

## Baggrundsnotat for biologisk behandling af juvenil idiopatisk arthritis (JIA)

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

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for biologisk behandling af reumatologiske lidelser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	8. maj 2014	Udgave: 1.1 Dok.nr: 154220 Offentliggjort: Maj 2014

### **1 Formål**

Formålet med aktuelle baggrundsnotat er at fremlægge et samlet beslutningsgrundlag indeholdende de relevante informationer som har været tilgængelige for fagudvalget.

Baggrundsnotatet indeholder gennemgang af de relevante lægemidler herunder en beskrivelse af, hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der kan anvendes.

### **2 Abstract**

Der er ca 1.000 børn med Juvenil Idiopatisk Arthritis, som er en ikke infektiøs betændelseslignende tilstand i led hos børn, også kaldet børnegigt. Der kommer årligt 120 nye børn til og det forventes at der årligt vil komme ca. 40 børn i biologisk behandling.

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

### **3 Baggrund**

#### **3.1 Introduktion**

JIA omfatter arthritis i led samt i visse tilfælde andre immunologiske symptomer herunder inflammatorisk tarmsygdom eller uveitis. Afhængigt af alvorlighedsgraden af sygdom, og effekten af den igangsatte behandling anvendes biologiske lægemidler hos en mindre del af patienterne.

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

Udvalget vil indledningsvis gøre opmærksom på, at diagnosen JIA er en samlebetegnelse for en række forskellige kroniske artrittilstande hos børn og i de få RCT-studier på JIA er patientkohorterne ikke umiddelbart sammenlignelige. Desuden medinddrager rekommandationerne biologiske præparater, som ikke aktuelt har indikationen JIA.

### **3.2 Patientgrundlag**

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

Af de børn som sættes i biologisk terapi vil en del af dem ifølge de vedtagne kliniske retningslinier blive behandlet med præparater, der ikke har indikationen JIA. Dette gælder således for børn under 4 år, børn med svær uveitis, der sættes i infliximab behandling, samt de børn med systemisk JIA, der efter internationale retningslinier bør sættes i behandling med anakinra. Således anser fagudvalget det for uhensigtsmæssigt, at der for indikationen JIA udformes forpligtende behandlingsvejledning, samt foretages en udbudsrunde for en så selekteret patientgruppe.

### **3.3 Ekspertvurdering**

En ekspertvurdering er obligatorisk ved biologiske behandlingsforløb og kan med fordel indgå ved non-biologisk behandling af patienter med JIA. En ekspert er i denne sammenhæng en speciallæge i pædiatri med børnereumatologi som ekspertområde, der praktiserer og har stor erfaring med brug af biologiske lægemidler. En ekspertvurdering er tillige en konference-aktivitet i et fagligt miljø med deltagelse af flere børnereumatologer og hvor biologisk behandling er daglig rutine. Ekspertvurderingen tager udgangspunkt i barnets sygehistorie, JIA subtype, prognostiske risikoprofil, tidligere behandling, billeddiagnostiske og biokemiske data og aktuelle symptomer og tegn på sygdomsaktivitet. På baggrund af ovennævnte vurderes om patientens sygdom er inflammatorisk aktiv og derved kan forventes at respondere på biologisk behandling og ligeledes vurderes om den pågældende biologiske behandling forventes tolereret. Ekspertvurderingen skal foreligge ved ordination, dosis-justering, seponering og skift af biologisk behandling.

#### 4 Lægemidler

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

Lægemiddel	Registreringsstatus i henhold til produktresumé pr. 14.05.2014				
	0-1 år	2-3 år	4-5 år	6-12 år	13-17 år
Abatacept L04AA24 Co-stimulations- hæmmere					Børn > 6 år < 75 kg: 10 mg/kg, max 750 mg. Børn ≥ 75 kg, < 100 kg: 750 mg. Børn ≥ 100 kg: 1000 mg. Doseres uge 0, 2 og 4, herefter hver 4. uge.
Etanercept L04AB01 TNF-alfa receptor hæmmer		Børn < 62,5 kg: 0,8 mg/kg hver uge. Børn ≥ 62,5 kg: 50 mg/kg hver uge.			
Infliximab L04AB02 anti TNF-alfa antistof					
Adalimumab L04AB04 anti TNF-alfa antistof		24 mg/m <sup>2</sup> legems- overfladeareal op til en enkelt dosis på maksimalt <b>20</b> mg adalimumab hver 2. uge. Se doseringstabel i produktresumé.	24 mg/m <sup>2</sup> legems- overfladeareal op til en enkelt dosis på maksimalt <b>40</b> mg adalimumab hver 2. uge. Se doseringstabel i produktresumé.	40 mg hver 2. uge.	
Golimumab L04AB06 anti TNF-alfa antistof					
Anakinra L04AC03 IL-1 hæmmer					
Tocilizumab L04AC07 IL-6 hæmmer		Børn < 30 kg: 12 mg/kg hver 2. uge. Børn ≥ 30 kg: 8 mg/kg hver 2. uge.			
Canakinumab L04AC08 IL-1 hæmmer		Børn ≥ 7,5 kg og ≤ 75 kg: 4 mg/kg hver 4. uge. Børn > 75 kg: 300 mg hver 4. uge.			

