

Medicinrådets fælles regionale behandlingsvejledning for **kronisk leddegigt**

- valg af biologiske og targeterede syntetiske
lægemidler

Om Medicinrådets behandlingsvejledninger

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger til specifikke terapiområder angående valg mellem lægemidler til regionerne. Vejledningerne skal danne grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Baggrunden for en behandlingsvejledning er en systematisk gennemgang af videnskabelig litteratur samt en klinisk vurdering af lægemidlerne. Denne udarbejdes af det relevante fagudvalg og Medicinrådets sekretariat og offentliggøres som Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt.

Hvis et eller flere lægemidler ligestilles i behandlingsvejledningen, udarbejder Medicinrådet efterfølgende en lægemiddelrekommandation til regionerne, hvor klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.

Læs mere i Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt.

1 Formål og behandling

Formålet med behandlingsvejledningen for kronisk leddegigt er, at:

- angive retningslinjer for anvendelse af eksisterende og nye lægemidler på terapiområdet. Herunder at redegøre for, om der er klinisk betydelige forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Baggrunden for behandlingsvejledningen er *Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt*, hvor evidensen for de væsentligste effekter er gennemgået systematisk og sammenholdt med en klinisk vurdering.

Behandlingsmålet er stabil lav *disease activity score* (LDAS) eller ingen sygdomsaktivitet (remission) og tillige fravær af radiologisk 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.

2 Medicinrådets anbefaling vedr. valg af biologiske/targeterede syntetiske lægemidler til kronisk leddegigt

Fagudvalget vurderer, at der for nedenstående lægemidler ikke er klinisk betydelige forskelle på de lægemidler, der er angivet under ”anvend som 1. valg”. Derimod vurderer fagudvalget, at lægemidler angivet under ”overvej” og ”anvend ikke rutinemæssigt” ikke kan betragtes som ligestillede sammenlignet med lægemidler angivet under ”anvend som 1. valg”. For de konkrete begrundelser henvises til *Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt* afsnit 4.1.3, 4.2.3, 4.3.3 og 4.4.3.

Patienter med kronisk leddegigt, der ikke tidligere er behandlet med b/tsDMARDs, og som tolererer kombinationsbehandling med csDMARD	
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	• Abatacept s.c./i.v. • Adalimumab • Baricitinib • Certolizumab • Etanercept • Golimumab • Infliximab 4,5 mg/kg/8. Uge • Sarilumab • Tocilizumab s.c./i.v. • Tofacitinib
Overvej	
Anvend ikke rutinemæssigt	• Anakinra • Infliximab 3 mg/kg hver 8. uge • Infliximab 6 mg/kg hver 8. uge

Patienter med kronisk leddegigt, som skal skifte behandling fra et b/tsDMARD, og som tolererer kombinationsbehandling med csDMARDs	
Anvend som 1. valg*	• Abatacept s.c./i.v. • Adalimumab • Baricitinib • Certolizumab • Etanercept • Golimumab • Infliximab 4,5 mg/kg/8. uge • Rituximab • Sarilumab • Tocilizumab s.c./i.v. • Tofacitinib
Overvej	
Anvend ikke rutinemæssigt	• Anakinra • Infliximab 3 mg/kg hver 8. uge • Infliximab 6 mg/kg hver 8. uge

*Der er ikke defineret efterlevelseshøjde, da der for en del af patienterne gælder særlige overvejelser, der er afhængige af grunde til skiftet. For disse henvises til afsnit 3.1. Desuden vurderes der for en del af populationen at være individuelle forhold (f.eks. malignitet, graviditet og amning, infektionsrisiko), som kan gøre valg af et andet lægemiddel end 1.valget mere hensigtsmæssigt. For disse henvises også til afsnit 3.1.

Patienter med kronisk leddegigt, der ikke tidligere er behandlet med b/tsDMARDs, og som ikke tolererer kombinationsbehandling med csDMARD	
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	• Baricitinib • Etanercept • Sarilumab • Tocilizumab • Tofacitinib
Overvej	• Adalimumab • Certolizumab
Anvend ikke rutinemæssigt	

Patienter med kronisk leddegigt, som skal skifte behandling fra et b/tsDMARD, og som ikke tolererer kombinationsbehandling med csDMARDs	
Anvend som 1. valg	• Baricitinib • Etanercept • Sarilumab • Tocilizumab • Tofacitinib
Overvej	• Adalimumab • Certolizumab
Anvend ikke rutinemæssigt	

* Der er ikke defineret efterlevelseshøjde, da der for en del af patienterne gælder særlige overvejelser, der er afhængige af grunde til skiftet. For disse henvises til afsnit 3.1. Desuden vurderes der for en del af populationen at være individuelle forhold (f.eks. malignitet, graviditet og amning, infektionsrisiko), som kan gøre valg af et andet lægemiddel end 1.valget mere hensigtsmæssigt. For disse henvises også til afsnit 3.1.

