

Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af aksiale spondylartropatier (aSPA)

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

Målgruppe	Reumatologiske afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af aksiale spondylartropatier (aSPA) under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Baggrundsnotat godkendt af RADS	1. december 2016	Version: 3.0 Dok.nr: 267540
Gældende fra	1. januar 2017	Offentliggjort: december 2016

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 og algoritme vedrørende lægemidlerne

Behandlingskaskade for bionave og bioerfarne patienter med AS med angivelse af behandlingsmål for 1. linje i %			
Ved valg af lægemiddel kan der tages hensyn til de tilstedeværende ressourcer, herunder fysiske rammer, i den behandelende afdeling, samt om der er individuelle forhold, som gør det nødvendigt at fravige rekommandationen, for at opnå det forventede behandlingsresultat.			
1. og efterfølgende linjer ≥90 % efterlevelse i 1. linje Patienter som tidligere har oplevet behandlingssvigt med et lægemiddel kan ikke få gentaget denne behandling. Konkrete lægemidler placeres i lægemiddelrekommandationen i rækkefølge på baggrund af pris.	AS	AS + tidligere eller nuværende uveitis	AS + tidligere eller nuværende inflammatorisk tarmsygdom
	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • infliximab • golimumab • certolizumab • etanercept • secukinumab 	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • infliximab 	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • infliximab • golimumab
	Ved subkutan regime som 1. valg på baggrund af lægemiddelpris 1. valg: ≥90 % af populationen på subkutan formulering (I lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne)	Ved IV regime som 1. valg på baggrund af lægemiddelpris (1. valg + 2. valg ≥ 90 %) 1. valg ≥60 % af populationen på IV formulering 2. valg: <30 % af populationen på subkutan formulering (I lægemiddelrekommandationen anføres ét IV lægemiddel og ét subkutant lægemiddel)	
	Ved primær non respons overvejes lægemiddel med anden virkningsmekanisme.		

Behandlingskaskade for bionave og bioerfarne patienter med nr-ax-SPA med angivelse af behandlingsmål for 1. linje i %			
<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. og efterfølgende linjer</p> <p>≥90 % efterlevelse i 1. linje</p> <p>Patienter som tidligere har oplevet behandlingssvigt med et lægemiddel kan ikke få gentaget denne behandling.</p> <p>Konkrete lægemidler placeres i lægemiddelrekommandationen i rækkefølge på baggrund af pris.</p>	<p>nr-ax-SPA</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • infliximab • golimumab • certolizumab • etanercept 	<p>nr-ax-SPA + tidligere eller nuværende uveitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • infliximab 	<p>nr-ax-SPA + tidligere eller nuværende inflammatorisk tarmsygdom</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • infliximab • golimumab
	<p>Ved subkutan regime som 1. valg på baggrund af lægemiddelpris</p> <p>1. valg: ≥90 % af populationen på subkutan formulering</p> <p>(I lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne)</p>	<p>Ved IV regime som 1. valg på baggrund af lægemiddelpris (1.valg + 2. valg ≥ 90 %)</p> <p>1. valg ≥60 % af populationen på IV formulering</p> <p>2. valg: <30 % af populationen på subkutan formulering</p> <p>(I lægemiddelrekommandationen anføres ét IV lægemiddel og ét subkutant lægemiddel)</p>	
	<p>Ved primær non respons overvejes lægemiddel med anden virkningsmekanisme.</p>		

Anbefalede doseringer:	
etanercept (forfyldt sprøjte/pen)	50 mg subkutant 1 gang ugentligt
infliximab (hætteglas)	5 mg/kg intravenøst uge 0, 2, 6 og herefter hver 6. uge
adalimumab (forfyldt sprøjte/pen)	40 mg subkutant 1 gang hver 2. uge
certolizumab (forfyldt sprøjte/pen)	2 x 200 mg uge 0, 2 og 4 herefter 200 mg hver 2. uge eller 2 x 200 mg uge 0, 2 og 4 og herefter hver 4. uge
golimumab (forfyldt sprøjte/pen)	50 mg subkutant 1 gang månedligt
secukinumab (forfyldt sprøjte/pen)	150 mg uge 0, 1, 2, 3 og 4 og herefter x 1 månedligt

Efterlevelsesmål

Der vil årligt blive foretaget udtræk fra DANBIO vedrørende anvendelsen af biologisk medicin på de reumatologiske afdelinger i Danmark fordelt på de enkelte lægemidler. Dette gælder både det prævalente forbrug og anvendelsen til førstegangsbhandlede patienter. Der forventes efterlevelsesmål af førstevalgslægemiddel på ca. 90 % for patienterne med og uden uveitis eller inflammatorisk tarmsygdom.