## **5 Metode**

### **5.1 Patienter, interventioner, og kritiske effektmål (PICO)**

**P**opulation, **I**ntervention, **C**omparator, **O**utcome

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

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

Følgende vurderes interventioner:

- I<sub>1</sub>: Primært behandling med NSAID og intraartikulær steroidinjektion. Afhængig af sygdomsaktivitet eller tilstedeværelse af dårlige prognostiske faktorer (se nedenfor) kan MTX overvejes.
- I<sub>2</sub>: Ved fortsat betydende aktivitet trods steroidinjektion suppleres med MTX. Ved betydende aktivitet forstås et samlet klinisk billede bedømt ud fra ledscore, fasereaktanter og ledsmerter.
- I<sub>3</sub>: *TNF-inhibitor* (4,5) kan initieres ved svigt af MTX behandlingen (manglende klinisk effekt eller intolerans), enten
  - efter 3 mdr. med MTX ved betydende sygdomsaktivitet og dårlige prognostiske tegn
  - efter 6 mdr. med MTX såfremt sygdomsaktiviteten ikke er i ro uafhængig af prognostiske tegn.

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

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

Følgende interventioner vurderes:

- I<sub>5</sub>: MTX startes umiddelbart ved betydende sygdomsaktivitet uafhængig af dårlige prognostiske tegn,  
eller
- I<sub>6</sub>: MTX startes efter 1-2 mdr. med NSAID ved beskeden sygdomsaktivitet, men afhængig af dårlige prognostiske tegn.
- I<sub>7</sub>: *TNF inhibitor* (4,5) startes efter 3 mdr. med MTX og betydende sygdomsaktivitet uafhængig af prognostiske tegn  
eller
- I<sub>8</sub>: *TNF inhibitor* (4,5) efter 6 mdr. med MTX ved beskeden sygdomsaktivitet og dårlige prognostiske tegn.
- I<sub>9</sub>: Ved *svigt af TNF inhibitor* (klinisk betydende aktivitet uafhængig af prognostiske tegn) vælges enten anden TNF inhibitor eller abatacept (6).

Dårlige prognostika                      arthritis i hoftelæd, cervikalkolumna, kæbeled  
positiv RF/anti-CCP  
påvist destruktion (erosion, JSN)

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

Følgende vurderes interventioner:  
Aktivitet i sacroiliacaled skal være verificeret ved MR-scanning.

I<sub>10</sub>: Initialt behandles med MTX og NSAID.

I<sub>11</sub>: Efter 3 mdr. med MTX og klinisk betydende aktivitet initieres TNF inhibitorer.

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

Følgende vurderes interventioner:

#### ***Initial behandling***

I<sub>12</sub>: Initial behandling med anakinra (IL-RA) rekommanderes ved aktiv febersygdom og/eller andre betydende ekstraartikulære manifestationer (7-9).

I<sub>13</sub>: Initial behandling med systemisk steroid (i 2 uger) kan alternativt anvendes.  
Systemisk steroidbehandling som monoterapi udover 1 måned er ikke anbefalet (2).  
Ved milde forløb kan NSAID behandling (< 1 måned) vise sig at være tilstrækkelig.

#### ***Ved fortsat sygdomsaktivitet***

I<sub>14</sub>: Anakinra gives ved fortsat klinisk betydende sygdomsaktivitet efter behandling i 2 uger med systemisk steroid behandling som monoterapi (7,8,10).

I<sub>15</sub>: Tocilizumab (IL-6-RA) gives ved fortsat klinisk betydende sygdomsaktivitet efter 2 ugers behandling med systemisk steroid behandling som monoterapi eller 1 måned med anakinra.(11)

I<sub>16</sub>: Canakinumab gives ved fortsat klinisk betydende sygdomsaktivitet efter behandling i 1 måned med anakinra eller tocilizumab eller 2 ugers behandling med systemisk steroid behandling som monoterapi (12).

### **P<sub>5</sub>: Systemisk JIA med aktiv arthritis men uden ekstraartikulære manifestationer**

Følgende interventioner vurderes:

I<sub>17</sub>: Intrartikulær steroidinjektion og NSAID som eneste behandling ved aktiv arthritis i få led (< 4).

I<sub>18</sub>: MTX eller leflunomid (DMARD) behandling gives ved fortsat sygdomsaktivitet og aktiv arthritis i flere led (> 4)(2).

