

## Behandlingsvejledning med dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme

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

<b>Målgruppe</b>	Gastroenterologiske og pædiatriske afdelinger som behandler patienter med kroniske inflammatoriske tarmsygdomme. Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	RADS Fagudvalg for dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme	
<b>Baggrundsnotatet godkendt af RADS</b>	30. november 2016	Version: 3.0 Dok.nr: 273422 Offentliggjort: Januar 2017

### Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, der anses for ligestillede. Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget for behandlingsvejledningen.

### Konklusion vedr. lægemidlerne

I rekommandationen for de respektive patientgrupper prioriteres de ligeværdige lægemidler i rækkefølge på baggrund af den opnåede lægemiddelpris.

<b>Crohn's sygdom hos voksne</b>	<b>Luminal Crohn's sygdom</b> (bionaive og bioerfarne)	<b>Fistulerende Crohn's sygdom</b> (bionaive og bioerfarne)
<b>1. linje,</b> uprioriteret, 80 % efterlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> </ul>
<b>2. linje,</b> uprioriteret, 80 % efterlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> </ul>
<b>3. linje,</b> Uprioriteret	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> <li>• Ustekinumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Ustekinumab</li> </ul>
<b>4. linje,</b> Uprioriteret	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> <li>• Ustekinumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Ustekinumab</li> </ul>

- Ved primær svigt (efter induktionsbehandling) vælges lægemiddel med anden virkningsmekanisme.
- Ved sekundær svigt, hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået god behandlingsrespons, kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes.

Colitis ulcerosa hos voksne	Kronisk aktiv, moderat til svær colitis ulcerosa (bionative og bioerfarne)	Akut svær colitis ulcerosa
<b>1. linje,</b> Uprioriteret, 80 % efterlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Golimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab</li> </ul>
<b>2. linje,</b> Uprioriteret, 80 % efterlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Golimumab</li> </ul>	
<b>Anvend som 3. linje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Golimumab</li> </ul>	
<b>Overvej som 3. linje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab</li> </ul>	

- Ved primær svigt (efter induktionsbehandling) vælges lægemiddel med anden virkningsmekanisme.
- Ved sekundær svigt, hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået god behandlingsrespons, kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes.

Børn	Moderat til svær, aktiv Crohn's sygdom hos børn	Moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa hos børn
<b>1. linje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab</li> </ul>
<b>2. linje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> </ul>	

## **Kriterier for igangsætning af behandling**

### ***Luminal Crohn's sygdom***

Biologisk behandling kan initieres ved moderat til svær inflammatorisk aktiv sygdom, som ikke kan bringes i remission på konventionel behandling med systemisk steroid og immunmodulerende behandling (azathioprin 1,5-2,5 mg/kg/døgn, 6-mercaptopurin 0,75-1,5 mg/kg/døgn, methotrexat 25 mg/uge oralt eller subkutant), eller hvis denne behandling ikke tåles.

### ***Fistulerende Crohn's sygdom***

Biologisk behandling kan initieres ved simpel fistel med rektal inflammation eller kompleks fistel, hvor initialbehandling (absces-drænage, setontråd, antibiotika og immunmodulerende behandling: azathioprin 1,5-2,5 mg/kg/døgn, 6-mercaptopurin 0,75-1,5 mg/kg/døgn, methotrexat 25 mg/uge oralt eller subkutant) ikke har tilstrækkelig effekt. Ved kompleks fistel kan biologisk behandling overvejes som den initiale behandling, men efter der er sikkerhed for, at abscesser er tilstrækkelig drænerede.

### ***Akut svær colitis ulcerosa***

Svært aktiv UC, som kun har partielt respons efter 3-5 hele døgn behandling med højdosis systemisk steroid, kan, hvis kirurgisk behandling ikke foretrækkes, behandles med infliximab.

### ***Kronisk aktiv colitis ulcerosa***

Biologisk behandling kan initieres ved kronisk aktiv UC, som ikke kan bringes i remission, eller som recidiverer under aftrapning af steroidbehandling, som ikke kan holdes i remission med immunosuppressiv behandling (azathioprin 1,5-2,5 mg/kg/døgn, 6-mercaptopurin 0,75-1,5 mg/kg/døgn), og hvor kirurgi ikke foretrækkes.

