

## Behandlingsvejledning inklusive lægemiddelrekommandation vedr. specifik medicinsk behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne

Medicinrådet har godkendt lægemiddelrekommandationen den 15. marts 2018.

Medicinrådet har ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS, men alene godkendt, at lægemiddelrekommandationen er udarbejdet på baggrund af en behandlingsvejledning, som tidligere er godkendt af RADS.

Rekommandationer udarbejdet på baggrund af RADS-behandlingsvejledninger viser en prioritering baseret alene på lægemiddelpris og ikke totalomkostninger.

”Fagudvalgets sammensætning” benævner det RADS-fagudvalg, som udarbejdede den behandlingsvejledning, der danner grundlag for lægemiddelrekommandationen. Fagudvalget har ikke været inddraget i Medicinrådets opdatering af lægemiddelrekommandationen.

|                     |             |  |
|---------------------|-------------|--|
| <b>Gældende fra</b> | 1. maj 2018 | Version: 1.2<br>Offentliggjort: April 2018 |
|---------------------|-------------|--|

### Ændringslog

| Version | Dato          | Godkendt af  | Ændring  |
|---------|---------------|--------------|--|
| 1.0     | December 2015 | RADS         | Baseret på baggrundsnotatet, som blev godkendt af RADS den 1. oktober 2015.  |
| 1.1     | Marts 2018    | Medicinrådet | Baseret på baggrundsnotatet, som blev godkendt af RADS den 1. oktober 2015 og et nyt Amgros udbud. Der er ændringer i anbefalingerne vedr. begge patientpopulationer.                    |
| 1.2     | April 2018    | Medicinrådet | Rettelse: Baseret på baggrundsnotatet, som blev godkendt af RADS den 1. december 2016. Der er som konsekvens heraf ændringer i afsnittet vedr. Kriterier for igangsætning af behandling. |

## Behandlingsvejledning inklusive lægemiddelrekommandation vedr. specifik medicinsk behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne

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>     | Relevante afdelinger<br>Lægemiddelkomitéer<br>Sygehusapoteker<br>Andre relevante interessenter   |
| <b>Udarbejdet af</b> | Fagudvalget for specifik medicinsk behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin |

### Formål

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

Formålet med RADS' lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningerne med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

### Konklusion vedr. lægemidlerne

#### Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne er implementeret i lægemiddelrekommandationen efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

#### Nydiagnosticerede patienter i WHO-FC II-III

Samtlige orale PAH-lægemidler vurderes at være effektuøssigt og bivirkningsmøssigt ligeværdige. Der er for de orale PAH-lægemidler hverken adherencemøssige eller håndteringsmøssige aspekter, som vurderes at være af betydning. Derfor vurderer RADS, at alle de orale PAH-lægemidler kan anvendes som ligeværdige 1. valg til nydiagnosticerede patienter i WHO-FC II-III.

|   | Nydiagnosticerede patienter i WHO-FC II-III |
|---|---|
| <b>1. valg til min. 95% af populationen</b> | sildenafil 20-80 mg x 3 dgl.                |
| <b>2. valg</b>                              | tadalafil 40 mg x 1 dgl.                    |
| <b>3. valg</b>                              | Bosentan "Accord" 125 mg x 2 dgl.           |

### Nydiagnosticerede patienter i WHO-FC IV

Samtlige prostanoider vurderes at være effektmæssigt ligeværdige. De farmakologiske bivirkninger vurderes ligeledes at være af samme størrelsesorden. Der er dog en række forskelle i risikoen ved svigt af device, om lægemidlerne er "klar-til-brug", håndteringshyppighed, de devicerelaterede bivirkninger, adherence og patientpræferencer (se evt. skema i bilag 4), som er af betydning i vedligeholdelsesbehandlingen, der foregår i patientens eget hjem. Disse er derimod ikke af betydning i den akutte fase.

Samlet vurderer RADS, at treprostinil frembyder betydeligt færre ulemper end epoprostenol og iloprost, og at treprostinil derfor bør anvendes som 1. valg til vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticerede patienter i WHO-FC IV. I den akutte fase kan alle prostanoiderne anvendes.

|   | Vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticerede patienter i WHO-FC IV                                   |
|---|---|
| <b>1. valg til min. 95% af populationen</b> | Remodulin i.v./s.c. i individualiseret dosis  |
| <b>2. valg</b>                              | Epoprostenol "Campus Pharma" i.v. i individualiseret dosis eller Ventavis inh. i individualiseret dosis |
| <b>3. valg</b>                              | NA  |

### Kriterier for igangsætning af behandling

Det forudsættes, at patienterne forinden har gennemgået grundig diagnostisk udredning inkl. højresidig hjertekateterisation med vasoreaktivitetstest.

Generelle principper for PAH-specifik behandling følger internationale behandlingsvejledninger.

#### Patienter, der præsenterer sig i funktionsklasse II-III:

Der indledes med oral behandling med PDE5-I/SGCS/ERA eller PRA.

Ved utilstrækkelig effekt på monoterapi (forstået som en samlet vurdering af opfyldelsen af de generelle behandlingsmål beskrevet nedenfor), eller hvis tilstanden over tid forværres, kan et andet oralt lægemiddel adderes.