I<sub>19</sub>: Ved fortsat sygdomsaktivitet med aktiv arthritis i  $\geq 1$  led efter 3 måneders DMARD behandling gives anakinra (13) .

I<sub>20</sub>: Tocilizumab kan overvejes ved fortsat aktiv arthritis efter behandling med anakinra eller DMARD behandling (14).

I<sub>21</sub>: TNF hæmmer kan gives efter 3 mdrs. MTX/leflunomid plus anakinra eller tocilizumab behandling og fortsat klinisk betydende sygdomsaktivitet (2).

I<sub>22</sub>: Abatacept kan overvejes ved aktiv arthritis  $\geq 1$  led efter DMARD behandling, anakinra eller tocilizumab behandling (6,15).

I<sub>23</sub>: Canakinumab kan overvejes ved aktiv arthritis i flere led ( $>4$ ) efter 3 måneders MTX/leflunomid plus anakinra eller tocilizumab, DMARD plus TNF hæmmer eller abatacept (12).

### **Kritisk effektmål (outcome)**

O<sub>1</sub>: Klinisk respons ved opnået pedACR50

### **5.2 Litteratursøgning og -udvælgelse**

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

## **6 Vurdering af lægemidlerne**

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, Fagudvalgets værdier og præferencer, compliance-/conveniencemæssige forhold samt aspekter vedr. lægemiddelhåndteringen.

### **6.1 Effekt og bivirkninger**

Der er ikke publiceret head to head studier som direkte sammenligner biologiske anti-reumatika. Fagudvalget har derfor valgt en indirekte analyse af effekt og sikkerhed af biologiske antireumatika med indikationen JIA, og her anvendt GRADE-metodikken. Klinisk respons ved opnået pedACR50 er valgt som indikator for effektmål. Præparaternes sikkerhed er belyst ved forekomst af serious adverse events (SAE) og ophør med projektmedicin pga. adverse event (AE).

#### **Ikke-systemisk JIA**

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

#### **Systemisk JIA**

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

a. Tocilizumab (TCZ) er nu godkendt for indikationen systemisk JIA i FDA (April 2011) og EMA (Aug 2011). Det første dobbelt-blind, placebo kontrollerede studie blev rapporteret fra Japan i 2008 og inkluderede 56 patienter med aktiv systemisk JIA (11). Studiet omfattede en 6 ugers åben startfase, hvor 8 mg/kg i.v. givet 3 gange hver 14. dag resulterede i opnåelse af ACRped30, 50 og 70 på henholdsvis 91 %, 86 % og 68 %. Herefter blev 43 patienter allokeret til en 12 ugers dobbelt-blind randomiseret fase, hvor de enten fortsatte med tocilizumab 8 mg/kg hver 14. dag eller fik placebo i de næstfølgende 12 uger. I TCZ gruppen bibeholdt 80 % ACRped30 eller 50 responset sammenlignet med kun 17 % i placebo gruppen ( $p < 0.0001$ ); halvdelen af patienterne i placebo gruppen fik relaps allerede inden for 4 uger. I en efterfølgende åben fase fik 48 af 50 patienter stadig TCZ efter 48 uger med opnåelse af ACRped30/50 og 70 på 98 %, 94 % og 90 %, respektive.

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

b. De 2 RCT studier for canakinumab blev publiceret samlet (12). I det første studie blev patienter med aktiv systemisk JIA og feber behandlet med en enkelt dosis canakinumab (4 mg/kg subcutant) eller placebo. Allerede efter dag 15 var der opnået signifikant forskel mellem TCZ og placebo gruppen og efter dag 29 havde 79 % opnået ACRped50 i TCZ gruppen mod 5 % i placebo gruppen. I studie 2 blev patienterne behandlet med canakinumab 4 mg/kg hver 4. uge i et åbent forsøg. Patienter der havde opnået ACRped30 og var trappet ud af glukokortikoid behandling blev enten randomiseret til fortsat canakinumab behandling eller placebo. 100 patienter opfyldte kriterier for at deltage i randomiseringen efter gennemsnitlig 4 injektioner af canakinumab (median 113 dage). 75 % fik opblussen af sygdommen i placebo-gruppen (median-tid 236 dage) mod 26 % i canakinumab gruppen (median-tid kan ikke beregnes) ( $p < 0.003$ ). Ved slutningen af withdrawal fasen havde 62 % inaktiv sygdom i canakinumab gruppen sammenlignet med 34 % i placebo gruppen.