### **Endoskopi/billeddiagnostik forud for biologisk terapi**

Endoskopisk status (ileokoloskopi) og/eller billeddiagnostisk undersøgelse (e.g. MR, CT, UL transabdominal /luminal) anbefales mhp. udbredning og sværhedsgradsgrad af inflammation samt mulige komplikationer (stenose/striktur, fistler, ansamlinger) hos patienterne, som har svigt af konventionel behandling.

### **Børn**

Ved både CD og UC indgår forsinket vækst og pubertet i indikationsgrundlaget for at begynde behandling med biologiske lægemidler, og blandt højrisikopatienter for alvorligt sygdomsforløb kan biologisk terapi initieres på diagnosetidspunktet.

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

Generelle forhold vedrørende **skift af biologisk behandling**:

- Hvis en given biologisk behandling ikke opnår effekt i løbet af 3-4 måneder, bør ændring i behandling overvejes (dosisændring – kortere behandlingsinterval mellem infusioner/injektioner), skift til anden biologisk terapi eller vurdering mhp. kirurgisk intervention.
- Ved primær svigt (manglende effekt af induktionsbehandling) vælges lægemiddel med anden virkningsmekanisme.
- Ved sekundær svigt, hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået behandlingsrespons, kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes.

### ***Luminal Crohn's sygdom***

Ved remission efter induktionsbehandling revurderes behandlingsbehov med henblik på fortsat vedligeholdelsesbehandling eller ophør med den biologiske behandling.

Ved partiel respons af induktionsbehandling kan det overvejes at fortsætte med vedligeholdelsesterapi. Eventuelt kan intensivering af behandling komme på tale hos patienter i behandling med TNF $\alpha$ -hæmmere (afkorting af interval mellem infusioner/injektioner, øgning af dosis). Hos børn indgår vækst og pubertet i vurdering af behandlingseffekt.

Ved manglende effekt (ingen effekt eller forværring af symptomer) af induktionsbehandling eller vedligeholdelsesbehandling, bør behandlingen ophøre, eller skift til anden biologisk behandling overvejes.

### ***Fistulerende Crohn's sygdom***

Ved komplet primær respons (lukning af fistel eller ophørt sekretion) efter induktionsbehandling revurderes behandlingsbehov, med henblik på fortsat vedligeholdelsesbehandling eller ophør med den biologiske behandling.

Ved partiel respons kan behandling fortsætte, dosisøgning eller kortere behandlingsinterval kan overvejes.

Ved manglende effekt af induktionsbehandling eller den fortsatte vedligeholdelsesbehandling afsluttes behandlingen.

### **Akut svær colitis ulcerosa**

Ved remission efter få døgn fortsættes induktionsbehandlingen, som kan efterfølges af vedligeholdelsesbehandling efter en individuel vurdering. Behandling med 5-aminosalicylsyreholdig (5-ASA)-lægemiddel og immunosuppressiva (azathioprin, 6-mercaptopurin) fortsættes eller initieres.

Ved partiel/manglende respons bør patienten anbefales operation.

### **Kronisk aktiv colitis ulcerosa**

Ved komplet respons efter induktionsbehandling revurderes behandlingsbehov, med henblik på fortsat behandling eller ophør med den biologiske behandling.

Ved partiel/manglende respons eller forværring ophører den biologiske behandling, og kirurgi tilbydes.

## **Kriterier for seponering af behandling**

Patientspecifikke forhold kan indicere behandling i en længerevarende periode (dette gælder særligt for børn). Generelt har det vist sig at genoptagelse af anti-TNF behandling efter en længere pause ikke er ledsaget af tab af effekt eller øget hyppighed af bivirkninger<sup>74,75</sup>.

På den baggrund bør der ved længerevarende remission i luminal Crohn's sygdom og UC forsøges at ophøre med biologisk behandling under fortsat monitorering af sygdomsaktiviteten.

