

DANSKE REUMATOLOGERS & FYSIURGERS ORGANISATION

19. juni 2008

Folketinget, Christiansborg,
1240 København K.
Att: Sundhedsudvalget,

Kære Sundhedsudvalg,
Formand Preben Rudiengaard, Næstformand Pia Christmas-Møller, Louise Schack Elholm, Birgitte Josefsen, Sophie Løhde, Anne-Mette Winther Christensen, Liselotte Blixt, Karin Nørgaard, Vivi Kier, Jens Peter Vernersen, Flemming Møller Mortensen, Karen J. Klint, Lene Hansen, Karl H. Bornhøft, Kamal Qureshi, Lone Dybkjær, Per Clausen.

Vedr: Ansøgning om brug af biologiske lægemidler i reumatologisk speciallægepraksis.

Til orientering er følgende ansøgning om brug af biologisk lægemidler i reumatologisk speciallægepraksis sendt til Lægemiddelstyrelsen den 19.06.2008, Sundhedsstyrelsens Sundhedsplanlægning samt til Minister for Sundhed og Forebyggelse Jacob Axel Nielsen. Endvidere er, vejledningen vedrørende brug af biologiske lægemidler fra arbejdsgruppe under DRS, som blev enstemmigt godkendt ved forårets generalforsamlinger i såvel DRS som DRFO, vedlagt.

Undertegnede vil meget gerne uddybe indholdet og ser frem til dette. .

Med venlig hilsen



Arne Nyholm Gam
Formand DRFO



16. juni 2008

Til
Lægemiddelstyrelsen
Att Jens Ersbøll
Axel Heidesgade 1
2300 København S

Ansøgning om brug af biologiske lægemidler i reumatologisk speciallægepraksis.

Mere end 3% af den danske befolkning udvikler en inflammatorisk gigtlidelse, enten reumatoid arthritis (leddegigt), psoriasisarthritis (psoriasisgigt) eller spondylarthritis (rygsøjlegigt) herunder Morbus Bechterew. Det kan dokumenteres, at behandlingen med biologiske lægemidler ved disse sygdomme med stor succes har medført, at flere og flere patienter opnår betydelig reduktion i sygdomsaktiviteten og færre kroniske ledforandringer. Funktionsniveauet bedres, hvorfor den enkeltes livskvalitet styrkes og flere bibeholder tilknytning til arbejdsmarkedet.

Behandlingen er nu veletableret i reumatologiske sygehusafdelinger. Der er faste retningslinier for, hvornår der er indikation for opstart af behandling. Efter rekomendationerne bør behandlingen startes tidligt i forløbet, hvis der ikke er tilstrækkelig effekt af vanlige remissionsinducerende stoffer. Bivirkningsprofilen er kendt og det vurderes at patienter, der har et relativt ukomplicerede forløb, har få alvorlige bivirkninger.

Dansk Reumatologisk Selskab og Danske Reumatologers og Fysiurgers organisation har i samarbejde udarbejdet retningslinier for ordination og opfølgning af patienter, der er kandidater for behandling (bilag 1).

Af retningslinierne fremgår at behandlingen skal ordineres ud fra ensartede kriterier, at der løbende skal indrapporteres til den landsdækkende kvalitetsdatabase DANBIO og at de, der ordinerer biologiske lægemidler, løbende skal deltage i kurser for at sikre optimal behandling.

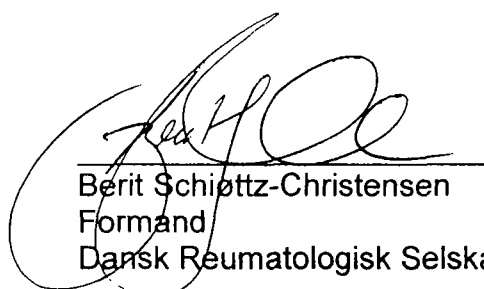
Ved tilladelse til ordination af biologiske lægemidler til patienter, der behandles for relativt ukomplicerede forløb i reumatologisk speciallægepraksis, vil der i hospitalsregi kunne frigives ressourcer til behandling af mere komplicerede forløb og til udvikling af nye behandlingsregimer.

I de øvrige Skandinaviske lande og i dermatologien finder behandling med biologiske lægemidler sted både på sygehusafdelinger og i speciallægepraksis.

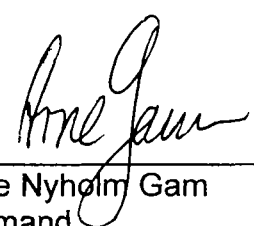
Danske Reumatologers og Fysiurgers Organisation (DRFO) søger på denne baggrund om tilladelse til at behandle med biologiske lægemidler i reumatologisk speciallægepraksis.

Vi stiller os meget gerne til rådighed for yderligere spørgsmål.