### **Sikkerhed**

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

Tocilizumab: I det japanske fase III studie under den dobbelt-blind kontrollerede fase (12 uger) fik 1 patient fra TCZ-armen EBV infektion og 1 patient fra placebo-armen herpes zoster (11). I den efterfølgende åbne 48-ugers observationsperiode rapporteredes 13 med SAE, herunder anafylaktoid reaktion, bronkopneumoni, og gastroenteritis. Tuberkulose blev ikke observeret. I den dobbelt-blindede fase af TENDER studiet fik flere patienter i TCZ gruppen AE end i placebo gruppen (66 vers. 18) og flere udviklede infektioner (41 vers. 11)(14). Infektionsraten var 3,4



per patient-år med TCZ og 2,9 per patient-år med placebo. I den dobbelt-blindede fase sås 4 SAE tilfælde = 0.23 per patient-år hos 3 patienter i TCZ gruppen, men ingen i placebo gruppen. SAE var 0.25 per patient-år kumulativt i hele perioden på i alt 52 uger. Opportunistiske infektioner og tuberkulose sås ikke på noget tidspunkt af forløbet. Grad 3 neutropeni ( $0,5-1 \times 10^9/L$ ) sås hos 17 patienter og grad 4 neutropeni ( $<0,5 \times 10^9/L$ ) udvikledes hos 2 patienter. Blandt patienterne med neutropeni havde 7 infektioner, men ingen af dem blev betragtet som alvorlige.

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

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

## **6.2 Værdier og præferencer**

Kan ikke beskrives, da patientgruppens heterogenitet stiller vidt forskellige krav og ønsker til behandlingen.

## **6.3 Compliance/convenience**

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

## **6.4 Håndtering af lægemidlerne**

Der henvises til Baggrundsnotat for reumatoid arthritis.

## **6.5 Konklusion vedr. lægemidlerne**

Lægemiddelvalget tager sit udgangspunkt i patientens symptomer som beskrevet i punkt 5.1. Tillige bør der som nævnt i punkt 6.3 tages hensyn til behandling i hjemmet.

## **7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation**

Som angivet vil der ikke blive udformet en lægemiddelrekommandation, da patientgruppen er for heterogen og patientantallet samlet er så lille (30-40). Der henvises til punkt 5.1.

## **8 Kriterier for igangsætning af behandling**

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

## **9 Monitorering af effekten**

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



### **10 Kriterier for skift af behandling**

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

### **11 Kriterier for seponering af behandling**

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

### **12 Algoritme**

Algoritme er ikke relevant på grund af patientgruppens heterogenitet.

### **13 Monitorering af lægemiddelforbruget**

Ikke relevant da patientgruppen er så lille.

### **14 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet**

Nye registreringer af lægemidler inden for indikationsområdet, samt publicering af studier der beskriver nye behandlingsmetoder af JIA.

### **15 Bilag**

- Bilag 1: GRADE metoder og materialer
- Bilag 2: Forest plots JIA
- Bilag 3: Forest plots JIA withdrawal design

## **16 Referencer**

1. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG et al. 2011 American College of rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 465-82.
2. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum* 2013; 65(10): 2499-2512.
3. Berntson L, Andersson-Gäre B, Fasth A, et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol* 2003; 30: 2275-82.
4. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763-9.
5. Lovell DJ; Ruperto N, Goodman S et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359: 810-20.
6. Ruperto N. Et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double- blind placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008; 372; 383-91.
7. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R et al. A multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 747-54.
8. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 545-55.
9. Hedrich CM, Bruck N, Fiebig B et al. Anakinra: a safe and effective first-line treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Rheumatol Int* 2012; 32: 3525-30.
10. Swart JF, Barug D, Mohlmann M et al. The efficacy and safety of interleukin-1-receptor antagonist anakinra in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: 1743-52.
11. Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371: 998-1006.
12. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2396-406.
13. Ilowite N, Porras O, Reiff A et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 129-37.
14. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2385-95.
15. Record JL, Beukelman T, Cron RQ. Combination therapy of abatacept and anakinra in children with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38: 180-1.
16. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-2.

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p><b>Formand Ulrik Tarp</b>, Ledende overlæge, lektor, dr.med., Dansk Medicinsk Selskab og Dansk Reumatologisk Selskab</p> <p><b>Næstformand, Lis Smedegaard Andersen</b>, ph.d., speciallæge i intern medicin og reumatologi, Dansk Reumatologisk Selskab</p> <p><b>Vivian Kjær Hansen</b>, Ledende overlæge, Region Nordjylland</p> <p><b>Tove Lorenzen</b>, Specialeansvarlig overlæge, Region Midtjylland</p> <p><b>Hanne Merete Lindegaard</b>, Overlæge, ph.d., Region Syddanmark</p> <p><b>Michael Bo Stoltenberg</b>, Overlæge, ph.d., Region Sjælland</p> <p><b>Hanne Slott Jensen</b>, Ledende overlæge, dr. med., Region Hovedstaden</p> <p><b>Birgitte Brock</b>, Overlæge, lektor, ph.d. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Camilla Munk Mikkelsen</b>, Farmaceut Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p><b>Dorte Vendelbo Jensen</b>, Overlæge, DANBIO</p> <p><b>Karsten Heller Asmussen</b>, Overlæge, ph.d. Inviteret af formanden</p> <p><b>Troels Herlin</b>, Overlæge, professor, dr.med. Inviteret af formanden</p> <p><b>Robin Christensen</b>, Cand. scient., PhD, Lektor i medicinsk statistik, inviteret af formanden</p>
-----------------------------------	---

