

Behandlingsvejledning for biologisk behandling af Reumatoid Arthritis (RA)

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er et rådgivende udvalg, som udarbejder udkast til behandlingsvejledning og baggrundsnotat for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som herefter træffer beslutning om indholdet af den endelige behandlingsvejledning og baggrundsnotat.

Målgruppe	Reumatologiske afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	RADS fagudvalg for biologisk behandling af reumatologiske lidelser	
Godkendt af RADS	30. januar 2014	Version: 2.2 Dokument nr.: 147106 Dato: Juni 2014

Behandlingsvejledningen er udarbejdet på basis af Baggrundsnotatet for terapiområdet. Baggrundsnotatet med referencer, samt denne behandlingsvejledning kan downloades fra RADS hjemmeside, www.rads.dk.

Indikation og lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med reumatoid arthritis (RA) med følgende lægemidler (i ATC-nr orden):

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

Behandlingskriterier

Beslutning om behandling af reumatoid arthritis (RA) med biologiske antireumatika træffes ved en ekspertvurdering af patientens diagnose, sygdomsstatus og behandlingserfaring. Biologisk behandling kan tilbydes når følgende 4 delkriterier alle er til stede som beskrevet i detaljer i baggrundsnotat:

1. Aktuel og vedvarende (> 3 mdr.) moderat (DAS28 crp \geq 3,2) eller høj (> 5,1) sygdomsaktivitet dokumenteret ved mindst 2 på hinanden følgende konsultationer
2. Ekspertvurderet inflammatorisk aktiv og derved forventet reversibel sygdom.
3. Behandlingserfaring med mindst 2 non-biologiske antireumatika i relevant dosering og indtil steady state (> 3-4 måneder for hvert præparat). Non-biologiske antireumatika kan anvendes sekventielt eller i kombination.
4. Temporær behandling med glukokortikoid systemisk eller som intraartikulær injektion afprøvet.

Ovennævnte delkriterie 1 kan fravælges (se baggrundsnotatet) ved seriel radiologisk verificeret signifikant, aktuel og klinisk betydende progressiv erosiv sygdom uanset DAS28crp værdi.

Doseringstabel	Initial behandling	Vedligeholdelsesbehandling
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
abatacept, subkutan regime med induktion (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, subkutan regime uden induktion (forfyldt sprøjte/pen)	Subkutan injektion med 125 mg	Subkutan injektion med 125 mg ugentligt.
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/pen)	Subkutan injektion med 162 mg	Subkutan injektion med 162 mg ugentligt.

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 herefter til tiden 3, 6, 12 mdr. Yderligere kontrol afhænger af graden af sygdomskontrol og anbefales foretaget minimum hver 6. mdr.

Seponeringskriterier

Seponering gennemføres ved:

- 1) Uacceptable bivirkninger og manglende effekt som anført under skiftekræterier.
- 2) Ønske om konception eller ved konstateret graviditet.
- 3) Kritisk komorbiditet (i henhold til produktresumeeer: Infektion, svær hjerteinsufficiens, cancer mm.)

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.

Undtagelse for valg af 1. linje:

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

KOMBINATIONSBEHANDLING (Lægemidlerne er angivet i ATC-nr orden)

Behandlingskaskade for nye patienter og patienter som skal skifte biologisk behandling i kombination med methotrexat (P₁) med angivelse af behandlingsmål for 1. linje i % De angivne estimater viser den forventede variation som vil forekomme, afhængig af den endelige rangordning. Ved valget skal tages hensyn til de tilstedeværende ressourcer, herunder fysiske rammer, i den behandlende afdeling.			
1. linje	<ul style="list-style-type: none"> • abatacept (Subkutan eller intravenøst regime. Til patienter hvor induktionsbehandling er uhensigtsmæssigt kan denne undværes.) • etanercept • infiximab (6mg/kg hver 8 uge) • adalimumab • certolizumab 		
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Ved subkutan formulering som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris 1. linje, 1. valg, 80 % på subkutan formulering (Ved lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne) </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Ved IV formulering som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris 1. linje, 1. valg 50 % på IV formulering (Ved lægemiddelrekommandationen anføres ét IV lægemiddel) 1. linje, 2. valg: 30 % på subkutan formulering (Ved lægemiddelrekommandationen anføres ét subkutan lægemiddel) </td> </tr> </table>	Ved subkutan formulering som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris 1. linje, 1. valg, 80 % på subkutan formulering (Ved lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne)	Ved IV formulering som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris 1. linje, 1. valg 50 % på IV formulering (Ved lægemiddelrekommandationen anføres ét IV lægemiddel) 1. linje, 2. valg: 30 % på subkutan formulering (Ved lægemiddelrekommandationen anføres ét subkutan lægemiddel)
Ved subkutan formulering som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris 1. linje, 1. valg, 80 % på subkutan formulering (Ved lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne)	Ved IV formulering som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris 1. linje, 1. valg 50 % på IV formulering (Ved lægemiddelrekommandationen anføres ét IV lægemiddel) 1. linje, 2. valg: 30 % på subkutan formulering (Ved lægemiddelrekommandationen anføres ét subkutan lægemiddel)		

