

## Behandlingsvejledning for terapiområdet Biologisk 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 afdelinger og andre afdelinger som behandler patienter med inflammatoriske tarmsygdomme. Lægemiddelkomitéer. Sygehusapoteker.	
<b>Udarbejdet af</b>	RADS Fagudvalg for terapiområdet biologisk behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme	
<b>Godkendt af RADS</b>	Marts 2015	Version: 2.3 Dokument nr.: 138704 Dato: Marts 2015

Behandlingsvejledningen er udarbejdet på basis af baggrundsnotatet for terapiområdet. Baggrundsnotatet med referencer samt denne behandlingsvejledning kan downloades fra RADS' hjemmeside, [www.rads.dk](http://www.rads.dk)

### **Formål**

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

### **Lægemidler**

Behandlingsvejledningen omfatter følgende lægemiddelgrupper (ATC koder).

#### **Integrinantagonist**

L04AA33 vedolizumab

#### **Anti-TNF $\alpha$ -antistoffer**

L04AB02 infliximab

L04AB04 adalimumab

L04AB06 golimumab

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

#### **Hvornår behandles:**

Biologisk behandling kan initieres ved moderat til svær inflammatorisk aktiv sygdom, som ikke kan bringes i ro 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.

#### **Videre behandlingsstrategi, herunder seponering:**

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

Ved kun partiel primær respons af induktionsbehandling kan det overvejes at fortsætte med vedligeholdelsesterapi. Eventuelt kan intensivering af behandling komme på tale (afkortning af interval, øgning af dosis). Hos børn indgår forsinket vækst og pubertet i indikationsgrundlaget.

Ved manglende effekt (ingen effekt eller forværring af symptomer) af induktionsbehandling eller vedligeholdelsesbehandlingen bør behandlingen ophøre eller skift til andet biologisk terapi overvejes.

### **Monitorering**

Behandlingseffekt vurderes på baggrund af symptomer, kliniske markører (Harvey-Bradshaw indeks – ved børn abbreviated PCDAI) og biokemi (CRP/fæces-calprotectin).

### **Hvor længe fortsættes behandling:**

Effekten af vedligeholdelsesbehandlingen bør vurderes (klinisk / biokemisk) hver 26/52 uge. Ved tegn på sygdomsaktivitet fortsættes behandlingen. Hvis sygdommen er i ro kan behandlingen ophøre og genmonitoreres efter 8 uger. Ved fortsat inaktiv sygdom fortsætter patienten uden biologisk behandling.

Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages.

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

#### **Hvornår behandles:**

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.

#### **Videre behandlingsstrategi, herunder seponering:**

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 kun partielt respons kan behandling fortsætte, eventuel dosisøgning eller kortere behandlingsinterval kan overvejes.

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

#### **Monitorering:**

Vurdering af fistelstatus hver 26/52 uge evt. inklusiv billeddiagnostik.

Ved recidiv revurderes behandlingsstrategi med henblik på eventuelt kirurgisk intervention og m.h.p. genoptagelse af vedligeholdelsesbehandling.

#### **Hvor længe fortsættes behandlingen:**

Patienter med kompleks fistelsystem har ofte behov for langvarig behandling.

Behandlingen fortsættes, hvis der er komplet/partiel respons.

## **Colitis ulcerosa**

### **Akut svær colitis ulcerosa:**

#### **Hvornår behandles:**

Svært aktiv colitis ulcerosa, som kun har partiel respons efter 3-5 hele døgn behandling med højdosis systemisk steroid, kan, hvis kirurgisk behandling ikke foretrækkes, enten behandles med infliximab eller ciclosporin.

#### **Videre behandlingsstrategi, herunder seponering:**

Ved komplet respons efter få døgn fortsættes induktionsbehandlingen, som kan efterfølges af vedligeholdelsesbehandling efter en individuel vurdering. Behandling med 5-ASA og immuno-suppressiva (azathioprin, 6-mercaptopurin) fortsættes eller initieres.

Ved partiel respons/ingen respons bør patienten anbefales operation.