Med venlig hilsen



Berit Schjøttz-Christensen
Formand
Dansk Reumatologisk Selskab



Arne Nyholm Gam
Formand
Danske Reumatologers og Fysiurgers Organisation

Brug af biologiske lægemidler ved reumatiske sygdomme

Vejledning fra DRS og DRFO ved brug af biologiske medikamina på sygehusafdelinger og i speciallægepraksis.

Ulrik Tarp

Lis Smedegaard Andersen

Annette Hansen

Jannie Beier

Arne Gam

Berit Schiøttz-Christensen

Baggrund

TNF-alfa-hæmmer-behandling er godkendt til behandling af bl.a. reumatoid artrit (RA), psoriasisartrit (PsA) og spondylitis ankylopoietica (SA). Der foreligger opdateret international konsensus.

Patienterne udviser store individuelle variationer i forhold til sygdommens manifestationer, aggressivitet og sværhedsgrad, graden af vævsbeskadigelse, indvirkning på livskvalitet etc. Der er desuden stor individuel variation m.h.p. respons på den medicinske behandling og bivirkninger.

Disse forhold må vurderes og tages i betragtning, når biologisk behandling overvejes, ligesom effekt og bivirkninger af tidligere DMARD-behandling (Disease Modifying Antirheumatic Drugs).

Brug af TNF-alfa-hæmmere og andre biologiske medikamina kræver den nødvendige indsigt og erfaring hos den behandlende læge i forhold til diagnosticering, behandling og opfølgning af patienter med RA, PsA og SA. Den behandlende læge skal observere m.h.p. effekt og toksisitet, herunder opfølgning i registre.

TNF-alfa-hæmmerne og øvrige biologiske medikamina kan anvendes i hospitalsafdelinger, på privathospitaler og i speciallægepraksis under definerede omstændigheder.

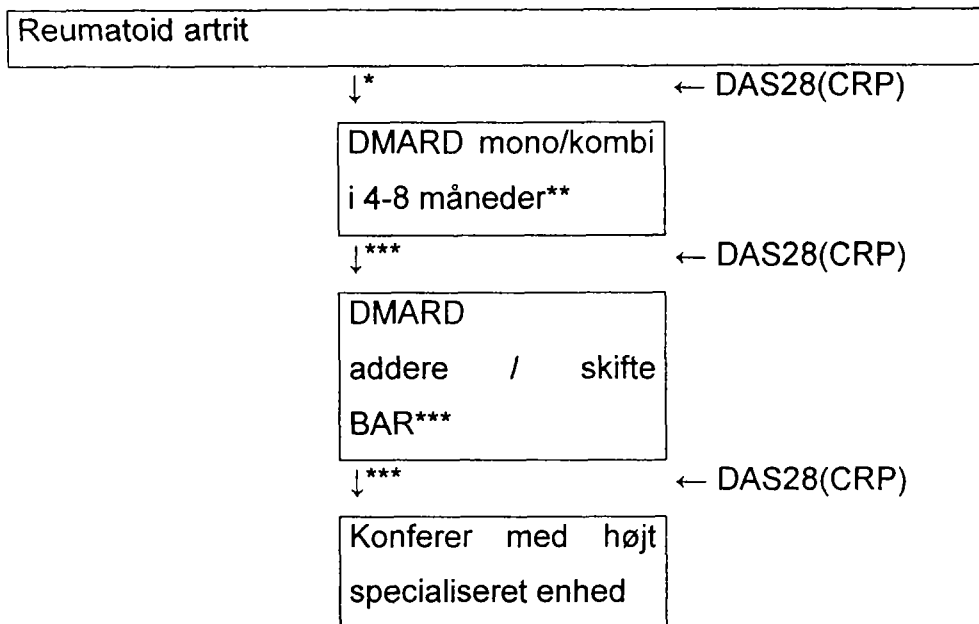
Anvendelse af biologiske medikamina forudsætter løbende kursusvirksomhed og faglig opdatering af de behandlende læger. Der etableres et kursus omkring biologisk behandling i DRS/DRFO/DANBIO-reg, hvor indikationer, behandlingskontrol og nyeste udvikling inden for området gennemgås. Kurset afholdes minimum 1 gang årligt. Speciallægen der anvender biologisk medicin forudsætter deltagelse i kursus minimum hvert 3. år.

Indikation

Reumatoid artrit:

Biologiske antireumatika (BAR) anvendes til behandling af reumatoid artrit (RA) i henhold til nedenstående flowchart. BAR omfatter TNF- α hæmmerne infliximab (Remicade),

adalimumab (Humira) og etanercept (Enbrel) samt abatacept (Orencia) og rituximab (Mabthera).