- For ambrisentan + tadalafil er der publiceret positive resultater fra to mindre studier. RADS antager, at de påviste effekter også gælder ambrisentan + sildenafil.
- For macitentan + sildenafil er der publiceret positive resultater fra ét stort studie. RADS antager, at de påviste effekter også gælder macitentan + tadalafil.
- For bosentan + riociguat er der publiceret positive resultater på ét endpoint (6MWD) i en subgruppeanalyse. RADS antager, at den påviste effekt også gælder riociguat + de øvrige ERA. RADS antager desuden, at effekten gælder uanset rækkefølgen, altså uafhængigt af, hvilket af lægemidlerne der er basisbehandling og hvilket der er tillægsbehandling.
- For selexipag + ERA og/eller PDE5-I er der publiceret positive resultater, dels i et større studie på TTCW, dels i et mindre studie på PVR.
- På denne baggrund vurderer RADS, at kombinationerne ambrisentan eller bosentan eller macitentan + riociguat, kombinationerne ambrisentan eller macitentan + sildenafil eller tadalafil, kombinationerne ambrisentan eller bosentan eller macitentan + selexipag samt kombinationerne sildenafil eller tadalafil eller riociguat + selexipag alle kan anvendes til patienter, der forværres eller har manglende klinisk respons på monoterapi.

- For bosentan + tadalafil er der udelukkende publiceret negative resultater og for bosentan + sildenafil er der overvejende publiceret negative resultater. RADS mener derfor, at disse kombinationer ikke bør anvendes rutinemæssigt.

Samtidig brug af PDE5-I og riociguat er kontraindiceret, da de virker synergistisk og derved medfører høj risiko for hypotension og synkoper. Ved fortsatte symptomer på 2-stofs kombinationsbehandling kan et tredje oralt lægemiddel adderes

#### Patienter, der forværres trods optimeret oral behandling til funktionsklasse IV:

- Der kan tillægges behandling med parenteralt prostanoid. Sædvanligvis opretholdes den orale behandling, fraset selexipag.
- Der er ingen direkte RCT-dokumentation for tillæg af prostanoider til 2-stofskombinationsbehandling. Guidelines på området anbefaler dog stærkt denne tilgang. Der er ikke noget der tyder på, at prostanoidernes effekter eller farmakologiske bivirkninger adskiller sig fra hinanden ved brug i kombination. Også her er det derfor de færre samlede ulemper ved treprostinil, der afgør anbefalingerne.

#### Patienter, der præsenterer sig i funktionsklasse IV:

- Der indledes med prostanoidbehandling. Sædvanligvis er der behov for efterfølgende tillæg af oral behandling.

Overordnet går tendensen mod at være hurtigere til at tillægge endnu et lægemiddel, således at flere patienter behandles med 2- eller 3-stofskombinationer i dag end tidligere.

### **Monitorering af effekten**

Patienterne følges ambulant og vurderes klinisk og paraklinisk.

#### Generelle behandlingsmål:

- WHO funktionsklasse I-II
- Ekkokardiografi: Normal eller nær normal funktion og størrelse af højre ventrikel
- 6MWT/6MWD > 380 - 440 m (måske længere hos yngre patienter)
- Normale værdier af BNP eller NT-pro-BNP

Højresidig hjertekateterisation: Normalt højre atrietryk og normalt minutvolumen

### **Kriterier for skift af behandling**

Da PAH er kronisk og progredierende, vil det for den enkelte patient ikke være muligt at vurdere, om et utilfredsstillende langtidsbehandlingsrespons skyldes manglende effekt af præparatet, eller om behandlingen rent faktisk med succes har forhindret en yderligere forværring. Derfor vil man i denne situation sædvanligvis ikke ophøre med en iværksat behandling, hvis denne i øvrigt tåles, men addere et nyt præparat.

Ved manglende eller utilstrækkelig effekt på monoterapi adderes sædvanligvis et andet oralt lægemiddel. Tilsvarende tillægges prostanoid ved manglende effekt på 2-stofskombinationsbehandling.

Ved bivirkninger overvejes om disse er dosisafhængige og om dosis kan reduceres. Ved uacceptable bivirkninger skiftes til andet lægemiddel.

### Kriterier for seponering af behandling

Da PAH er en kronisk lidelse vil der sædvanligvis ikke være behov for at ophøre med behandling med mindre der tilkommer bivirkninger eller nye videnskabelige data, der ændrer den generelle behandlingsalgoritme. Særlige forhold kan gøre sig gældende i en pallierende terminalfase af sygdommen.

### Algoritme

|  |  |
|--|--|
| <b>Nydiagnosticerede patienter i FC II-III</b> | <b>Nydiagnosticerede patienter i FC IV</b> |
| <b>Anvend:</b><br>sildenafil                   | <b>Anvend:</b><br>Remodulin                |

### Fagudvalgets sammensætning

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| <b>Fagudvalgets sammensætning</b> | <p><b>Formand Søren Mellemkjær</b>, overlæge, ph.d.<br/>Dansk Cardiologisk Selskab</p> <p><b>Jørn Carlsen</b>, overlæge, dr. med.<br/>Region H</p> <p><b>Claus Holst-Hansen</b>, overlæge, ph.d.<br/>Region Nord</p> <p><b>Lars Juel Andersen</b>, overlæge, ph.d.<br/>Region Sjælland</p> <p><b>Knud Nørregaard Hansen</b>, overlæge<br/>Region Syd</p> <p><b>Mette Marie Hougaard Christensen</b>, afdelingslæge<br/>Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Tania Truelshøj</b>, klinisk farmaceut, cand. pharm,<br/>Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p><b>John Bonde Knudsen</b>, overlæge<br/>Dansk Reumatologisk Selskab</p> <p><b>Charlotte Uggerhøj Andersen</b>, 1. reservelæge, ph.d.<br/>Dansk Lungemedicinsk Selskab</p> |
|-----------------------------------|--|