	
	<table border="1"> <tr> <td> <p>Ved subkutan regime som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris</p> <p>1. linje, 1. valg: ≥80 % af populationen på subkutan formulering</p> <p>(I lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne)</p> </td> <td> <p>Ved IV regime som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris (1.valg + 2. valg ≥ 80%)</p> <p>1. linje, 1. valg ≥50 % af populationen på IV formulering</p> <p>1. linje, 2. valg: <30 % af populationen på subkutan formulering</p> <p>(I lægemiddelrekommandationen anføres ét IV lægemiddel og ét subkutan lægemiddel)</p> </td> </tr> </table>	<p>Ved subkutan regime som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris</p> <p>1. linje, 1. valg: ≥80 % af populationen på subkutan formulering</p> <p>(I lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne)</p>
<p>Ved subkutan regime som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris</p> <p>1. 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 ≥ 80%)</p> <p>1. linje, 1. valg ≥50 % af populationen på IV formulering</p> <p>1. linje, 2. valg: <30 % af populationen på subkutan formulering</p> <p>(I lægemiddelrekommandationen anføres ét IV lægemiddel og ét subkutan lægemiddel)</p>	

<p>Behandlingskaskade ved skift af biologisk behandling i monoterapi (P₄) samt nye patienter som <u>ikke</u> tolererer sDMARD og som ikke kan behandles efter 1. linje</p> <p>Ved valg af lægemiddel kan der tages hensyn til de tilstedeværende ressourcer, herunder fysiske rammer, i den behandelende afdeling, samt om der er individuelle forhold som gør det nødvendigt at fravige rekommandationen for at opnå det forventede behandlingsresultat.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Ved tidligere behandlingssvigt gentages behandling med lægemidlet ikke. • Valg af lægemiddel tages på baggrund af faglige kriterier. <p>I lægemiddelrekommandationen vurderes lægemidlerne i rækkefølge på baggrund af den opnåede lægemiddelpris.</p>	<p>2. linje, uprioriteret, efter behandlingssvigt i 1. linje</p>	<ul style="list-style-type: none"> • etanercept (SC) • tocilizumab (SC/IV)
	<p>3. og 4. linje, uprioriteret, efter behandlingssvigt i 1 og 2. linje</p>	<ul style="list-style-type: none"> • certolizumab (SC) • adalimumab (IV)

For alle populationer gælder følgende undtagelse for valg af IV biologisk lægemiddel

Afdelinger som ikke råder over de ressourcer som indgår i behandling af patienter med intravenøst administreret lægemiddel, kan gå videre til næstfølgende linje med subkutan administration.

Efterlevelsesmål

Der vil årligt kunne blive foretaget udtræk fra DANBIO vedrørende anvendelsen af biologisk lægemiddel på de reumatologiske afdelinger i Danmark fordelt på de enkelte lægemidler. Dette gælder både det prævalente forbrug og ordination af 1. linje biologisk behandling.

Det forventede samlede nationale efterlevelsesmål for 1. linje lægemiddel er på 80 % af patienterne for nye patienter.

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Lægemiddelforbruget monitoreres kvartalsvis gennem Amgros analyseafdeling. Analyserne har den begrænsning at kun ved introduktion af nye lægemiddelnavne, vil det være muligt at få en rapport som kan anvendes operativt.

DANBIO har udviklet en facilitet, hvor den enkelte afdeling selv kan skabe overblik over efterlevelse af RADS' behandlingsvejledninger.

DANBIO udformer desuden årligt rapporter, hvor den samlede efterlevelse for Danmark som helhed fremgår.

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 revurdering opdatering indenfor 3-6 måneder efter godkendelsen.

20 Referencer

1. Sorensen K. Rheumatoid Arthritis in Denmark. Two Population Studies. Dan Med Bull 1973;20(3):86-93
2. Pedersen JK, Kjaer NK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Rheumatol Int 2009 Feb;29(4):411-5. doi: 10.1007/s00296-008-0713-6. Epub 2008 Oct 14. Incidence of rheumatoid arthritis from 1995 to 2001: impact of ascertainment from multiple sources.
3. Danbio Årsrapport for 2015: <https://danbio-online.dk/formidling>
4. Hetland MH, Christensen IJ, Tarp U. et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with Rheumatoid Arthritis treated with Adalimumab, Etanercept, or Infliximab. ArthritisRheum 2010; 62: 22-32
5. Jørgensen TS1 et al. Rheumatology (Oxford) 2015 Dec;54(12):2156-65. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: a cohort study of patients registered in the Danish biologics registry.
6. The GRADE Working Group: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>
7. Tarp S et al. "Defining the optimal biological monotherapy in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. Accepted an in press. Seminars in Arthritis and Rheumatism
8. Klareskog L et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. Lancet 2004 Feb 28;363(9410):675-81.
9. Jiang Y et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. Arthritis Rheum. 2000 May;43(5):1001-9.
10. Tarp S et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis Rheumatology Oxford. Accepted an in press
11. Graudal N et al Combination Therapy with and without tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: A metaanalysis of randomized trials. Arthr Care Res; 2015; 67 (11):1487-1495
12. Hazlewood GS et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. BMJ 2016 Apr 21;353:i1777

13. Skorpén CG, Hoeltzenbein M, Tincani A et al. The Eular points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:795-810
14. Schiff MH et al. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014 Aug;73(8):1549-51
15. Bianchi G et al. Methotrexate and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence Regarding Subcutaneous Versus Oral Routes of Administration. *Adv Ther.* 2016 Mar;33(3):369-78
16. Dansk Reumatologisk Selskabs Kliniske Retningslinje for Diagnostik, Behandling og Monitorering af Reumatoid Arthritis: http://www.danskreumatologiskelskab.dk/images/rokquickcart/pdf_files/Rheumatoid_Arthritis_Kliniske_Vejledning/drs_kliniske_retningslinje_for_ra.pdf
17. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. Eular recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2013;0:1-18
18. J. Fransen, P.L.C.M. van Riel. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39):S93-S99.
19. Kuijper TM et al. Flare rate in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity and remission when tapering or stopping synthetic or biologics DMARD: A systematic review. *Journal Rheumatol* 2015; 42:11
20. Schett G et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis* 2016; 01-10
21. Fautrel B, Pham T, Alfaïate T et al. Step down strategy of spacing TNF blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS). *Ann Rheum Dis* 2016;75:59-6721
22. Fælles erklæring, Borgernes Sundhedsvæsen- vores sundhedsvæsen. April 2015. Link: <http://regioner.dk/media/1268/faelles-erklaering-bs.pdf>
23. Huynh TK, Ostergaard A, Egsmose C, Madsen OR. Patient Preference and Adherence 2014:8 93-99. Kan downloadet 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.
24. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:918-29.
25. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:389-95.
26. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping anti-rheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:45-51.

21 Bilagsoversigt

1. GRADE metode og materialer
2. GRADE Forest Plots RA
3. GRADE Evidens profil RA
4. Litteratursøgning
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, Klinikchef, ledende overlæge, dr.med., Region Hovedstaden</p> <p>Birgitte Brock, Overlæge, lektor, ph.d., sektionsleder. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Camilla Munk Mikkelsen, Farmaceutisk sekretær, cand.pharm. Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Dorte Vendelbo Jensen, Overlæge DANBIO</p> <p>Lene Mandrup Thomsen, Fysioterapeut, Master i Rehabilitering. Gigtforeningen</p> <p>Troels Herlin, Overlæge, professor, dr.med. Inviteret af formanden</p> <p>Robin Christensen, Cand. scient. Ph.d., Lektor i medicinsk statistik, seniorstatistiker. Inviteret af formanden</p> <p>Lone Skov, Professor, overlæge, dr. med ph.d., Hud- og allergi afdelingen, Gentofte Hospital. Inviteret af formanden</p>
Faglig ansvarlig arbejdsgruppe	<p>Tove Lorenzen Hanne Merete Lindegaard Jesper Nørregaard</p>

23 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	2012.05	1. vurdering
2.0	2014.02	2. vurdering Nøje gennemgang af SAE for specielt certolizumab og tocilizumab. Behandlingskaskaden er opdelt i "Kombinationsbehandling" og "Monoterapi". Golimumab indgår som 2. linje i kombinationsbehandling.
2.1	2014.05	Doseringstabel side 8: Abatacept kan nu anvendes som IV, subkutan med IV induktion og subkutan u. IV induktion. Tocilizumab kan nu anvendes som IV og som subkutan. Behandlingskaskaderne for kombinationsterapi og monoterapi side 10 og 11 er for abatacept anført: " Til patienter hvor induktionsbehandling er uhensigtsmæssigt kan denne undværes". Tocilizumab er for monoterapi præciseret anvendelse som 1. valg i 2. linje.
3.0	2016.12	3. vurdering
3.1	2017.01	Ændret dato
3.2	2017.02	Bilag tilføjet

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Litteraturudvælgelse ekstraktion af data, og evidenssynthese

Litteraturudvælgelse og ekstraktion af data

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

I kommissorierne for de tre RADS fagudvalg for biologisk behandling (eng. *Intervention*) af hhv. dermatologiske, gastroenterologiske og reumatologiske lidelser er angivet, at behandlingsvejledningerne skal indeholde kriterier for initiering og seponering af biologisk behandling. Udover en systematisk oversigt (eng. *Systematic review*) af alle de publicerede artikler der kunne benyttes til at underbygge de givne spørgsmål, blev de respektive partnere fra industrien spurgt om at gøre opmærksom på undersøgelser af netop deres produkt og evt. indlevere data; data skulle være at betragte som *peer reviewed*, således at lødigheden var blevet vurderet efter gældende videnskabelige retningslinjer.