Behandlingskaskade ved skift af biologisk behandling i kombination med methotrexat, samt nye patienter i kombination med methotrexat som ikke kan behandles efter 1. linje (P₂) Ved valget skal tages hensyn til de tilstedeværende ressourcer, herunder fysiske rammer, i den behandlende afdeling.	
2. linje ved svigt efter abatacept i 1. linje Ved lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne på baggrund af den opnåede lægemiddelpris.	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept • infiximab (6mg/kg hver 8 uge) • adalimumab • certolizumab • golimumab (Hvis infiximab anføres på baggrund af den opnåede lægemiddelpris, anføres tillige det subkutane lægemiddel som har tilbudt den næst mest fordelagtige lægemiddelpris)
2. linje ved svigt efter TNF-hæmmer i 1. linje, samt efterfølgende linjer, uprioriteret. Der anvendes højst 2 TNF-hæmmere i det samlede behandlingsforløb. Ved lægemiddelrekommandationen vurderes lægemidlerne i rækkefølge på baggrund af den opnåede lægemiddelpris. Valg af lægemiddel tages på baggrund af faglige kriterier.	<p>Abatacept (Subkutan eller intravenøst regime. Til patienter hvor induktionsbehandling er uhensigtsmæssigt kan denne undværes.)</p> <p>Etanercept. Der anbefales højst behandling med 2 TNF-hæmmere. Anvendes sædvanligvis ikke ved primær svigt af TNF-hæmmer.</p> <p>Infiximab (6mg/kg hver 8 uge) Der anbefales højst behandling med 2 TNF-hæmmere. Anvendes sædvanligvis ikke ved primær svigt af TNF-hæmmer.</p> <p>Adalimumab. Der anbefales højst behandling med 2 TNF-hæmmere. Anvendes sædvanligvis ikke ved primær svigt af TNF-hæmmer.</p> <p>Certolizumab. Der anbefales højst behandling med 2 TNF-hæmmere. Anvendes sædvanligvis ikke ved primær svigt af TNF-hæmmer.</p> <p>Golimumab. Der anbefales højst behandling med 2 TNF-hæmmere. Anvendes sædvanligvis ikke ved primær svigt af TNF-hæmmer.</p> <p>Rituximab, anvendes især ved positiv reumafaktor/CCP eller tidligere cancer. Anvendes sædvanligvis ikke til patienter med svær erosiv sygdom.</p> <p>Tocilizumab (Subkutan eller intravenøst regime.) Anvendes sædvanligvis ikke til patienter med leversygdom.</p>

MONOTERAPI (Lægemidlerne er angivet i ATC-nr orden)

<p>Behandlingskaskade for nye patienter i monoterapi (P₃), med angivelse af behandlingsmål for 1. linje i %</p> <p>Ved valget skal tages hensyn til de tilstedeværende ressourcer, herunder fysiske rammer, i den behandlende afdeling.</p>	
1. linje, 80 %	<p>tocilizumab (Subkutant eller intravenøst regime.) Anvendes sædvanligvis ikke til patienter med leversygdom.</p>

<p>Behandlingskaskade for skifte patienter i monoterapi, samt nye patienter som ikke kan behandles efter 1. linje (P₄),</p> <p>Ved valget skal tages hensyn til de tilstedeværende ressourcer, herunder fysiske rammer, i den behandlende afdeling.</p>	
<p>2. linje, samt efterfølgende linjer 1. valg</p>	<ul style="list-style-type: none"> • tocilizumab (Subkutant eller intravenøst regime.) 1. valg til patienter som ikke tidligere har modtaget behandling med tocilizumab. Især til patienter med høj sygdomsaktivitet. Anvendes sædvanligvis ikke til patienter med leversygdom.
<p>2. linje, samt efterfølgende linjer 2. valg</p> <p>Uprioriteret. Ved lægemiddelrekommandationen anføres lægemidlerne i rækkefølge på baggrund af den opnåede lægemiddelpris.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • etanercept • adalimumab • certolizumab

Efterlevelsesmål:

Der vil årligt kunne 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 ordination af 1. linje biologisk behandling.

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

Fagudvalgets sammensætning:	<p>Ulrik Tarp, formand, ledende overlæge, lektor, dr.med. Udpeget af Dansk Reumatologisk Selskab</p> <p>Lis Smedegaard Andersen, næstformand, ph.d., speciallæge Udpeget af Dansk Reumatologisk Selskab</p> <p>Vivian Kjær Hansen, Ledende overlæge Udpeget af Region Nordjylland</p> <p>Tove Lorenzen, Specialeansvarlig overlæge Udpeget af Region Midtjylland</p> <p>Hanne Merete Lindegaard, overlæge, ph.d. Udpeget af Region Syddanmark</p> <p>Michael Bo Stoltenberg, overlæge, ph.d. Udpeget af Region Sjælland</p> <p>Hanne Slott Jensen, ledende overlæge, dr. med. Udpeget af Region Hovedstaden</p> <p>Birgitte Brock, overlæge, lektor, ph.d. Udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Camilla Munk Mikkelsen, farmaceut Udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Dorte Vendelbo Jensen, overlæge Udpeget af DANBIO</p> <p>Karsten Heller Asmussen, overlæge, ph.d. Inviteret af formanden</p> <p>Troels Herlin, overlæge, professor, dr. med. Inviteret af formanden</p> <p>Robin Christensen, Bsc, Msc. ph.d. Inviteret af formanden</p>
------------------------------------	---

Ændringslog:

Version	Dato	Ændring:
1.0	September 2012	
2.0	Februar 2014	2. vurdering Lægemedelkaskade opdelt i kombinationsterapi og monoterapi. Golimumab medtaget som 2. linje behandling i kombinationsterapi.
2.1	Maj 2014	Doseringstabel side 2: 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 4 og 5 er for abatacept anført: " Til patienter hvor induktionsbehandling er uhensigtsmæssigt kan denne undværes". For tocilizumab er for monoterapi præciseret anvendelse som 1. valg i 2. linje.
2.2	Juni 2014	Fravigelse for anvendelse af behandlingskriterie 1 er angivet.