#### **Monitorering:**

Behandlingseffekt vurderes på baggrund af symptomer, kliniske markører (MAYO/SCCAI, ved børn PUCAI) og biokemi (CRP/fæces-calprotectin).

#### **Hvor længe fortsættes behandlingen:**

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

Hvis sygdommen er i ro, kan behandlingen ophøre og genmonitoreres efter 8 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:**

#### **Hvornår behandles:**

Biologisk behandling kan initieres ved kronisk aktiv colitis ulcerosa som ikke bringes i ro, eller som recidiverer under aftrapning af steroidbehandling, som ikke kan holdes i ro med immuno-suppressiv behandling (azathioprin, 6-mercaptopurin), og hvor kirurgi ikke foretrækkes. Hos børn indgår forsinket vækst og pubertet i indikationsgrundlaget.

#### **Videre behandlingsstrategi, herunder seponering:**

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

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

#### **Monitorering:**

Behandlingseffekt vurderes på baggrund af symptomer, kliniske markører (MAYO/SCCAI, ved børn PUCAI) og biokemi (CRP/fæces calprotectin).

#### **Hvor længe fortsættes behandlingen:**

Vedligeholdelsesbehandling med vurdering af behandlingseffekt minimum hver 26./52. uge (på baggrund af klinisk tilstand, klinisk indeks, biokemiske markører). Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages, eller kirurgi tilbydes.

Hos børn indgår forsinket vækst og pubertet i indikationsgrundlaget.

## **Behandlingskaskade**

	<i>1. linje **</i>	<i>2. og følgende linjer ***</i>
Luminal Crohns sygdom	infiximab eller adalimumab	infiximab, adalimumab eller vedolizumab
Fistulerende Crohns sygdom	infiximab eller adalimumab	
Kronisk aktiv (moderat/svær) colitis ulcerosa	infiximab	adalimumab, golimumab eller vedolizumab*
<u>Akút</u> svær colitis ulcerosa	infiximab	

\* Til primære anti TNF- $\alpha$  antistof non-responders, kan vedolizumab anvendes som 2. linje behandling, 1. valg.

\*\* I rekommandationen anføres for de respektive patientgrupper det af de ækvieffektive rekommanderede biologiske lægemidler, som prioriteres højst ud fra den opnåede lægemiddelpris.

\*\*\* Som 2. linje behandling og efterfølgende linjer prioriteres lægemidlerne i rækkefølge på baggrund af den opnåede lægemiddelpris.

Til behandling af børn med colitis ulcerosa er infiximab eneste godkendte biologiske lægemiddel.

Til behandling af børn med svær Crohn's sygdom er adalimumab og infiximab både godkendte og vurderet ligeværdige.

## **Dosering og administration af biologiske lægemidler**

	<b>Initial/ Induktionsbehandling</b>		<b>Vanlig vedligeholdelsesbehandling</b>	
vedolizumab, I.V. (Hospitalsbehandling)	Voksne: 300 mg uge 0, 2 og 6		Voksne: 300 mg hver 8. uge	
infiximab, I.V. (Hospitalsbehandling)	Voksne & børn: 5 mg/kg legemsvægt uge 0, 2 og 6		Voksne & børn: 5 mg/kg legemsvægt hver 8. uge	
adalimumab, s.c. (Forfyldt sprøjte/pen, mulig selvadministration)	Børn < 40 kg:	80 mg uge 0, 40 mg uge 2	Børn < 40 kg	20 mg hver 2. uge
	Voksne & børn ≥ 40 kg:	160 mg uge 0, 80 mg uge 2	Voksne og børn ≥ 40 kg	40 mg hver 2. uge
golimumab s.c. (UC) (Forfyldt pen/sprøjte, mulig selvadministration)	Voksne: 200 mg uge 0, 100 mg uge 2		Voksne < 80 kg	50 mg hver 4. uge
			Voksne ≥ 80 kg	100 mg hver 4. uge

## **Bivirkninger**

### **Vedolizumab.**

Der er ikke rapporteret tilfælde af vedolizumab associeret progressiv multifocal leukoencefalopati (PML). Ikke desto mindre skal alle patienter behandlet med vedolizumab monitoreres for nyopståede eller forværrede neurologiske symptomer og fund. Vedolizumab er associeret med øget hyppighed af bivirkninger i form af hovedpine, hypertension, primært milde infusionsreaktioner samt infektioner. Der er endnu for sparsom erfaring til med sikkerhed at udelukke øget risiko for malignitet. Der foreligger ikke direkte sammenligning af anti-TNF $\alpha$ -antistoffers og vedolizumabs bivirkningsprofiler.