3 Fagudvalgets øvrige overvejelser

3.1 Særlige patientpopulationer

Graviditet og biologisk behandling

Overordnet

- Iværksættelse af csDMARD og b/tsDMARD til kvinder i fertil alder bør altid være forudgået af samtale omkring familieplanlægning. Graviditet bør planlægges, mens artritten er i remission.
- Biologisk behandling under graviditet skal være en konferencebeslutning truffet på/i samråd med højtspecialiseret enhed og være forudgået af omhyggelig rådgivning af patient og partner ved reumatologisk og obstetrisk speciallæge.
- Der er publiceret over 2000 første trimester ekspositioner for TNF-hæmmere, færrest på golimumab. Der foreligger ikke særskilte data på biosimilære biologiske lægemidler.
- Behandling med TNF-hæmmere kan fortsætte indtil graviditeten konstateres, hvorfra behandling generelt anbefales seponeret.
- Der foreligger kun begrænset dokumentation vedrørende andre biologiske behandlinger end TNF-hæmmere, og patienter med graviditetsønske bør skiftes til andet lægemiddel før konception.

Bionaive patienter som påtænker graviditet

- Vælg certolizumab eller etanercept.
- Der er en rimelig mængde betryggende data (omkring 5-800 eksponerede levendefødte) for anvendelse af disse to TNF-hæmmere under graviditeten uden tegn på overhyppighed af misdannelser.
- Certolizumab og etanercept passerer i væsentlig ringere grad placenta end de øvrige TNF-hæmmere.

Ved konstateret graviditet

- Som udgangspunkt bør behandlingen – uanset den specifikke TNF-hæmmer - seponeres ved konstateret graviditet.
- Ved moderat til høj sygdomsaktivitet, og hvor der ikke er andre behandlingsmuligheder, kan TNF-hæmmere genoptages eller fortsættes i graviditeten op til uge 20. Dosisreduktion/intervaløgning skal overvejes efter uge 20.
- Ved svær sygdomsaktivitet og/eller truet organ (f.eks. synstab som følge af uvitis) kan TNF-hæmmer overvejes anvendt i hele graviditeten.
- En effektiv og veltolereret TNF-hæmmerbehandling bør ikke ændres (til certolizumab eller etanercept).

Amning

TNF-hæmmere kan benyttes under amning.

Den systemiske tilgængelighed af disse store molekyler efter enteral administration er meget lav. I de få foreliggende studier er der detekteret minimal koncentration af TNF-hæmmere i brystmælk.

For golimumab foreligger der dog ingen data.

Vacciner

Levende/levende svækkede vacciner (MFR, varicella, Gul feber, BCG, Herpes zoster og Typhus – oral vaccine) anbefales ikke givet til børn af TNF-hæmmerbehandlede mødre (hvis de er behandlede efter uge 22) i det første leveår. Børnene kan følge det øvrige vaccinationsprogram.

Infektioner

Til patienter med kendt øget infektionsrisiko bør præparater med kort halveringstid (hyppig administration) anvendes.

Kriterier for skift af behandling og valg af lægemiddel

Opnår patienten ved en given biologisk behandling ikke det definerede behandlingsmål (som defineret i afsnit 6.4) inden tre til fire måneder (primært behandlingssvigt), eller aftager effekten efter initialt klinisk respons (sekundært behandlingssvigt), skal den fortsatte behandling revurderes.

Hvis det vurderes, at patienten skal skifte behandling fra et b/tsDMARD til et andet, gælder at:

- for patienter, som har oplevet primært eller sekundært behandlingssvigt på et b/tsDMARD, gentages behandling med lægemidlet ikke.
- for patienter, som har oplevet primært behandlingssvigt på et b/tsDMARD, bør lægemidler med anden virkningsmekanisme anvendes.
- for patienter, som har oplevet intolerans/toxicitet på et b/tsDMARD, kan præparater med samme virkningsmekanisme forsøges.

For patienter som er i kombinationsbehandling med csDMARDs og b/tsDMARD, hvor csDMARD-terapi må opgives pga. bivirkninger, men hvor der er god effekt af behandlingen med b/tsDMARD. Her anbefaler fagudvalget at fortsætte med den iværksatte b/tsDMARD.

3.2 Kriterier for igangsætning af behandling

Beslutning om behandling med biologiske lægemidler træffes ved en ekspertvurdering af patientens diagnose, sygdomsstatus og behandlingserfaring. Biologisk behandling kan tilbydes såfremt følgende fire delkriterier alle er til stede:

1. Aktuell 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 csDMARD-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.

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.

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 den nationale behandlingsvejledning fra Dansk Reumatologisk Selskab (DRS).

3.3 Monitorering af effekt og bivirkninger

Vurdering af behandlingseffekt

Det anbefales, at ændringer i DAS-score og opnåelse af LDAS eller DAS-remission og radiologisk non-progression primært benyttes til vurdering af behandlingseffekt.

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 12-16 uger med henblik på behandlingsrespons. Yderligere kontrol afhænger af graden af sygdomskontrol, dog som minimum årligt.

3.4 Dosisreduktion og seponering af behandling ved remission

Mange patienter i stabil remission kan reduceres i dosis af biologisk behandling, men kun få kan helt ophøre med behandlingen uden at få flare-ups. Hos patienter i stabil remission kan dosisreduktion af b/tsDMARD overvejes, især hvis patienten samtidig får csDMARD. Patienter med auto-antistoffer tolererer formentlig dosisreduktion/seponering dårligere.

Anbefaling:

- Dosisreduktion foretages hos patienter, som har været i remission i mindst 12 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.

4 Proces

Udarbejdet af	Fagudvalget vedrørende gigtsygdomme
Godkendelsesdato	13. september 2018
Offentliggørelsesdato	13. september 2018
Dokumentnummer	25917
Versionsnummer	1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe	Se Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt

4.1 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13. september 2018	-