Kriterier for igangsætning af behandling

Initiering af behandling med biologisk syntetisk targetteret behandling

Patienter med aksial SPA bør tilbydes TNF-hæmmer eller secukinumb behandling af den aksiale sygdomsaktivitet under forudsætning af, at:

- diagnosen er fastlagt
- der er betydelig sygdomsaktivitet som dokumenteres i henhold til nedenstående kriterier
- der ikke er kontraindikationer til behandlingen
- beslutningen er en konferencebeslutning med deltagelse af reumatologiske speciallæger.

Diagnose

Diagnosen AS stilles i henhold til de modificerede New York kriterier, og nr-axSPA stilles i henhold til ASAS 2009 klassifikationskriterier, som kan anvendes ved personer yngre end 45 år ved symptomdebut af kroniske rygsmerter. Se i øvrigt i Dansk Reumatologisk Selskabs (DRS) kliniske retningslinje om aksial SPA (www.danskreumatologiskselskab.dk/).

Kriterier for behandling med et biologisk lægemiddel

1. Betydelig sygdomsaktivitet bedømt ved en ekspertvurdering af klinik og paraklinik. Ud fra den danske nationale retningslinje kræves, at der ved MR-skanning er påvist aktive inflammatoriske forandringer jf. beskrivelsen heraf i ASAS klassifikationskriterier. Såfremt NY-kriterierne er opfyldt (inkl. tilstedeværelse af radiologisk sacroiliitis), er der dog ikke noget absolut krav om aktive MR-forandringer, der dog indgår som et vigtigt element i vurderingen af sygdomsaktiviteten. Ved nr-axSPA kræves i henhold til den aktuelle danske retningslinje fra Dansk Reumatologisk selskab (www.danskreumatologiskselskab.dk) MR-påviselig sacroiliit.

Nye studier har dokumenteret effekt, også ved nr-axSPA-patienter uden MR-påvist sacroiliit, men med CRP-forhøjelse. Der henvises uændret til den aktuelle retningslinje fra 2012 og der afventes en snarlig opdatering. Sygdomsaktiviteten skal samlet set være betydelig på trods af pågående konventionel medicinsk behandling og fysioterapi /selvtræning.

2. Dokumenteret vedvarende (> 4 uger) og væsentlige selvrapporterede symptomer (BASDAI ≥ 40 mm (0-100)) ved mindst 2 målinger trods NSAID behandling.
3. Ingen kontraindikationer til biologisk behandling. Kontraindikation omfatter primært tidligere malign sygdom, demyeliniserende lidelse, hjerteinsufficiens eller recidiverende svær infektion (se godkendte produktresuméer).

Alle tre kriterier skal være opfyldt.

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. (www.danskreumatologiskselskab.dk)

Vurdering af behandlingseffekt

Til vurdering af effekt vurderes primært om der er opnået BASDAI 50, men også ændringer i BAS-parametre, (BASDAI, BASMI og BASFI) og ASDAS.

Dokumentation af sygdomsstatus, behandling, effekt og eventuelle bivirkninger

Data for alle patientforløb opsamles i DANBIO. Dokumentation sikres før behandling, ved behandlingsstart, og herefter efter hver 3., 6., 12. måned. Yderligere kontrol afhænger af graden af sygdomskontrol og foretages minimum hver 6. måned.

Kriterier for skift af behandling

Opnår patienten ved en given biologisk behandling ikke det definerede behandlingsmål indenfor 4 måneder, kan patienten skifte til en ny behandling.

Kriterier for seponering af behandling under aktiv sygdom

Seponering gennemføres ved:

- 1) Uacceptable bivirkninger eller manglende effekt som anført under skiftekriterier.
- 2) Kritisk komorbiditet (i henhold til produktresumeer: infektion, svær hjerteinsufficiens, demyeliniserende lidelser, cancer mm.)
- 3) Vedrørende ønske om konception og/eller ved konstateret graviditet samt under amning: Se under Punkt 7 "Patientprofiler" i baggrundsnotatet.

Kriterier for dosisreduktion og seponering af behandling ved remission

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for seponering/dosisreduktion for patienter med aSPA. RADS kan på baggrund af den foreliggende evidens derfor ikke komme med generelle anbefalinger. Ved eventuel dosisreduktion skal patienterne kontrolleres tæt og være velinformerede om risikoen for flare-up og symptomer samt handling herpå. Abrupt seponering anbefales ikke.

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>Lis Smedegaard Andersen Marcin Szkudlarek</p>

Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	2012.05	1. vurdering
2.0	2013.06	2. vurdering
2.1	2014.05	Certolizumab medtaget som muligt 1. valg
3.0	2016.12	3. vurdering. Secukinumab medtaget som muligt 1. valg. Kriterier for seponering justeret.