Hvor længe, der bør være remission før forsøg på ophør, er ikke baseret på klinisk kontrollerede studier, men langvarig klinisk/biomarkørmæssig remission samt eventuelt endoskopisk/billeddiagnostisk (især ved fistulerende Crohn's sygdom) fravær af inflammation, synes at være en forudsætning for, at patienten kan være i vedvarende remission uden biologisk terapi.

### **Luminal Crohn's sygdom**

Effekten af vedligeholdelsesbehandlingen bør vurderes (klinisk/biokemisk) hver 26./52. uge. Ved tegn på sygdomsaktivitet fortsættes behandlingen.

Hvis sygdommen er i remission, kan behandlingen ophøre, og der genmonitoreres efter 8-12 uger. Ved fortsat inaktiv sygdom fortsætter patienten uden biologisk behandling.

Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages.

### **Fistulerende Crohn's sygdom**

Patienter med kompleks fistelsystem har ofte behov for langvarig behandling.

### **Akut svær colitis ulcerosa**

Ved komplet respons efter få døgn fortsættes induktionsbehandlingen, som kan efterfølges af vedligeholdelsesbehandling efter en individuel vurdering. Behandling med 5-ASA og immunosuppressiva (azathioprin, 6-mercaptopurin) fortsættes eller initieres. Ved partiel/manglende respons bør patienten anbefales operation.

Effekten af vedligeholdelsesbehandlingen bør vurderes (klinisk/biokemisk) hver 26./52. uge. Ved fortsat tegn på sygdomsaktivitet bør patienten tilbydes operation.

Hvis sygdommen er i remission, kan den biologiske behandling ophøre, og der genmonitoreres efter 8-12 uger. Ved fortsat inaktiv sygdom fortsætter patienten uden biologisk behandling.

Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages, eller kirurgi overvejes.

### **Kronisk aktiv colitis ulcerosa**

Vedligeholdelsesbehandling med vurdering af behandlingseffekt minimum hver 26./52. uge (på baggrund af klinisk tilstand, klinisk indeks, biokemiske markører).

Hvis sygdommen er i remission, kan den biologiske behandling ophøre, og der genmonitoreres efter 8-12 uger. Ved fortsat inaktiv sygdom fortsætter patienten uden biologisk behandling.

Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages, eller kirurgi tilbydes.

### **Fagudvalgets sammensætning**

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	Navn:	Udpeget af:
	Professor, overlæge, ph.d. <b>Jens Kjeldsen</b>	Formand, LVS, Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
	Overlæge, dr.med., lektor <b>Lars Kristian Munk</b>	Næstformand, Region Sjælland
	Ledende overlæge, dr.med. <b>Jan Fallingborg</b>	Region Nordjylland
	Specialeansvarlig overlæge, lektor, dr.med. <b>Jens Frederik Dahlerup</b>	Region Midtjylland
	Professor, dr.med., overlæge <b>Ove B. Schaffalitzky de Muckadell</b>	Region Syddanmark
	Spec.anstv., overlæge, dr.med., leder af medicinsk sektion <b>Inge Nordgaard-Lassen</b>	Region Hovedstaden
	Farmaceutisk sekretær, cand.pharm. <b>Camilla Munk Mikkelsen</b>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
	Cand.med., dr.med., professor, overlæge <b>Jesper Hallas</b>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
	Overlæge, dr.med. <b>Anders Pærregaard</b>	Inviteret af formanden
	Ledende overlæge, klinisk lektor, dr. med., ph.d. <b>Mark Andrew Ainsworth</b>	Inviteret af formanden

### **Ændringslog**

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	2012.05	1. vurdering
2.0	2013.01	2. vurdering
2.1	2013.09	Golimumab registreret, begrænsning fjernet og dosering anført
2.2	2013.10	Lægemedeldosering til børn og voksne præciseret
2.3	2015.03	Opdatering med inklusion af vedolizumab til luminal CD og kronisk UC
3.0	2016.12	3. vurdering. Vedolizumab i 1. linje i luminal CD og UC. Ustekinumab indplaceret i 3. linje i CD. Adalimumab rykket til 3. linje i UC.