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

Datasyntese

For at skabe et generaliseret billede af effekt og bivirkning, for hvert af de eksisterende biologiske lægemidler, blev der foretaget metaanalyse eller tilsvarende transparent præsenteringsform for samtlige studier der kunne besvare et specifikt PICO spørgsmål. De effektmål der blev inkluderet var - bortset fra røntgenændringer ved reumatoid artrit - 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

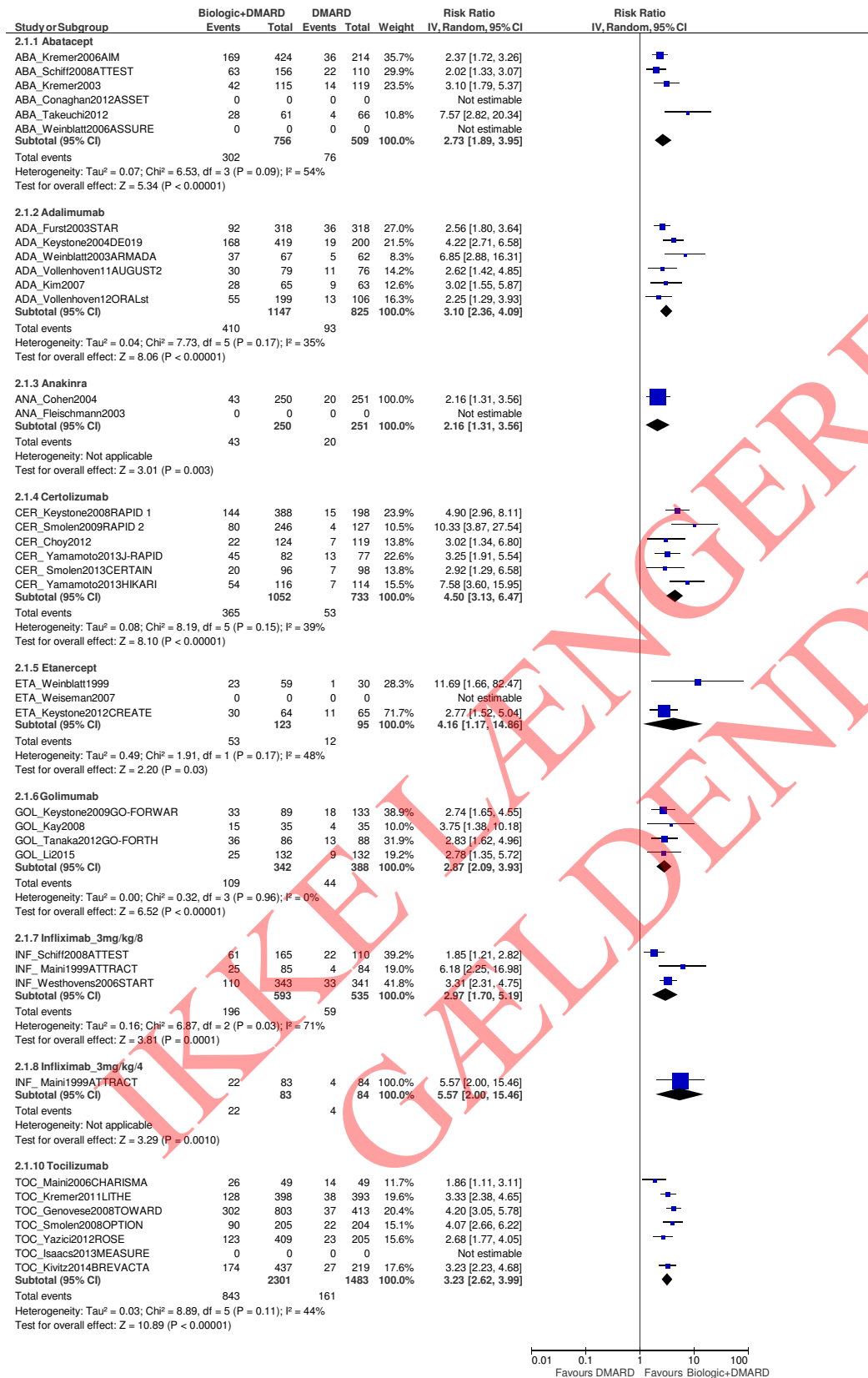
statistiske konventioner gælder, at hvis 95% sikkerhedsgrænserne ikke overlapper "nul-linjen", er det pågældende datapunkt at betragte som statistisk signifikant forskelligt fra kontrolgruppen ($P < 0,05$).

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.

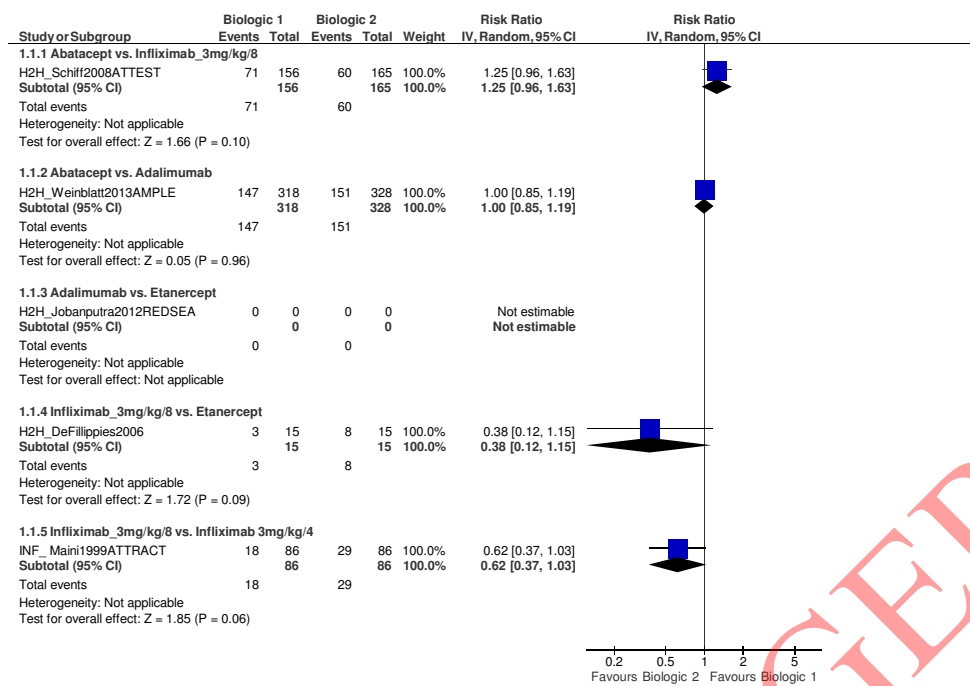
En anden måde at benytte *Risk Difference* på vil være at udregne 'Number Needed to Treat' (NNT), hvilket er et indeks for hvor mange der skal sættes i behandling med det biologiske lægemiddel, før én patient får en klinisk gevinst af interventionen; i det nævnte eksempel ville en NNT være 4 patienter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

Det sidste der uddrages 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 egnede til at blive slået sammen. I det tilfælde at inkonsistensen var høj, vurderede fagudvalget hvorvidt inkonsistensen ville gøre konklusionen problematisk - forårsaget af enkelte studier med et særpræget resultat. For at implementere dette forhold var metaanalysen baseret på den mest almindelige metode: Overordnet vurderes det at studierne og præparaterne der indgår, er "forskellige", hvorfor det antages at de enkelte studier repræsenterer noget unikt. Metaanalyserne er baseret på en analyse model kaldet 'random effects model'.