**Ændringslog:**

Udgave:	Dato:	Ændring:
1.0	Maj 2012	
1.1	Maj 2014	Under 4. Lægemidler er registreringstatus og dosis for den enkelte aldersgruppe anført. Opdatering med inklusion af anakinra, canakinumab og tocilizumab i lægemiddelgennemgangen punkt 6.

## Litteraturudvælgelse ekstraktion af data, og evidenssyntese

### Litteraturudvælgelse og ekstraktion af data

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

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

### Datasyntese

For at skabe et generaliseret billede af effekt og bivirkning, for hvert af de eksisterende biologiske lægemidler, blev der foretaget metaanalyse eller tilsvarende transparent præsenteringsform for samtlige studier der kunne besvare et specifikt PICO spørgsmål. De effektmål der blev inkluderet var - bortset fra røntgenændringer ved reumatoid atrit - alle binære (ja/nej), hvilket har en klar fordel når data efterfølgende skal fortolkes og formidles. Baseret på de tilgængelige data for hvor mange patienter, der responderede (eller havde en bivirkning) på behandling, blev den absolutte gruppeforskel udregnet som forskellen i proportionen der responderer på biologisk hhv. kontrol behandling (eng. *Risk Difference*). Hver af disse følges også af de tilsvarende 95% sikkerhedsgrænser (eng. *95% Confidence Intervals*). Ifølge gældende

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

I meta-analyseplottet (kaldet et "forest plot") er der for hvert af de enkelte biologiske lægemidler en enkeltstående metaanalyse kaldet 'Subtotal', hvilket benyttes til at vurdere det enkelte præparats specifikke statistiske forhold. Fortolkningen af den absolutte gruppeforskelle 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.

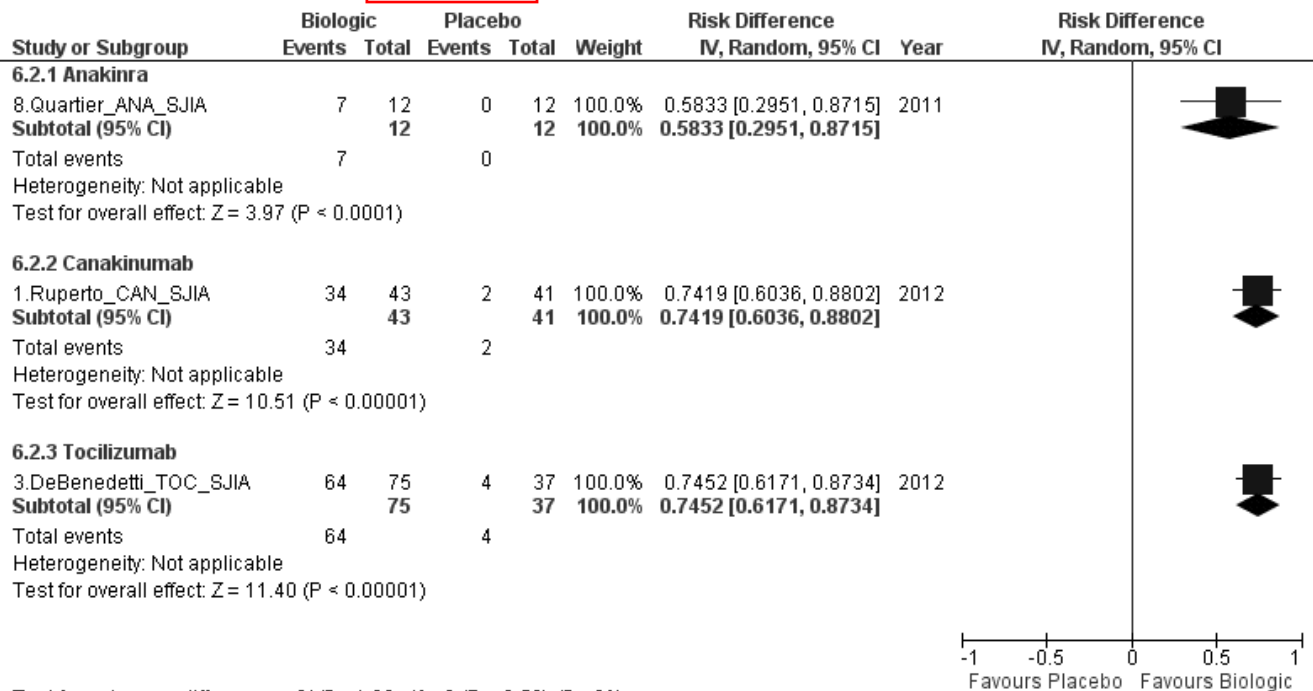
En anden måde at benytte *Risk Difference* på vil være at udregne '*Number Needed to Treat*' (NNT), hvilket er et indeks for hvor mange der skal sættes i behandling med det biologiske lægemiddel, før én patient får en klinisk gevinst af interventionen; i det nævnte eksempel ville en NNT være 4 patienter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