### **Anti-TNF $\alpha$ -antistoffer**

Bivirkningerne af anti-TNF $\alpha$ -antistoffer er stort set ens. De subkutant administrerede præparater kan medføre varierende grader af lokale hudgener, men disse er sjældent alvorlige. Eventuelle bivirkninger indgår i valg af skift af præparat. Ved intravenøse lægemidler er der en øget risiko for anafylaktoide reaktioner.

### **Patientsikkerhed og praktiske forhold, herunder compliance**

Patientens præferencer vedrørende administreringsmåde, -intervaller og behandlingssted kan indgå i overvejelserne vedrørende valg af præparat. Hvis compliance er et problem, kan administrering af lægemiddel af en medicinalperson være det bedste valg, og hvis f.eks. arbejdsmæssige forhold eller afstand til behandlingssted er af stor betydning, kan selv-administration være en fordel.

## **Behandlingsvejledning**

### ***Luminal Crohn´s sygdom:***

#### **Hvornår behandles:**

Biologisk behandling kan initieres ved moderat til svær inflammatorisk aktiv sygdom, som ikke kan bringes i ro 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.

#### **Videre behandlingsstrategi, herunder seponering:**

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

Ved kun partielt primær respons af induktionsbehandling kan det overvejes at fortsætte med vedligeholdelsesterapi. Eventuelt kan intensivering af behandling komme på tale (afkortning af interval, øgning af dosis). Hos børn indgår forsinket vækst og pubertet i indikationsgrundlaget.

Ved manglende effekt (ingen effekt eller forværring af symptomer) af induktionsbehandling eller vedligeholdelsesbehandlingen bør behandlingen ophøre eller skift til andet biologisk terapi overvejes.

#### **Monitorering**

Behandlingseffekt vurderes på baggrund af symptomer, kliniske markører (Harvey-Bradshaw indeks) og biokemi (CRP/fæces-calprotectin).

**Hvor længe fortsættes behandling:**

Effekten af vedligeholdelsesbehandlingen bør vurderes (klinisk / biokemisk) hver 26./52. uge. Ved tegn på sygdomsaktivitet fortsættes behandlingen. Hvis sygdommen er i ro kan behandlingen ophøre og genmonitoreres efter 8 uger. Ved fortsat inaktiv sygdom fortsætter patienten uden biologisk behandling.

Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages.

**Fistulerende Crohn's sygdom:**

**Hvornår behandles:**

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/dag, 6-mercaptopurin 0,75-1,5 mg/kg/dag, methotrexat 25 mg/uge oralt eller subkutant) ikke har tilstrækkelig effekt.

**Videre behandlingsstrategi, herunder seponering:**

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 kun partielt respons kan behandling fortsætte, eventuel dosisøgning eller kortere behandlingsinterval kan overvejes.

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

**Monitorering:**

Vurdering af fistelstatus hver 26./52. uge evt. inklusiv billeddiagnostik. Ved recidiv: Revurder behandlingsstrategi med henblik på eventuelt kirurgisk intervention og m.h.p. genoptagelse af vedligeholdelsesbehandling.

**Hvor længe fortsættes behandlingen:**

Patienter med kompleks fistelsystem har ofte behov for langvarig behandling. Behandlingen fortsættes, hvis der er komplet/partiel respons.

**Colitis ulcerosa**

**Akut svær colitis ulcerosa:**

**Hvornår behandles:**

Svært aktiv colitis ulcerosa som kun har partiel respons efter 3 - 5 hele døgn behandling med højdosis systemisk steroid kan, hvis kirurgisk behandling ikke foretrækkes, enten behandles med infliximab eller ciclosporin.