Figur 1a. ACR50%respons. Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] [6md]



Figur 1b: ACR50% respons Biologisk+DMARD vs. Biologic+DMARD [DMARD failure][12md]



IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Figur 2a: Total Sharp Score Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] [12 md]

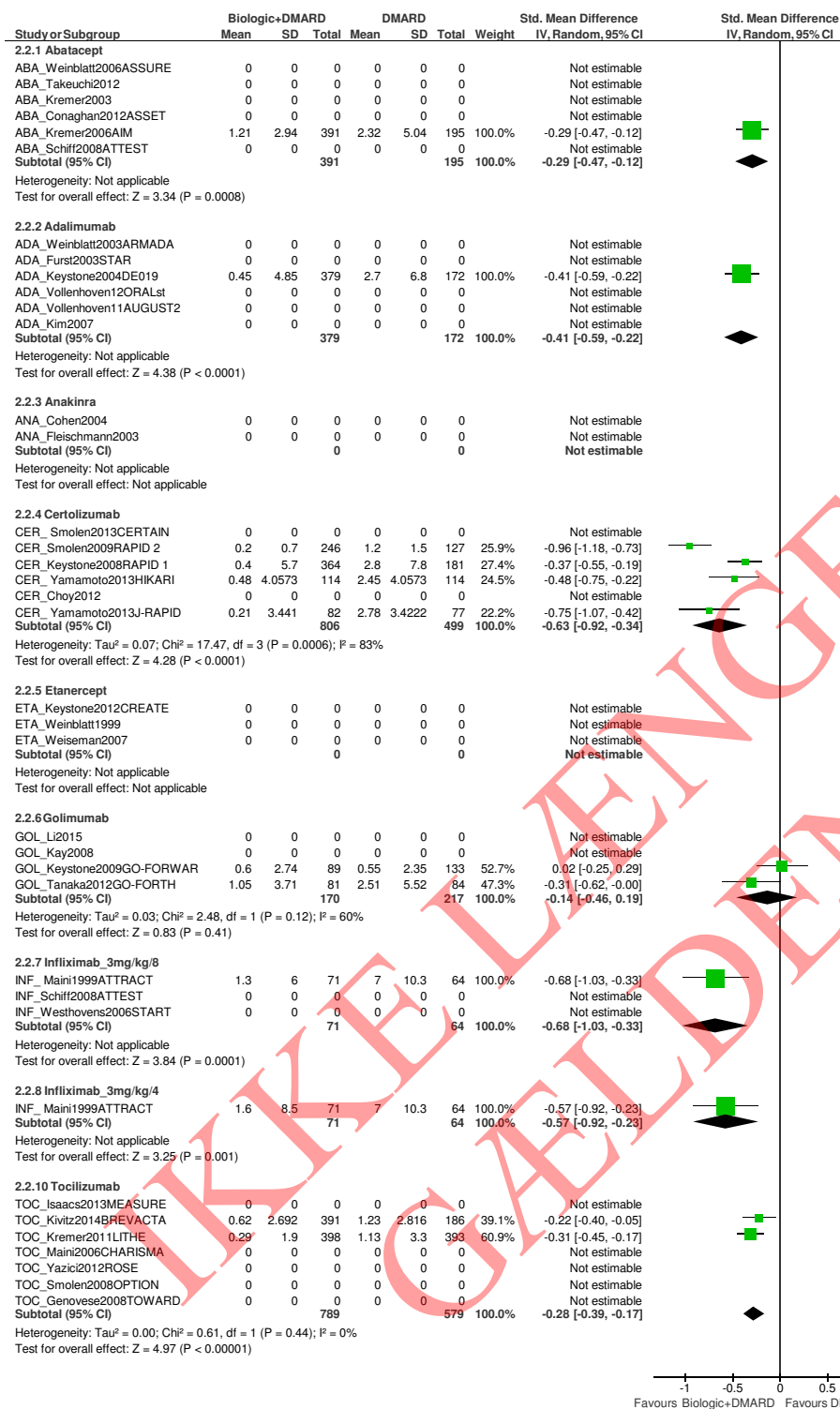
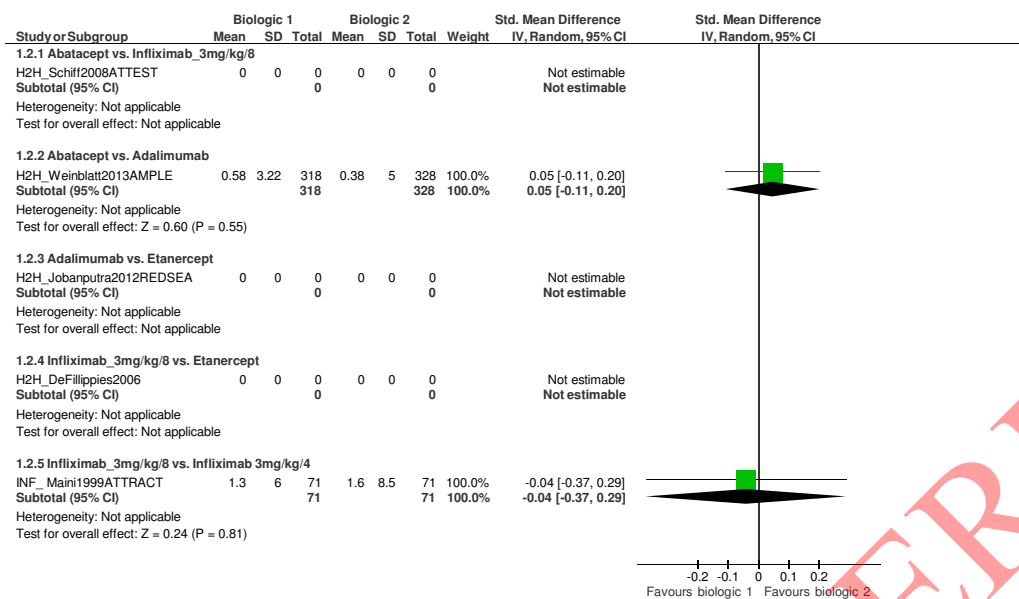
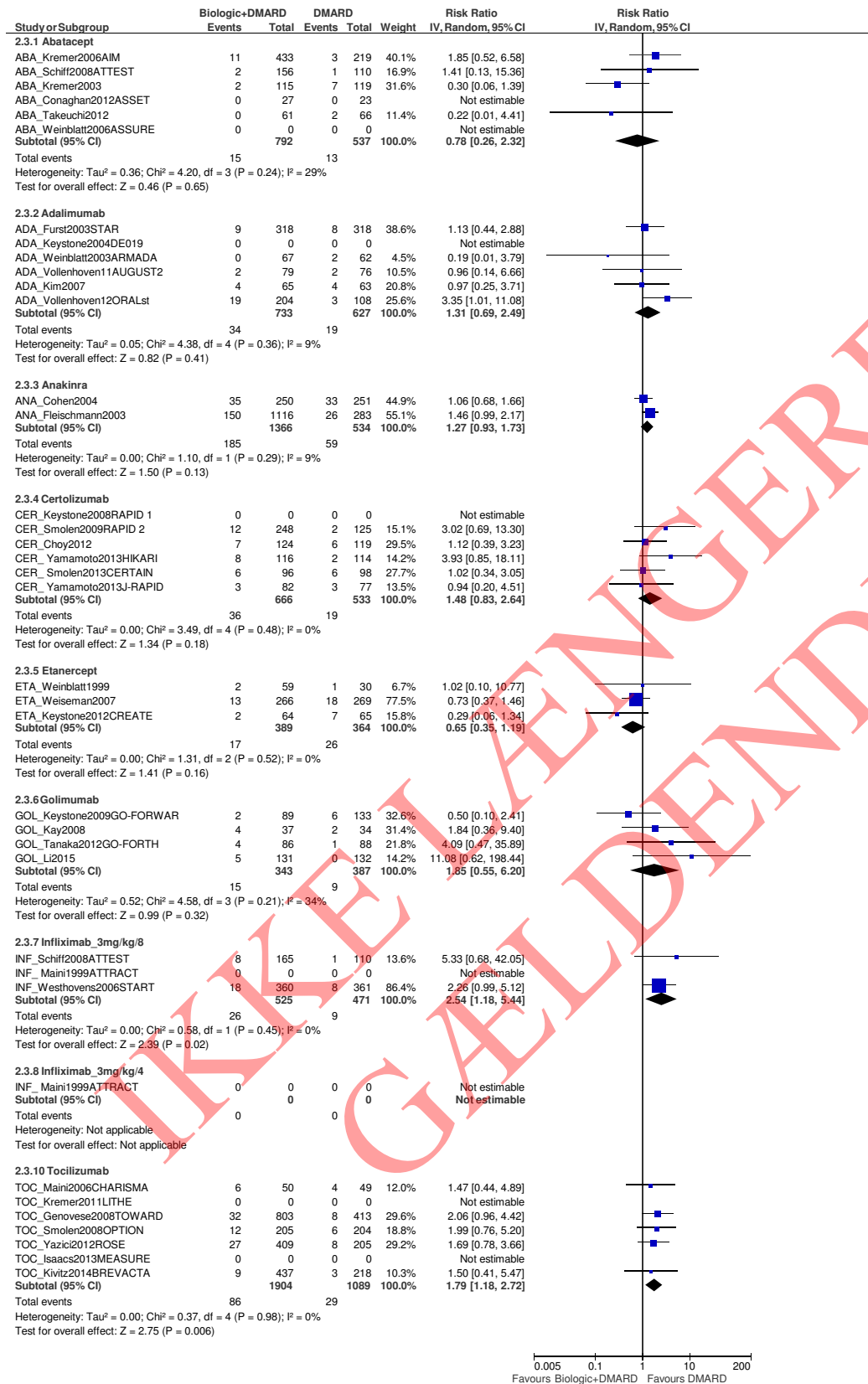


Figure 2b: Total Sharp Score Biologisk+DMARD vs. Biologic+DMARD [DMARD failure] [12md]