## Figures

Figure 1 (Analysis 6.2)

ACR50Ped

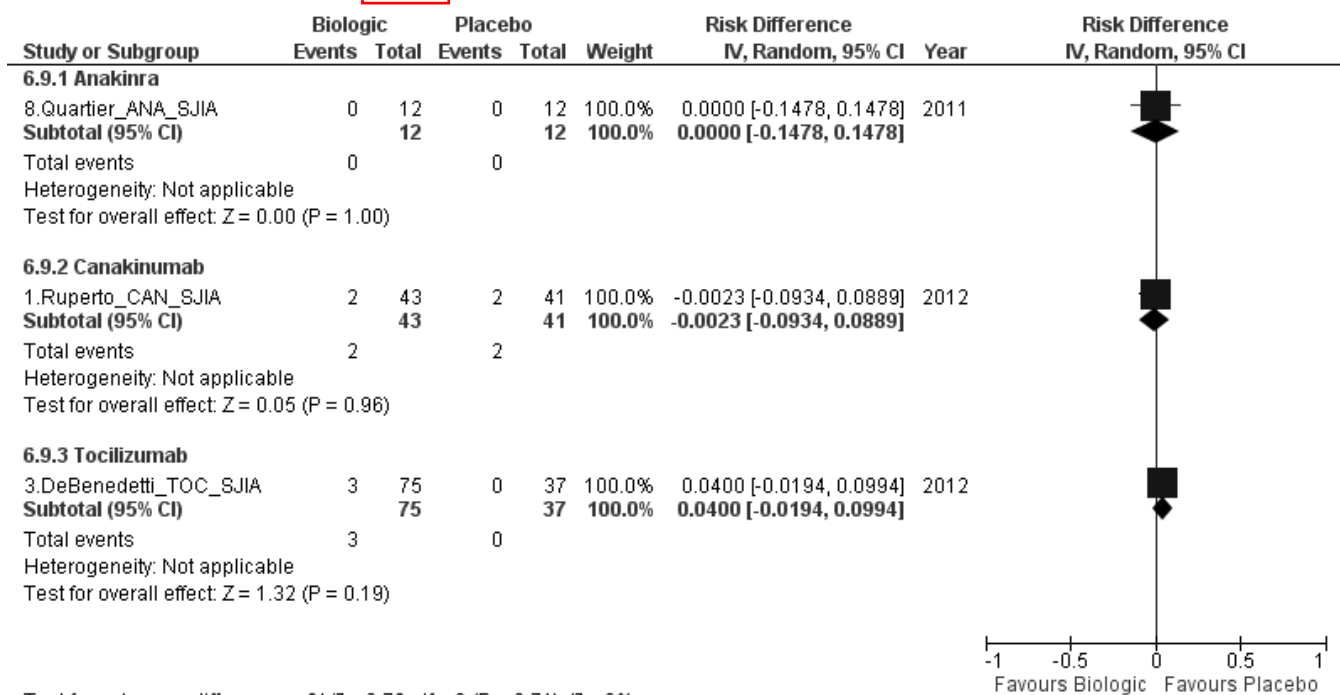


Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 1.08, df = 2 (P = 0.58), I<sup>2</sup> = 0%

Forest plot of comparison: 6 Biologic vs. Placebo, SJIA, RADS, outcome: 6.2 ACR50Ped.

Figure 2 (Analysis 6.9)