* Der gås videre til næste trin ved tegn på aktiv sygdom (klinik, symptomer, CRP, radiologisk/MR/UL progression)

** DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) omfatter de gængse langsomt virkende anti-reumatiske lægemidler. MTX er førstevalg. Andet DMARD vælges, hvis MTX er kontraindiceret. Kombinationsbehandling med DMARDs vælges i tilfælde hvor monoterapi med DMARD ikke medfører klinisk respons. I tilfælde med meget aktiv sygdom og/eller hastig progression af erosioner kan der gås direkte videre til BAR.

*** Der kan gås videre til næste trin hvis der:

ikke er klinisk respons: DAS28(CRP) <3.2

er progression af erosioner

vedvarende behov for glukokortikoider svarende til > 7,5 mg prednisolon dagligt

Spondylitis ankylopoietica:

De tre TNF-alfa-hæmmere er godkendt til behandling af svær, aktiv SA. Effekten er demonstreret i både monoterapi og i kombinationsbehandling bl.a. med Methotrexate og Salazopyrin. Godkendte doser for Infliximab er 5 mg pr. kg i.v. hver 6. til 8. uge,

Information

Patienten skal mundtlig og skriftligt orienteres om behandlingsplan, formål og eventuelle bivirkninger samt indrapportering til klinisk database (DANBIO). Udført information og patientens accept af behandlingen skal dokumenteres i journalen. Opdaterede patientinformation for biologiske præparater forefindes på DANBIO's hjemmeside.

Valg af præparat

Ved opstart af BAR vælges som førstevalg en TNF- α -hæmmer. Idet der ikke aktuelt er belæg for at de 3 tilgængelige TNF- α -hæmmere adskiller sig væsentligt, hvad angår effekt og bivirkninger.

Dosering

Infliximab 3 til 5 mg/kg iv. Til tiden 0, efter 2 og 6 uger og herefter hver 8. uge.

Infusions- og observationstid:

Akut beredskab skal være til rådighed.

Start: 2 timers infusion, 1 times observation

Efter 4 infusioner: 1 times infusion – ingen efterfølgende observation

Ved manglende respons efter 4 måneder bør behandlingen revurderes.

Adalimumab 40 mg hver 14. dag s.c., hvilket normalt også er maksimal dosering. Ved manglende respons efter 4 måneder bør behandlingen revurderes.

Etanercept 50 mg x 1 eller 25 mg x 2 ugentligt s.c., hvilket normalt også er maksimal dosering. Ved manglende respons efter 4 måneder bør behandlingen revurderes.

Abatacept Administreres som i.v. infusion over 30 minutter. Doseres efter vægt:

Legemsvægt	Dosis
< 60 kg	500 mg
60-100 kg	750 mg
> 100 kg	1000 mg

Behandlingen gentages 2 og 4 uger efter første infusion og herefter hver 4. uge. Ved manglende respons efter 4 måneder bør behandlingen revurderes.

Rituximab 1000 mg iv. 2 gange med 2 ugers mellemrum. *Bemærk:* Præmedicinering med 100 mg i.v. methylprednisolon eller 75 mg peroral prednisolon, 1000 mg paracetamol og et antihistamin bør altid gives minimum 30 minutter før hver administration af rituximab, for at nedsætte risikoen for og alvorligheden af akutte infusionsreaktioner.

Kontrol

Forprøver inden behandlingsstart:

Hæmoglobin, leukocytter og differentialtælling, trombocytter, ALAT, basisk fosfatase, creatinin, kalium, natrium, CRP og urin-stix (A,B,L,S)

Immunglobuliner ved rituximab

Hb_sAg, anti-Hb_s, anti-HCV

ANA, anti-DNA (kun ved positiv ANA)

Røntgen af thorax

Røntgen af involverede led (RA: mindst hænder og fødder)

Mantoux-test og Quantiferon test ihenhold til gældende retningslinjer

Evt. graviditetstest

Følgende besøg under behandling:

Hæmoglobin, leukocytter og differentialtælling, trombocytter, ALAT, basisk phosphotase, creatinin, kalium, natrium, CRP og urin-stix (A,B,L,S) typisk hver 6. til 8. uge

ANA, hvis indiceret af kliniske symptomer

Røntgenstatus af hænder og fødder hver 12. måned de første 2 år, herefter kun ved behandlingssvigt/skif

Seponeringskriterier

Graviditet (temporær seponering)

Moderat til svær infektion (temporær seponering), herunder udvikling af tuberkulose

Svære bivirkninger/toxicitet

Vedvarende højt glukokortikoidforbrug. Skal diskuteres ved konference.

Et års varende remission uden brug af glukokortikoid, hvorefter behandlingen kan forsøges udtrappet.

Kirurgi

Ved større elektive kirurgiske indgreb bør pauseres. Der henvises til DANBIOs patientinformation.

Etanercept 25 mg 2 x ugentligt og 50 mg 1 x ugentligt og Adalimumab 40 mg hver anden uge.