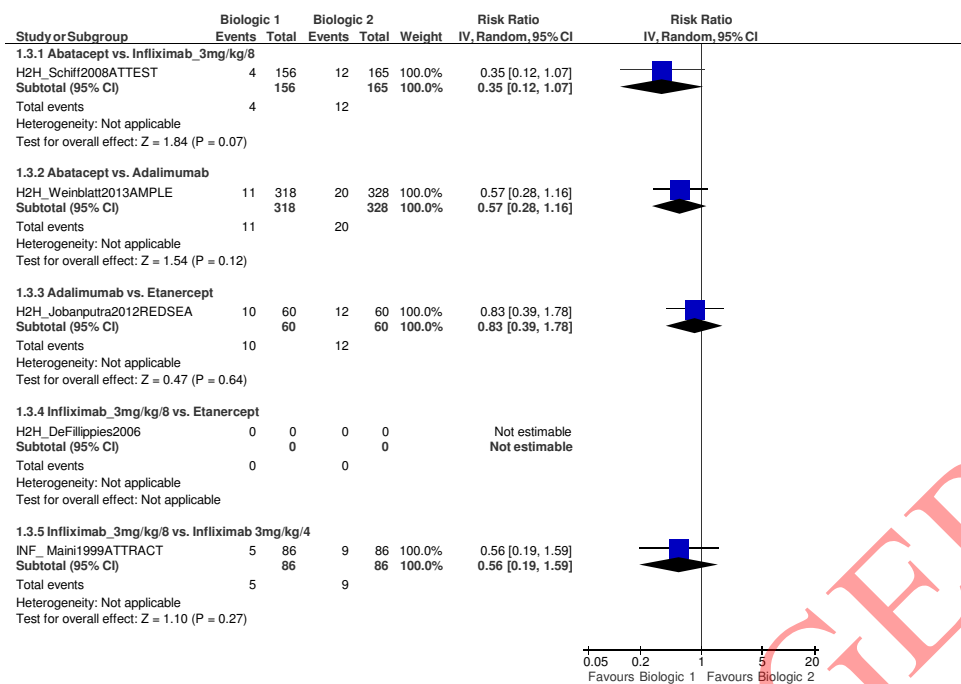


IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Figur 3a: Frafald pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] [6md]

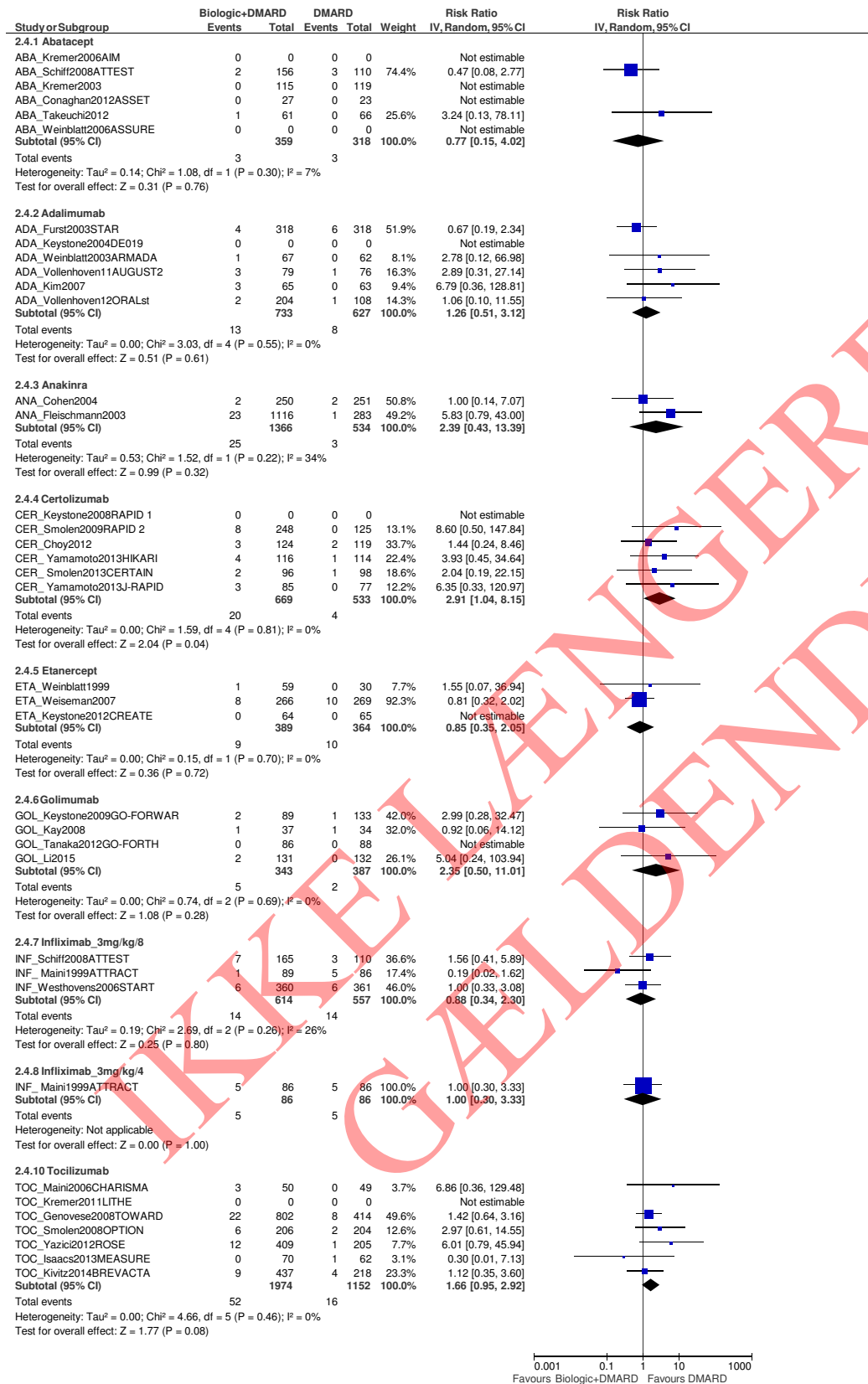


Figur 3b. Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. Biologisk+DMARD [DMARD failure][12 md]