**Videre behandlingsstrategi, herunder seponering:**

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

Ved partiel respons/ingen respons bør patienten anbefales operation.

**Monitorering:**

Behandlingseffekt vurderes på baggrund af symptomer, kliniske markører (MAYO/SCCAI) og biokemi (CRP/fæces-calprotectin).

**Hvor længe fortsættes behandlingen:**

Effekten af vedligeholdelsesbehandlingen bør vurderes (klinisk / biokemisk) hver 26./52. uge.

Ved fortsat tegn på sygdomsaktivitet bør patienten tilbydes operation.

Hvis sygdommen er i ro, kan behandlingen ophøre og genmonitoreres efter 8 uger.

Ved fortsat inaktiv sygdom fortsætter patienten uden biologisk behandling.

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

Hos børn indgår forsinket vækst og pubertet i indikationsgrundlaget.

***Kronisk aktiv colitis ulcerosa:***

**Hvornår behandles:**

Biologisk behandling kan initieres ved kronisk aktiv colitis ulcerosa, som ikke bringes i ro, eller som recidiverer under aftrapning af steroidbehandling, som ikke kan holdes i ro med immunosuppressiv behandling (azathioprin, 6-mercaptopurin), og hvor kirurgi ikke foretrækkes.

**Videre behandlingsstrategi, herunder seponering:**

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

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

**Monitorering:**

Behandlingseffekt vurderes på baggrund af symptomer, kliniske markører (MAYO/SCCAI) og biokemi (CRP/fæces calprotectin).

**Hvor længe fortsættes behandlingen:**

Vedligeholdelsesbehandling med vurdering af behandlingseffekt minimum hver 26./52. uge (på baggrund af klinisk tilstand, klinisk indeks, biokemiske markører). Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages, eller kirurgi tilbydes.  
Hos børn indgår forsinket vækst og pubertet i indikationsgrundlaget.

**Efterlevelsesmål**

Det forventes, at 90 % af nye patienter vil blive behandlet ud fra behandlingsvejledningen med de lægemidler, som er rekommanderet som 1.og 2. linje behandling.

Efterlevelse af behandlingsvejledningen vil ikke kunne eftervises ved brug af etablerede registre og præparatforbrugsdata. En fyldestgørende efterlevelsesbedømmelse vil kræve etablering af en database, med obligatorisk registrering af patienter i biologisk behandling. En sådan fungerende database er ikke etableret aktuelt.

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p><b>Jens Kjeldsen</b>, overlæge, Ph.d., formand, indstillet af Dansk Gastroenterologisk Selskab</p> <p><b>Jan Fallingborg</b>, overlæge, dr. med., indstillet af Region Nordjylland</p> <p><b>Inge Nordgaard-Lassen</b>, overlæge, dr. med., indstillet af Region Hovedstaden</p> <p><b>Jens F. Dahlerup</b>, overlæge, dr. med., indstillet af Region Midt</p> <p><b>Lars Kristian Munck</b>, overlæge, indstillet af Region Sjælland</p> <p><b>Ove Schaffalitzky de Muckadell</b>, professor, ovl. dr. med., indstillet af Region Syd</p> <p><b>Jesper Hallas</b>, professor, overlæge, dr. med., indstillet af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Anders Pærregaard</b>, overlæge, dr. med., indstillet af Dansk Pædiatrisk Selskab</p> <p><b>Camilla Munk Mikkelsen</b>, cand. pharm., indstillet af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p><b>Ebbe Langholz</b>, overlæge, dr. med., inviteret af formanden</p>
-----------------------------------	---

### Ændringslog

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	Maj 2012	
2.0	Januar 2013	Efter udbud
2.1	September 2013	Golimumab registreret, begrænsning fjernet og dosering anført
2.2	Oktober 2013	Lægemedeldosering til børn og voksne præciseret
2.3	Marts 2015	Opdatering med inklusion af vedolizumab til luminal CD og kronisk UC