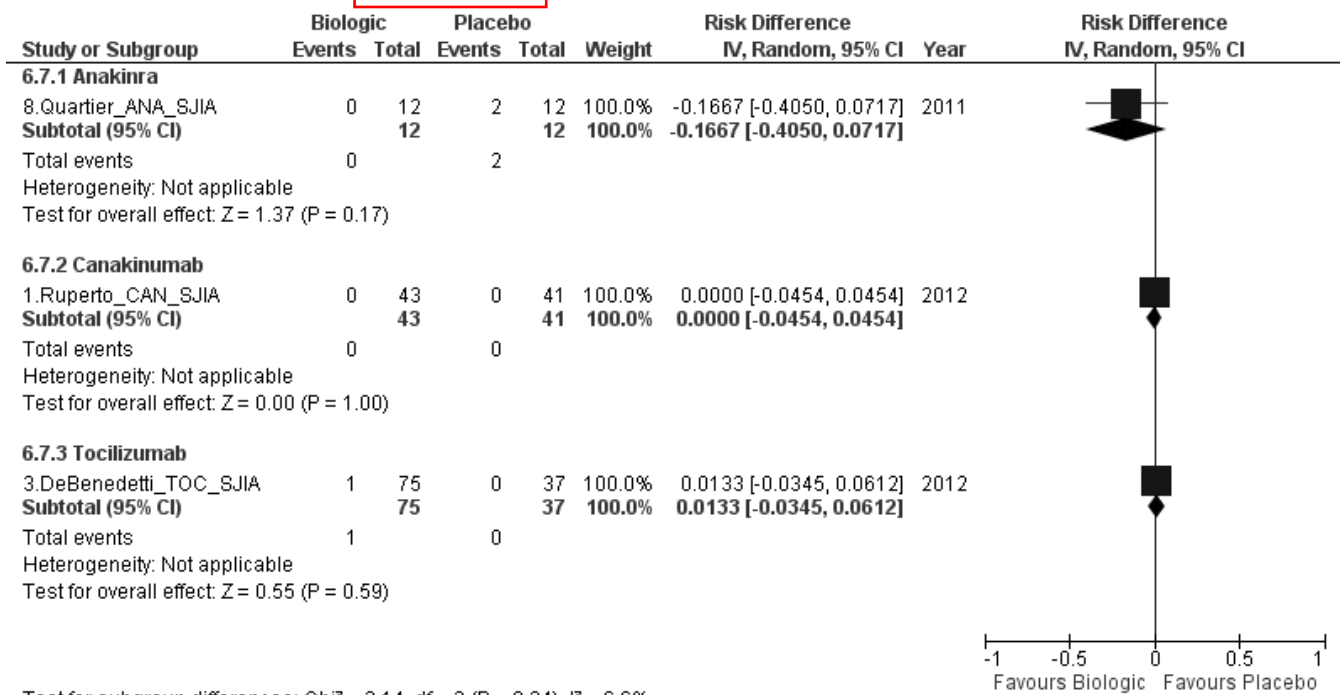
SAE



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.70, df = 2 (P = 0.71), I<sup>2</sup> = 0%

Forest plot of comparison: 6 Biologic vs. Placebo, SJIA, RADS, outcome: 6.9 SAEs.

**Figure 3 (Analysis 6.7)** Withdrawal AE



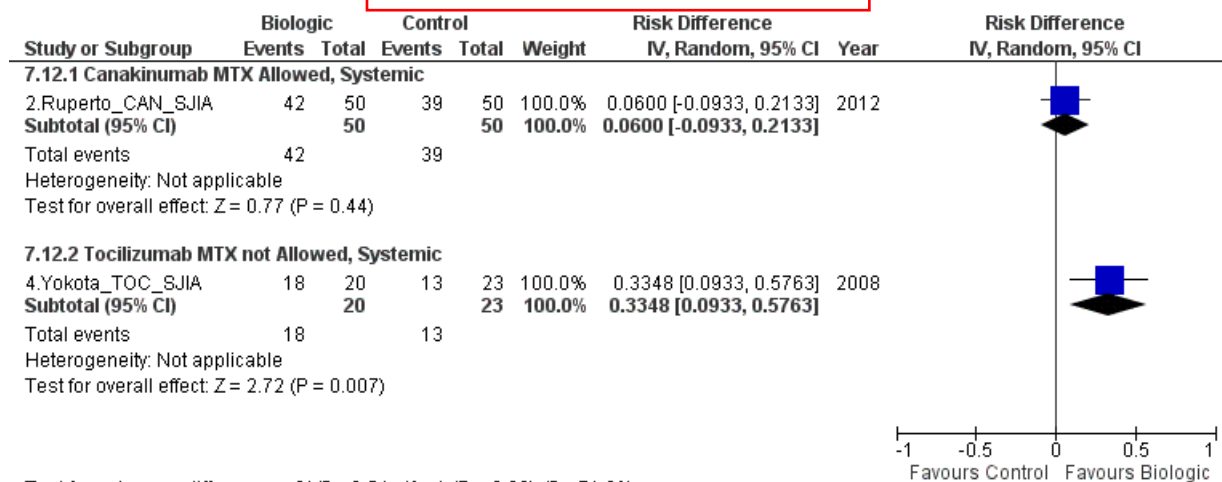
Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 2.14, df = 2 (P = 0.34), I<sup>2</sup> = 6.6%

Forest plot of comparison: 6 Biologic vs. Placebo, SJIA, RADS, outcome: 6.7 Withdrawal AE.