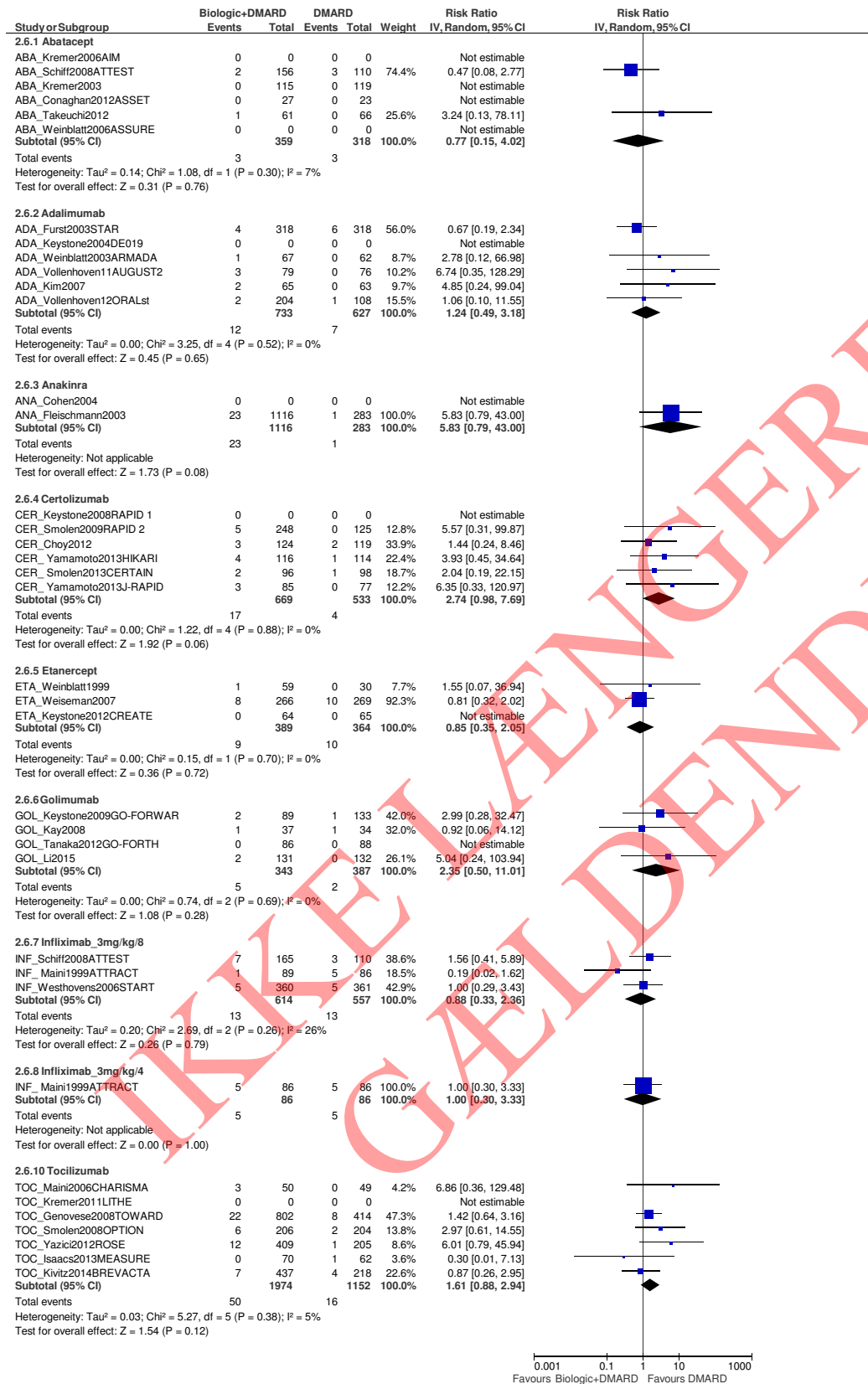


IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

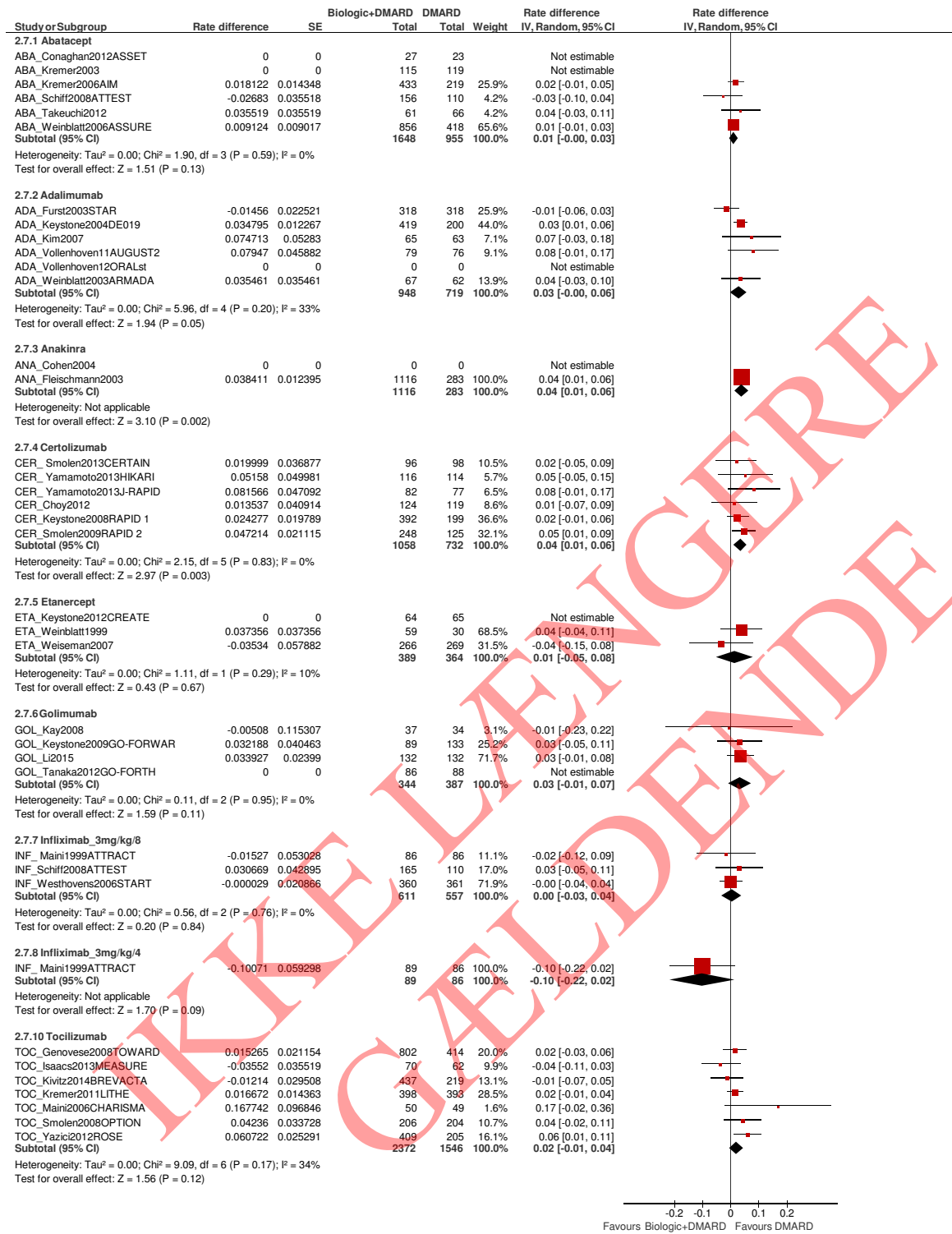
Figur 4a: Alvorlige infektioner Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure][6md]



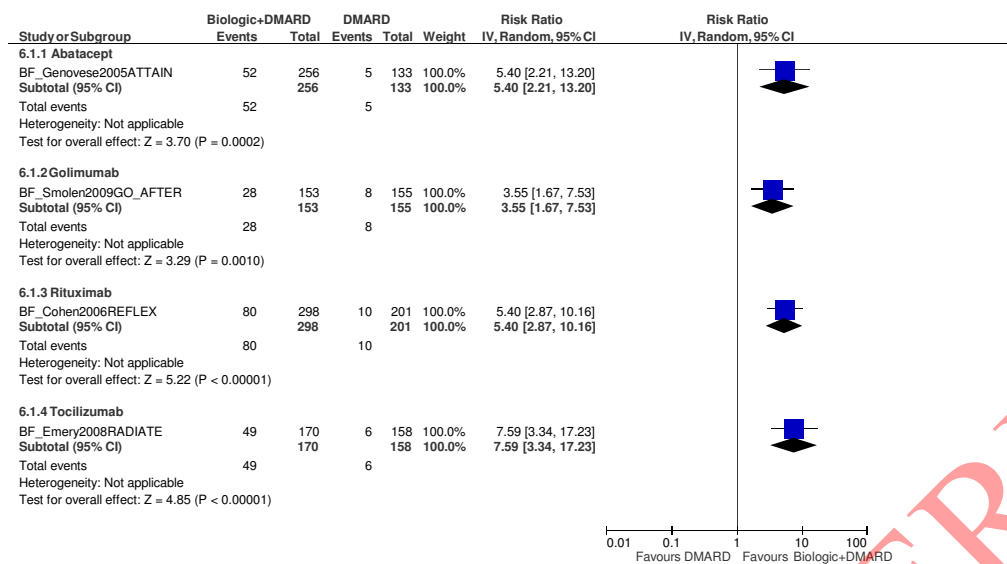
Figur 4b: Alvorlige infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure][6md]



Figur 4c: Alvorlige infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure]

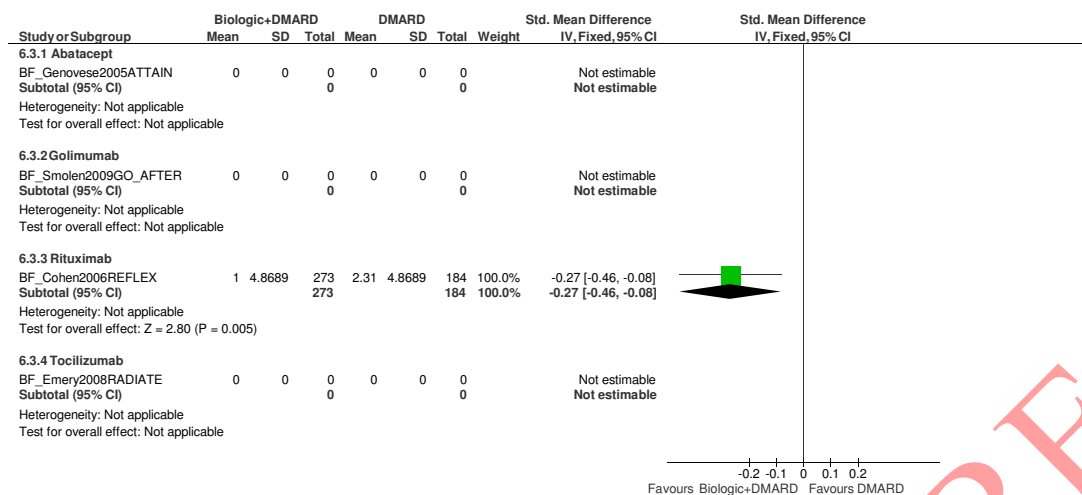


Figur 5: ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] [6 md]



