

Behandlingsvejledning 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 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 [som i indstillingen] under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Baggrundsnotatet godkendt af RADS	1. december 2016	Version: 3.0 Dok.nr: 266352 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

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

<p>Bionaive patienter, med Reumatoid arthritis, som tolererer kombinations behandling med sDMARD</p> <p>Behandlingskaskade med angivelse af efterlevelseshøjde for 1. linje i %. De angivne estimater viser den forventede variation, som vil forekomme, afhængigt af den endelige rangordning.</p> <p>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.</p> <p>For patienter med særlige profiler henvises til afsnit 7: "Patientprofiler" (malignitet, graviditet, amning og infektionsrisiko).</p>		
<p>1. linje</p> <p>≥80 % efterlevelse</p>	<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> <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 kombination med sDMARD, samt nye patienter i kombination med sDMARD, 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 behandlende afdeling, samt om der er individuelle forhold som gør det nødvendigt at fravige rekommandationen for at opnå det forventede behandlingsresultat.</p>	
<p>2. linje og efterfølgende linjer uprioriteret, efter behandlingssvigt i 1. linje</p> <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. <p>I lægemiddelrekommandationen vurderes lægemidlerne i rækkefølge på baggrund af pris.</p>	<p>Abatacept (SC eller IV regime)</p>
	<p>Etanercept (SC)</p>
	<p>Infliximab (6mg/kg hver 8 uge) (IV)</p>
	<p>Adalimumab (SC)</p>
	<p>Certolizumab (SC)</p>
	<p>Golimumab (SC)</p>
	<p>Rituximab (IV)</p>
	<p>Tocilizumab (SC eller IV regime)</p>

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

Behandlingskaskade for nye patienter i monoterapi (Patienter som <u>ikke</u> tolererer kombinationsbehandling med sDMARD) Angivelse af behandlingsmål for 1. linje i % Ved valg af lægemiddel kan der tages hensyn til de tilstedeværende ressourcer, herunder fysiske rammer, i den behandlende afdeling, samt om der er individuelle forhold, som gør det nødvendigt at fravige rekommandationen for at opnå det forventede behandlingsresultat.		
1. linje ≥80 % efterlevelse	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept (subkutant) Specielt til kvindelige patienter med RA med behov for biologisk lægemiddel under graviditet. • Tocilizumab (subkutant eller intravenøst regime) Anvendes sædvanligvis ikke til patienter med leversygdom. 	
	<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 subkutant 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 subkutant lægemiddel)	

Behandlingskaskade ved skift af biologisk behandling i monoterapi samt nye patienter som <u>ikke</u> tolererer sDMARD og som ikke kan behandles efter 1. linje 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.		
<ul style="list-style-type: none"> • 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 den opnåede lægemiddelpris.	2. linje, uprioriteret, efter behandlingssvigt i 1. linje	<ul style="list-style-type: none"> • etanercept (SC) • tocilizumab (SC/IV)
	3. og 4. linje, uprioriteret, efter behandlingssvigt i 1 og 2. linje	<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.

Efterlevelseshsmål

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 efterlevelseshsmål for 1. linje lægemiddel er på 80 % af patienterne for nye patienter.

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. Ved brug af MTX tages stilling til optimeret peroral eller subkutan administration op til 25 mg/uge, under hensyntagen til effekt og bivirkninger.
4. Temporær behandling med glukokortikoid systemisk eller som intraartikulær injektion afprøvet.

Denne strategi er i overensstemmelse med såvel EULAR som nationale guidelines.

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 konferenceaktivitet 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.

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-progression.

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.

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.

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 produktresuméer: 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 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 prædiktive 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.

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>

Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	2012.09	1. vurdering
2.0	2014.02	2. vurdering Lægemiddelkaskade opdelt i kombinationsterapi og monoterapi.
2.1	2014.05	Dosering og administration for abatacept og tocilizumab opdateret. Tocilizumab er for monoterapi præciseret som 1. valg i 2. linje.
2.2	2014.06	Fravigelse for behandlingskriterie 1 præciseret.
3.0	2016.12	3. vurdering