## Figures

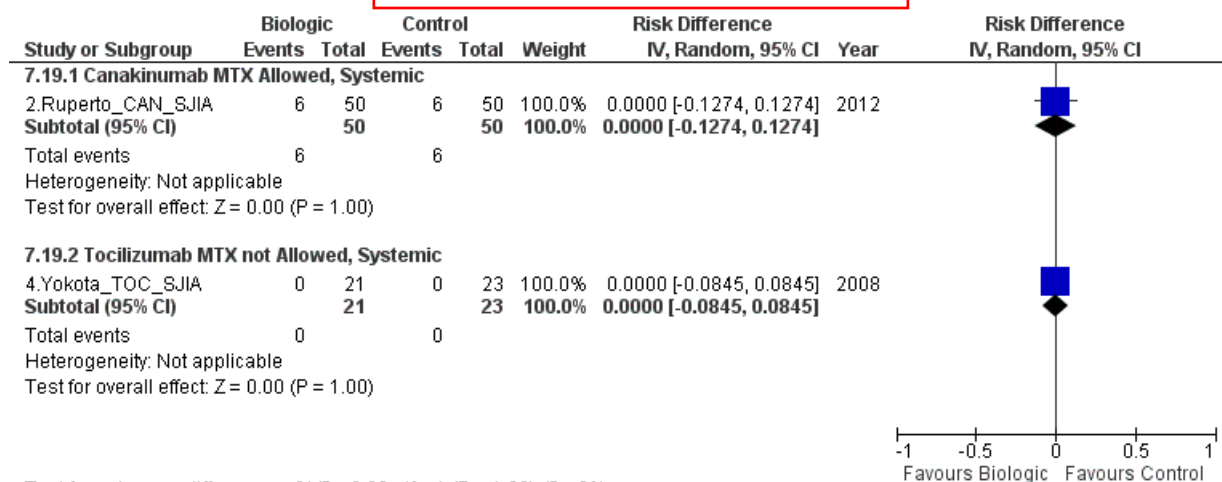
**Figure 4 (Analysis 7.12)** Withdrawal trials: ACR50Ped



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 3.54, df = 1 (P = 0.06), I<sup>2</sup> = 71.8%

Forest plot of comparison: 7 Biologic vs. Control, Withdrawal trials, SJIA RADS, outcome: 7.12 ACR50Ped.

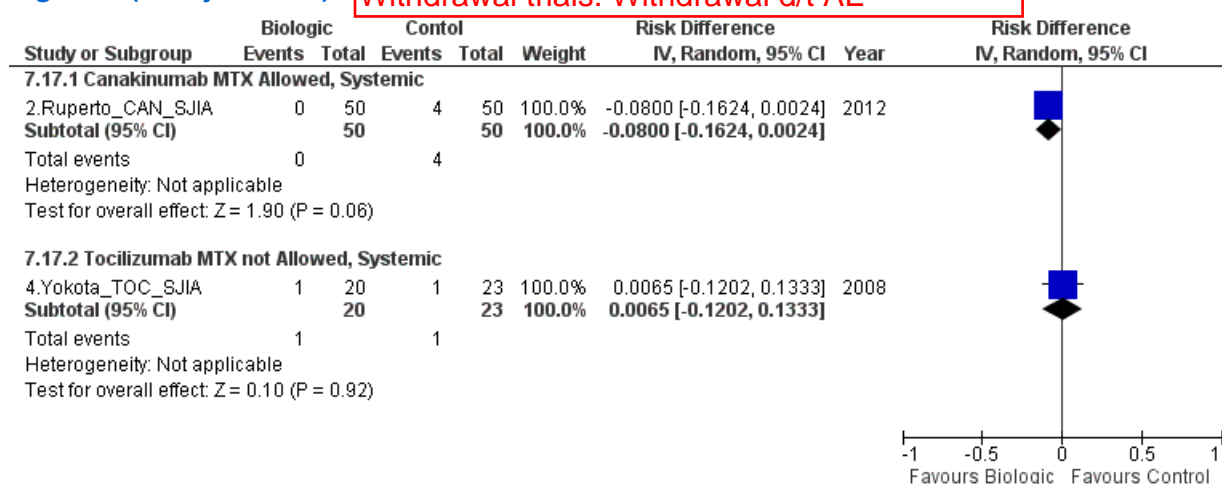
**Figure 5 (Analysis 7.19)** Withdrawal trials: SAE



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.00, df = 1 (P = 1.00), I<sup>2</sup> = 0%

Forest plot of comparison: 7 Biologic vs. Control, Withdrawal trials, SJIA RADS, outcome: 7.19 SAEs.

**Figure 6 (Analysis 7.17)** Withdrawal trials: Withdrawal d/t AE



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 1.26, df = 1 (P = 0.26), I<sup>2</sup> = 20.5%

Forest plot of comparison: 7 Biologic vs. Control, Withdrawal trials, SJIA RADS, outcome: 7.17 Withdrawal d/t AE.