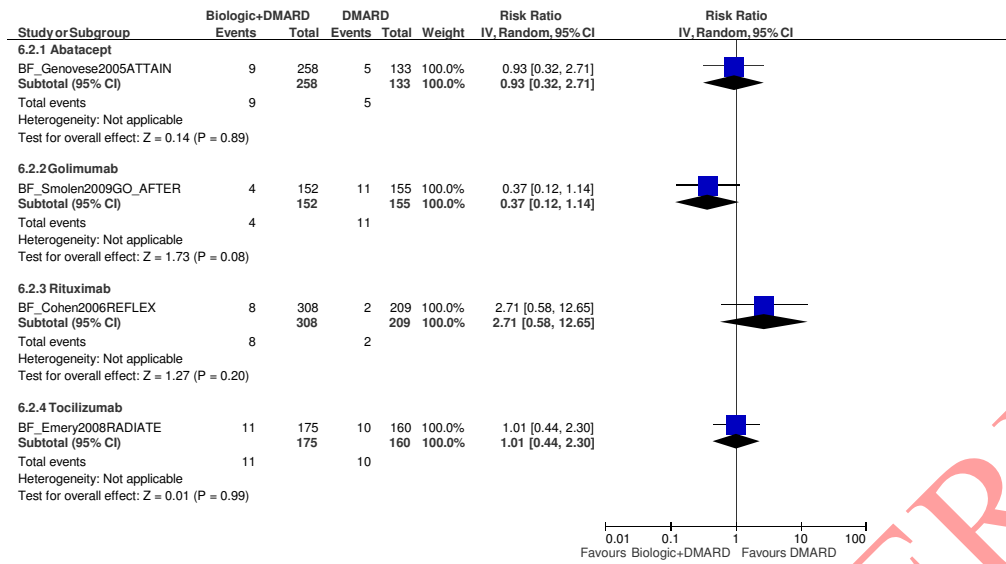
IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

Figur 6: Total Sharp Score Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] 2016 [12 md]



IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Figur 7: Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] 2016 [6 md]



IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

Tabel 1a: Biologic+DMARD compared to DMARD [DMARD failure] for Rheumatoid Arthritis

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Abatacept												
6	randomised trials	not serious	not serious ¹	not serious	not serious	none	302/756 (39.9%)	76/509 (14.9%)	RR 2.73 (1.89 to 3.95)	258 more per 1.000 (from 133 more to 440 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Adalimumab												
6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	410/1147 (35.7%)	93/825 (11.3%)	RR 3.10 (2.36 to 4.09)	237 more per 1.000 (from 153 more to 348 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Anakinra												
2	randomised trials	serious ²	not serious	not serious	not serious	none	43/250 (17.2%)	20/251 (8.0%)	RR 2.16 (1.31 to 3.56)	92 more per 1.000 (from 25 more to 204 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Certolizumab												
6	randomised trials	serious ³	not serious	not serious	not serious	none	365/1052 (34.7%)	53/733 (7.2%)	RR 4.50 (3.13 to 6.47)	253 more per 1.000 (from 154 more to 396 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Etanercept												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁴	none	53/123 (43.1%)	12/95 (12.6%)	RR 4.16 (1.17 to 14.86)	399 more per 1.000 (from 21 more to 1.000 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Golimumab												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	109/342 (31.9%)	44/388 (11.3%)	RR 2.87 (2.09 to 3.93)	212 more per 1.000 (from 124 more to 332 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Infliximab_3mg/kg/8												

3	randomised trials	not serious	serious ⁵	not serious	not serious	none	196/593 (33.1%)	59/535 (11.0%)	RR 2.97 (1.70 to 5.19)	217 more per 1.000 (from 77 more to 462 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Infliximab_3mg/kg/4												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁴	none	22/83 (26.5%)	4/84 (4.8%)	RR 5.57 (2.00 to 15.46)	218 more per 1.000 (from 48 more to 689 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Tocilizumab												
7	randomised trials	serious ³	not serious	not serious	not serious	none	843/2301 (36.6%)	161/1483 (10.9%)	RR 3.23 (2.62 to 3.99)	242 more per 1.000 (from 176 more to 325 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Frafald pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Abatacept												
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	15/792 (1.9%)	13/537 (2.4%)	RR 0.78 (0.26 to 2.32)	5 fewer per 1.000 (from 18 fewer to 32 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Frafald pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Adalimumab												
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	34/733 (4.6%)	19/627 (3.0%)	RR 1.31 (0.69 to 2.49)	9 more per 1.000 (from 9 fewer to 45 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Frafald pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Anakinra												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	185/1366 (13.5%)	59/534 (11.0%)	RR 1.27 (0.93 to 1.73)	30 more per 1.000 (from 8 fewer to 81 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Frafald pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Certolizumab												
5	randomised trials	serious ³	not serious	not serious	serious ⁶	none	36/666 (5.4%)	19/533 (3.6%)	RR 1.48 (0.83 to 2.64)	17 more per 1.000 (from 6 fewer to 58 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Frafald pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Etanercept												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	17/389 (4.4%)	26/364 (7.1%)	RR 0.65 (0.35 to 1.19)	25 fewer per 1.000 (from 14 more to 46 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Frafald pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Golimumab												

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	15/343 (4.4%)	9/387 (2.3%)	RR 1.85 (0.55 to 6.20)	20 more per 1.000 (from 10 fewer to 121 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Frafald pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Infliximab_3mg/kg/8												
3	randomised trials	not serious	not serious	serious ⁷	not serious	none	26/525 (5.0%)	9/471 (1.9%)	RR 2.54 (1.18 to 5.44)	29 more per 1.000 (from 3 more to 85 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Frafald pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Infliximab_3mg/kg/4 - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	see comment	-	IMPORTANT
Frafald pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Tocilizumab												
6	randomised trials	serious ³	not serious	not serious	not serious	none	86/1904 (4.5%)	29/1089 (2.7%)	RR 1.79 (1.18 to 2.72)	21 more per 1.000 (from 5 more to 46 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Alvorlige Infektioner Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Abatacept												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	3/359 (0.8%)	3/318 (0.9%)	RR 0.77 (0.15 to 4.02)	2 fewer per 1.000 (from 8 fewer to 28 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Adalimumab												
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	13/733 (1.8%)	8/627 (1.3%)	RR 1.26 (0.51 to 3.12)	3 more per 1.000 (from 6 fewer to 27 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Anakinra												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	25/1366 (1.8%)	3/534 (0.6%)	RR 2.39 (0.43 to 13.39)	8 more per 1.000 (from 3 fewer to 70 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Certolizumab												
5	randomised trials	serious ³	not serious	not serious	not serious	none	20/669 (3.0%)	4/533 (0.8%)	RR 2.91 (1.04 to 8.15)	14 more per 1.000 (from 0 fewer to 54 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Etanercept												

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	9/389 (2.3%)	10/364 (2.7%)	RR 0.85 (0.35 to 2.05)	4 fewer per 1.000 (from 18 fewer to 29 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Golimumab												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	5/343 (1.5%)	2/387 (0.5%)	RR 2.35 (0.50 to 11.01)	7 more per 1.000 (from 3 fewer to 52 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Infliximab_3mg/kg/8												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	14/614 (2.3%)	14/557 (2.5%)	RR 0.88 (0.34 to 2.30)	3 fewer per 1.000 (from 17 fewer to 33 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Infliximab_3mg/kg/4												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	5/86 (5.8%)	5/86 (5.8%)	RR 1.00 (0.30 to 3.33)	0 fewer per 1.000 (from 41 fewer to 135 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Tocilizumab												
6	randomised trials	serious ³	not serious	not serious	serious ⁶	none	52/1974 (2.6%)	16/1152 (1.4%)	RR 1.66 (0.95 to 2.92)	9 more per 1.000 (from 1 fewer to 27 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Abatacept												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	3/359 (0.8%)	3/318 (0.9%)	RR 0.77 (0.15 to 4.02)	2 fewer per 1.000 (from 8 fewer to 28 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Adalimumab												
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	12/733 (1.6%)	7/627 (1.1%)	RR 1.24 (0.49 to 3.18)	3 more per 1.000 (from 6 fewer to 24 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Anakinra												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{4,6}	none	23/1116 (2.1%)	1/283 (0.4%)	RR 5.83 (0.79 to 43.00)	17 more per 1.000 (from 1 fewer to 148 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Certolizumab												

5	randomised trials	serious ³	not serious	not serious	serious ⁶	none	17/669 (2.5%)	4/533 (0.8%)	RR 2.74 (0.98 to 7.69)	13 more per 1.000 (from 0 fewer to 50 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Etanercept												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	9/389 (2.3%)	10/364 (2.7%)	RR 0.85 (0.35 to 2.05)	4 fewer per 1.000 (from 18 fewer to 29 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Golimumab												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	5/343 (1.5%)	2/387 (0.5%)	RR 2.35 (0.50 to 11.01)	7 more per 1.000 (from 3 fewer to 52 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Infliximab_3mg/kg/8												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious ⁷	serious ⁶	none	13/614 (2.1%)	13/557 (2.3%)	RR 0.88 (0.33 to 2.36)	3 fewer per 1.000 (from 16 fewer to 32 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Infliximab_3mg/kg/4												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{4,6}	none	5/86 (5.8%)	5/86 (5.8%)	RR 1.00 (0.30 to 3.33)	0 fewer per 1.000 (from 41 fewer to 135 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016[6md] - Tocilizumab												
7	randomised trials	serious ³	not serious	not serious	serious ⁶	none	50/1974 (2.5%)	16/1152 (1.4%)	RR 1.61 (0.88 to 2.94)	8 more per 1.000 (from 2 fewer to 27 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016 - Abatacept (follow up: range 6 months to 12 months; assessed with: serious infections (%TB) per 1000 person years)												
6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	-1648	-955	not estimable	11 more per 1.000 (from 3 fewer to 25 more) 12	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016 - Adalimumab (follow up: range 6 months to 12 months; assessed with: serious infections (%TB) per 1000 person years)												
6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	-948	-719	not estimable	29 more per 1.000 (from 0 fewer to 58 more) 12	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016 - Anakinra (follow up: range 6 months to 12 months; assessed with: serious infections (%TB) per 1000 person years)												