Psoriasis artrit:

De tre TNF-alfa-hæmmere er godkendt til behandling af PsA, idet der kan opnås kontrol af led- og hudsygdom, forbedring af HAQ, SF-36 samt hæmning af vævsbeskadigelse dokumenteret ved røntgen.

Virkning

TNF- α -hæmmere er rettet mod tumornekrosis faktor- α , som er et centralt proinflammatorisk cytokin. Virkningen af TNF- α kan hæmmes ved behandling med etanercept (humant tumornekrosefaktorreceptor p75 Fc-fusionsprotein), infliximab (kimerisk monoklonalt IgG-1 antistof) eller adalimumab (humant monoklonalt IgG-1 antistof).

Abatacept er en co-stimulationshæmmer, som hæmmer antigen-præsentation til T-lymfocytter og dermed deres proinflammatoriske aktivitet.

Rituximab er et monoklonalt antistof rettet mod membranmarkøren CD20, som findes på modne B-celler. Binding af antistoffet til CD20 medfører celledød som følge af komplementafhængig cytotoxicitet og antistofafhængig cellulær cytotoxicitet.

Klinisk og biokemisk målbar effekt på sygdomsaktiviteten indtræder sædvanligvis i løbet af få ugers behandling med TNF- α -hæmmere og maksimal effekt kan for alle BAR påregnes efter ca. 4 måneders behandling.

Kontraindikationer

TNF- α hæmmere

Kendt overfølsomhed over for påtænkte TNF- α hæmmer

Graviditet, amning og usikker prævention

Svær hjerteinsufficiens (NYHA III-IV)

Tidligere eller aktiv malign sygdom – dog ikke basalt cellecarcinom

Infektioner

Vira

Aktiv infektion og/eller kronisk virusinfektion med hepatitis B eller C. (hepatitis B og C serologi skal være undersøgt forud for behandlingsstart).

Aktiv eller latent tuberkulose

Udredes i henhold til gældende retningslinier på hjemmesiden for Dansk Reumatologisk Selskab (www.danskreumatologiskselskab.dk).

Andre alvorlige infektioner, såsom sepsis eller opportunistiske infektioner.

Nylig vaccination med levende agens (fx mæslinger, røde hunde, BCG-vaccine, parotis og gul feber)

Lupuslignende sygdom er en relativ kontraindikation og behandling med TNF- α hæmmere skal hos denne patientgruppe altid diskuteres og besluttes på konference. Forekomst af positive ANA og/eller anti-DNA-antistoffer uden kliniske symptomer betragtes ikke som kontraindikation.

Andre alvorlige sygdomme: ukontrolleret, svær nyre- eller leversygdom, hæmatologisk, gastrointestinal (gælder dog ikke Mb. Crohn), endokrin, kardiovaskulær, pulmonal, neurologisk eller cerebral sygdom (herunder demyeliniserende sygdom, fx dissemineret sklerose).

Graviditet og amning

Virningen af BAR på graviditet og ved amning er ikke kendt. Ved ønske om graviditet skal behandlingen ophøre inden undfangelsen (Etanercept: 3 mdr. før; Adalimumab: 4 mdr. før; Infliximab: 6 mdr. før; Rituximab: 12 mdr. før; Abatacept: ?? mdr. før) og der bør benyttes effektivt svangerskabsforebyggende middel under behandling med BAR. Dette gælder både for kvinder og mænd, selvom der ikke foreligger data om mulig føtal toksicitet overført fra mandlig partner.

Supplerende behandling

Samtidig behandling med Methotrexat anbefales. Hvis dette ikke kan anvendes, bruges eventuelt andet immunosuppressivt lægemiddel som fx Imurel, Salazopyrin, Leflunomid eller Hydroxyklorokin.

Monitorering og indberetning til DANBIO

Det er obligatorisk indberetning af patientforløb til DANBIO.

Kursus

Målet med kursusdeltagelse er at sikre en opdatering omkring anvendelse, indikationer, kontraindikationer.

Kursusindhold:

1. relevante sygdomme og diagnostiske kriterier
2. monitoreringsmetoder
3. klassifikation af sygdomsaktivitet
4. behandlingsmetoder
5. indikationer for biologisk behandling
6. rapportering til DANBIO

Praktiske forhold

Anvendelse af intravenøs behandling forudsætter tilstrækkelig monitorering af infusion og behandling af akutte infusionsrelaterede reaktioner.

Anvendelse af subkutane behandlinger forudsætter instruktion/oplæring i injektionsteknik samt håndtering af medicin.

Patientinformationer indeholder retningslinier vedrørende håndtering af bivirkninger, herunder tilfælde af akut sygdom – specifikke informationer vedr. kontaktpersoner uden for almindelig åbningstid.

Samarbejdsrelationer

Der sikres konferencemuligheder med reumatologiske kollegaer regionalt