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	-/1116	-/283	not estimable	36 more per 1.000 (from 12 more to 59 more) 12	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016 - Certolizumab (follow up: range 6 months to 12 months; assessed with: serious infections (%TB) per 1000 person years)												
6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	-/1058	-/732	not estimable	36 more per 1.000 (from 12 more to 59 more) 12	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016 - Etanercept (follow up: range 6 months to 12 months; assessed with: serious infections (%TB) per 1000 person years)												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	-/389	-/364	not estimable	15 more per 1.000 (from 52 fewer to 81 more) 12	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016 - Golimumab (follow up: range 6 months to 12 months; assessed with: serious infections (%TB) per 1000 person years)												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	-/344	-/387	not estimable	32 more per 1.000 (from 8 fewer to 72 more) 12	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016 - Infliximab_3mg/kg/8 (follow up: range 6 months to 12 months; assessed with: serious infections (%TB) per 1000 person years)												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	-/611	-/557	not estimable	4 more per 1.000 (from 31 fewer to 38 more) 12	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016 - Infliximab_3mg/kg/4 (follow up: range 6 months to 12 months; assessed with: serious infections (%TB) per 1000 person years)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{4,6}	none	-/89	-/86	not estimable	101 fewer per 1.000 (from 217 fewer to 16 more) 12	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Alvorlige Infektioner (%TB) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] 2016 - Tocilizumab (follow up: range 6 months to 12 months; assessed with: serious infections (%TB) per 1000 person years)												
7	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁶	none	-/2372	-/1546	not estimable	20 more per 1.000 (from 5 fewer to 45 more) 12	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Total Sharp Score Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] [12 md] - Abatacept												

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	391	-	-	SMD 0.29 fewer (0.47 fewer to 0.12 fewer)	++++ HIGH	IMPORTANT
Total Sharp Score Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] [12 md] - Adalimumab												
6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	379	-	-	SMD 0.41 fewer (0.59 fewer to 0.22 fewer)	++++ HIGH	IMPORTANT
Total Sharp Score Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] [12 md] - Anakinra - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	see comment	-	IMPORTANT
Total Sharp Score Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] [12 md] - Certolizumab												
6	randomised trials	not serious	serious ⁹	not serious	not serious	none	806	-	-	SMD 0.63 fewer (0.92 fewer to 0.34 fewer)	+++ MODERATE	IMPORTANT
Total Sharp Score Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] [12 md] - Etanercept - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	see comment	-	IMPORTANT
Total Sharp Score Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] [12 md] - Golimumab												
4	randomised trials	not serious	not serious	serious ¹⁰	serious ¹¹	none	170	-	-	SMD 0.14 fewer (0.46 fewer to 0.19 more)	+++ LOW	IMPORTANT
Total Sharp Score Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] [12 md] - Infliximab_3mg/kg/8												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	71	-	-	SMD 0.68 fewer (1.03 fewer to 0.33 fewer)	++++ HIGH	IMPORTANT
Total Sharp Score Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] [12 md] - Infliximab_3mg/kg/4												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	71	-	-	SMD 0.57 fewer (0.92 fewer to 0.23 fewer)	++++ HIGH	IMPORTANT
Total Sharp Score Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] [12 md] - Tocilizumab												

7	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	789	-	-	SMD 0.28 fewer (0.39 fewer to 0.17 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	---	---	---	--------------	-----------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

1. I²=54 - Takeuchi high effect.
2. Selective outcome reporting
3. High withdrawal in DMARD group due to early rescue at week 12
4. wide CI
5. I²=71% . ATTEST low effect
6. Upper CI limit include potential important harm
7. START include Patients With Rheumatoid Arthritis and Various Comorbidities
8. unknown effect
9. I²=84%
10. low radiographic progression at baseline
11. CI include no effect
12. rate difference per 1000 person years

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Table 1b: Biologic+DMARD compared to Biologic+DMARD [DMARD failure] for Rheumatoid Arthritis.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	Biologic+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. Biologic +DMARD [DMARD failure] 2016 [12md] - Abatacept vs. Infliximab_3mg/kg/8												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	71/156 (45.5%)	60/165 (36.4%)	RR 1.25 (0.96 to 1.63)	91 more per 1.000 (from 15 fewer to 229 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. Biologic +DMARD [DMARD failure] 2016 [12md] - Abatacept vs. Adalimumab												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	147/318 (46.2%)	151/328 (46.0%)	RR 1.00 (0.85 to 1.19)	0 fewer per 1.000 (from 69 fewer to 87 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. Biologic +DMARD [DMARD failure] 2016 [12md] - Adalimumab vs. Etanercept - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	see comment	-	IMPORTANT
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. Biologic +DMARD [DMARD failure] 2016 [12md] - Infliximab_3mg/kg/8 vs. Infliximab 3mg/kg/4												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	18/86 (20.9%)	29/86 (33.7%)	RR 0.62 (0.37 to 1.03)	128 fewer per 1.000 (from 10 more to 212 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. Biologic +DMARD [DMARD failure] 2016 [12md] - Infliximab_3mg/kg/8 vs. Etanercept												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{1,2}	none	3/15 (20.0%)	8/15 (53.3%)	RR 0.38 (0.12 to 1.15)	331 fewer per 1.000 (from 80 more to 469 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. Biologisk+DMARD [DMARD failure] 2016 [12 md] - Abatacept vs. Infliximab_3mg/kg/8												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	4/156 (2.6%)	12/165 (7.3%)	RR 0.35 (0.12 to 1.07)	47 fewer per 1.000 (from 5 more to 64 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. Biologisk+DMARD [DMARD failure] 2016 [12 md] - Abatacept vs. Adalimumab												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	11/318 (3.5%)	20/328 (6.1%)	RR 0.57 (0.28 to 1.16)	26 fewer per 1.000 (from 10 more to 44 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT

Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. Biologisk+DMARD [DMARD failure] 2016 [12 md] - Adalimumab vs. Etanercept												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	10/60 (16.7%)	12/60 (20.0%)	RR 0.83 (0.39 to 1.78)	34 fewer per 1.000 (from 122 fewer to 156 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. Biologisk+DMARD [DMARD failure] 2016 [12 md] - Infliximab_3mg/kg/8 vs. Etanercept												
1							0/0	0/0	not estimable		-	IMPORTANT
Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. Biologisk+DMARD [DMARD failure] 2016 [12 md] - Infliximab_3mg/kg/8 vs. Infliximab 3mg/kg/4												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	5/86 (5.8%)	9/86 (10.5%)	RR 0.56 (0.19 to 1.59)	46 fewer per 1.000 (from 62 more to 85 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. CI include no differences
2. wide CI

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Tabel 2: Biologic+DMARD compared to DMARD [Biologic failure] for Rheumatoid Arthritis

Quality assessment							N ^o of patients		Effect		Quality	Importance
N ^o of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	DMARD [Biologic failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] 2016 [6 md] - Abatacept												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	52/256 (20.3%)	5/133 (3.8%)	RR 5.40 (2.21 to 13.20)	165 more per 1.000 (from 45 more to 459 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] 2016 [6 md] - Golimumab												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	28/153 (18.3%)	8/155 (5.2%)	RR 3.55 (1.67 to 7.53)	132 more per 1.000 (from 35 more to 337 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] 2016 [6 md] - Rituximab												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	80/298 (26.8%)	10/201 (5.0%)	RR 5.40 (2.87 to 10.16)	219 more per 1.000 (from 93 more to 456 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] 2016 [6 md] - Tocilizumab												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	49/170 (28.8%)	6/158 (3.8%)	RR 7.59 (3.34 to 17.23)	250 more per 1.000 (from 89 more to 616 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] 2016 [6 md] - Abatacept												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{1,2}	none	9/258 (3.5%)	5/133 (3.8%)	RR 0.93 (0.32 to 2.71)	3 fewer per 1.000 (from 26 fewer to 64 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] 2016 [6 md] - Golimumab												

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	4/152 (2.6%)	11/155 (7.1%)	RR 0.37 (0.12 to 1.14)	45 fewer per 1.000 (from 10 more to 62 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] 2016 [6 md] - Rituximab												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{1,2}	none	8/308 (2.6%)	2/209 (1.0%)	RR 2.71 (0.58 to 12.65)	16 more per 1.000 (from 4 fewer to 111 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] 2016 [6 md] - Tocilizumab												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{1,2}	none	11/175 (6.3%)	10/160 (6.3%)	RR 1.01 (0.44 to 2.30)	1 more per 1.000 (from 35 fewer to 81 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Total Sharp Score Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] 2016 [12 md] - Abatacept - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total Sharp Score Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] 2016 [12 md] - Golimumab - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total Sharp Score Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] 2016 [12 md] - Rituximab												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	273	184	-	SMD 0.27 lower (0.46 lower to 0.08 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Total Sharp Score Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] 2016 [12 md] - Tocilizumab - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference

1. Only one study

2. Upper limit of CI include potential harm

Bilag 4.

PubMed search strategy

((("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 "remicade"[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 ("interleukin 1 receptor antagonist protein"[MeSH Terms] OR "interleukin 1 receptor antagonist protein"[All Fields] OR "anakinra"[All Fields] OR "kineret"[All Fields] OR "anril"[All Fields]) OR ("abatacept"[Supplementary Concept] OR "abatacept"[All Fields]) OR CTLA4lg[All Fields] OR "orencia"[All Fields]) OR ("rituximab"[Supplementary Concept] OR "rituximab"[All Fields] OR "rituxan"[All Fields] OR "idec c2b8"[All Fields]) OR ("golimumab"[All Fields] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR "simponi"[All Fields] OR "cnto-148"[All Fields] OR ("cnto"[All Fields] AND "148"[All Fields])) OR ("tocilizumab"[All Fields] OR "tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "atlizumab"[All Fields] OR "actemra"[All Fields]) OR ("certolizumab"[All Fields] OR "certolizumab pegol"[Supplementary Concept] OR "CDP870"[All Fields] OR ("cdp"[All Fields] AND "870"[All Fields]) OR "cimzia"[All Fields]) OR ("tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[All Fields]) OR ("Antibodies, Monoclonal"[Mesh] OR "Monokines"[Mesh] OR "Receptors, Interleukin-1"[Mesh] OR "Receptors, Interleukin-6"[Mesh])) AND ("Randomized Controlled Trial"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR "Multicenter Study"[ptyp] OR "randomized"[tiab] OR "randomised"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "randomly"[tiab] OR "trial"[tiab] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh]) AND ("Arthritis, Rheumatoid"[MeSH Terms] OR (Rheumatoid[text word] AND arthriti*[text word])) NOT (animals[mh] NOT human[mh]))

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) search strategy

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Recombinant Fusion Proteins] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Receptors, Tumor Necrosis Factor] explode all trees
#4	MeSH descriptor: [Receptors, Interleukin-1] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [Receptors, Interleukin-6] explode all trees
#6	MeSH descriptor: [Monokines] explode all trees
#7	monoclonal antibody ca2
#8	TNFR-Fc fusion protein
#9	MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees
#10	etanercept
#11	enbrel
#12	infliximab
#13	remicade
#14	adalimumab
#15	humira
#16	D2E7
#17	anakinra
#18	kineret
#19	anril
#20	abatacept
#21	CTLA4lg
#22	orencia
#23	rituximab
#24	rituxan
#25	idec c2b8
#26	golimumab
#27	simponi
#28	cnto-148
#29	tocilizumab
#30	atlizumab
#31	actemra

- #32 roactemra
 - #33 certolizumab
 - #34 CDP870
 - #35 cimzia
 - #36 "TNFR:Fc":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #37 tofacitinib:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #38 MeSH descriptor: [Janus Kinases] explode all trees
 - #39 Xeljanz:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #40 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39
 - #41 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
 - #42 Rheumatoid:ti or Rheumatoid:ab (Word variations have been searched)
 - #43 arthriti*:ti or arthriti*:ab (Word variations have been searched)
 - #44 #42 and #43
 - #45 #41 or #44
 - #46 #40 and #45 in Trials
-

EMBASE search strategy

- 1 abatacept.mp.
- 2 adalimumab.mp.
- 3 certolizumab.mp.
- 4 etanercept.mp.
- 5 CDP870.mp.
- 6 golimumab.mp.
- 7 infliximab.mp.
- 8 rituximab.mp.
- 9 tocilizumab.mp.
- 10 humira.mp.
- 11 trudexa.mp.
- 12 orenzia.mp.
- 13 cimzia.mp.
- 14 enbrel.mp.
- 15 simponi.mp.
- 16 rituxan.mp.
- 17 mabthera.mp.
- 18 actemra.mp.
- 19 RoActemra.mp.
- 20 monoclonal antibodies.mp. or exp Antibodies, Monoclonal/
- 21 exp Monokines/
- 22 exp Receptors, Interleukin-1/
- 23 exp Receptors, Interleukin-6/
- 24 exp Polyethylene Glycols/
- 25 exp Immunoglobulin G/
- 26 exp Immunoconjugates/
- 27 immunoglobulin fab fragments.mp. or exp Immunoglobulin Fab Fragments/
- 28 t-lymphocytes.mp. or exp T-Lymphocytes/
- 29 exp tumor necrosis factor inhibitor/
- 30 exp interleukin 1 receptor blocking agent/

31 D2E7.mp.
32 anakinra.mp.
33 kineret.mp.
34 anril.mp.
35 CTLA4Ig.mp.
36 idec c2b8.mp.
37 cnto-148.mp.
38 atlizumab.mp.
39 tofacitinib.mp.
40 exp Janus kinase inhibitor/
41 *tumor necrosis factor receptor/dt [Drug Therapy]
42 or/1-41
43 exp Random Allocation/
44 exp Single-Blind Method/
45 exp Double-Blind Method/
46 Placebo.mp.
47 Randomi?ed controlled trial\$.mp.
48 rct.mp.
49 Random allocation.mp.
50 Randomly allocated.mp.
51 Allocated randomly.mp.
52 (allocated adj2 random).mp.
53 Single blind\$.mp.
54 Double blind\$.mp.
55 ((treble or triple) adj blinds).mp.
56 Placebo\$.mp.
57 or/43-56
58 rheumatoid.ti.ab.
59 *rheumatoid arthritis/
60 58 or 59
61 42 and 57 and 60
62 limit 61 to (book or book series or conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")
63 61 not 62

Fordele og ulemper ved de to administrationsformer set fra et patientperspektiv

I nedenstående skema findes en oversigt over forhold ved henholdsvis intravenøs behandling og selv-injektion, som kan have betydning for patienterne. Skemaet kan bruges i dialogen med patienten. Det er ikke fuldstændigt og ikke alle forhold har betydning for den enkelte patient.

Forhold	Selvinjektion	Intravenøs behandling
Tryghed og svar på spørgsmål	<ul style="list-style-type: none"> Nedsat mulighed for at få svar på spørgsmål på grund af mindre kontakt med sundhedsprofessionelle Kan føle sig alene og får ikke stillet de løbende spørgsmål 	<ul style="list-style-type: none"> Mulighed for svar på spørgsmål samt at blive fulgt løbende af sundhedsprofessionelle. Symptomer, uventet reaktion eller infektioner kan let diskuteres
Sygeliggørelse og erkendelse af sygdom	<ul style="list-style-type: none"> Føler sig mindre syge end ved infusion på sygehus, hvor man er tilkoblet slange mv. 	<ul style="list-style-type: none"> Omgivelserne forstår bedre, at man er syg, når man får drop Erkender selv sin sygdom bedre
Vanskeligt og ubehageligt at få medicin, nålefoxi og bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> Mindre smertefuldt end drop Nålefoxi, kan ikke stikke sig selv. Bivirkninger - f.eks. voldsom kvalme 	<ul style="list-style-type: none"> Besværligt og ubehageligt at få lagt drop, fx efter års behandling med prednisolon har nogle "tynde, skrøbelige årer"
Stressende at være patient		<ul style="list-style-type: none"> Opleves stressende at opholde sig på afdeling hvor der er meget travlt
Infektioner (Som gigtpatient er man meget opmærksom på at undgå infektioner)	<ul style="list-style-type: none"> Ved infektion kræver det god viden og selvindsigt at vurdere, om man skal afbryde behandling eller er "rask nok" til at genoptage sin behandling. 	
Vanskeligt eller umuligt med svage hænder eller smerter	<ul style="list-style-type: none"> Svært at sprøjte sig selv ved smerter eller nedsat bevægelighed i hænder. Individuelt valg af sprøjte eller pen kan gøre patienten selvhjulp 	<ul style="list-style-type: none"> Immobilitet kan gøre det vanskeligt at komme til infusion på hospital
Solid viden og ansvarlighed	<ul style="list-style-type: none"> Kræver viden om behandling, sprøjteteknik mv. Kan udvikle ulyst til at tage medicinen 	
Opbevaring på køl	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	
Tidsmæssig aspekt	<ul style="list-style-type: none"> Afhentning af lægemiddel tager kortere tid end konsultation, og kræver ikke fast tid på fast dag. Afhentning kræver overholdelse af afhentningstid og noget medicin skal på køl under transport. 	<ul style="list-style-type: none"> Forberedelse til infusion, selve infusionen samt evt. observationstid tager lang tid, det sker på faste tider og er ikke fleksibelt. Sker oftest i arbejdstiden.
Frihed, flexibilitet og transport	<ul style="list-style-type: none"> Frihed til at tage lægemidlet hjemme eller andre steder, når det passer, griber ikke ind i arbejdsliv eller rejser 	<ul style="list-style-type: none"> Forberedelse til infusion, selve infusionen samt evt. observationstid tager lang tid, det sker på faste tider og er ikke fleksibelt - har betydning for arbejde mv.