

Behandlingsvejledning for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis

(Tidligere kaldt biologisk behandling af dermatologiske lidelser)

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.

Målgruppe	Dermatologiske afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis Jens Löwenstein <jlo@duba-b8.com> under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Gældende fra	28. september 2016	Version: 3.1 Dok.nr: 264902 Offentliggjort: November 2016

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.

Lægemiddel	Dosering
Etanercept	50 mg ugentligt de første 12 uger, herefter 50 mg ugentligt.
Infliximab	5 mg / kg legemsvægt (80 kg) uge 0, 2 og 6, herefter hver 8. uge.
Adalimumab	2 x 40 mg uge 0, 40 mg uge 1, herefter 40 mg hver 2. uge
Ustekinumab	≤ 100 kg: 45 mg, > 100 kg: 90 mg 1 dosis uge 0, 1 dosis uge 4, herefter 1 dosis hver 12 uge
Secukinumab	2 x 150 mg uge 0, 1, 2, 3 og 4, herefter 2 x 150 mg månedligt
Ixekizumab	2 x 80 mg uge 0, 1 x 80 mg uge 2, 4, 6, 8, 10, 12, herefter 80 mg hver 4. uge

Konklusion vedr. lægemidlerne

<p>Naive og skifte patienter med moderat til svær psoriasis <u>uden</u> ledpåvirkning, som har oplevet behandlingssvigt på konventionel 1. generations immunmodulerende behandling med en PASI >10 i henhold til DDS guideline.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ved tidligere effekttab overfor aktuelt lægemiddel anvendes næstfølgende lægemiddel. • Ved primær svigt vælges lægemiddel med anden virkningsmekanisme. • Ved sekundær svigt, hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået god behandlingsrespons, kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes. 	
<p>1. linje, 2., 3. og 4. linje uprioriteret til min. 80 % af populationen (1. linje)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab eller • Ustekinumab eller • Secukinumab eller • Ixekizumab
<p>5. og 6. linje</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept eller • Infliximab
<p>Anbefales ikke*</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apremilast

* Apremilast anbefales som udgangspunkt ikke for patientpopulationen P₁ på baggrund af den kliniske relevant dårligere effekt end de anbefalede lægemidler.

<p>Naive og skifte patienter med moderat til svær psoriasis <u>med</u> ledpåvirkning*, som har oplevet behandlingssvigt på konventionel 1. generations immunmodulerende behandling med en PASI > 10 i henhold til DDS guideline.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ved tidligere effekttab overfor aktuelt lægemiddel anvendes næstfølgende lægemiddel. • Ved primær svigt vælges lægemiddel med anden virkningsmekanisme. • Ved sekundær svigt, hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået god behandlingsrespons, kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes. 	
<p>1. og 2. linje uprioriteret til min. 80 % af populationen (1. linje)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab eller • Secukinumab
<p>3. linje</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab
<p>4. og 5. linje, uprioriteret</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept eller • Infliximab
<p>Anbefales ikke**</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apremilast

* Patienter, for hvem ledpåvirkningen er det dominerende symptom, behandles efter reumatologisk behandlingsvejledning for psoriasisarthritis.

** Apremilast anbefales som udgangspunkt ikke for patientpopulationen P₂ på baggrund af den klinisk relevant dårligere effekt end de anbefalede lægemidler.

Kriterier for igangsætning af behandling

I overensstemmelse med nationale og internationale guidelines skal patienten have psoriasis med svære hudmanifestationer, defineret som PASI \geq 10, eller DLQI \geq 10. Sværhedsgraden dokumenteres før påbegyndelsen af biologisk behandling. For patienter, som skifter fra 1. generations immunmodulerende behandling til 2. generations immunmodulerende behandling, kan sværhedsgradsmåling fra før påbegyndelse af den første behandling anvendes. Begrundelsen er, at PASI/DLQI påvirkes af behandling, og man som udgangspunkt ikke anvender wash-out periode.

- Psoriasis vulgaris
- Alder $>$ 18 år
- Patienten responderer ikke på, eller har kontraindikationer over for eller er intolerant (uacceptable virkninger) over for lokalbehandling med steroid, lysbehandling i form af smalspektret UVB eller PUVA og methotrexat (MTX). Manglende respons på methotrexat defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, som er behandlet minimum 2 mdr. med højeste tolererede dosis (15-20 mg ugentligt peroralt). Ved utilstrækkelig effekt eller gastrointestinale gener af oral MTX skal subkutan administration forsøges. Manglende vilje til at begrænse alkoholforbruget er en kontraindikation for MTX, men ikke en genvej til biologisk behandling. Patienten bør derfor forsøge en anden oral behandling før biologisk behandling initieres.
- Hvis der er kontraindikationer for methotrexat bør patienten, før biologisk behandling påbegyndes, ligeledes have manglende respons eller have kontraindikationer over for, eller være intolerant (uacceptable bivirkninger) over for ciclosporin eller acitretin. Manglende respons på ciclosporin defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patient, som er behandlet minimum 2 mdr. med ciclosporin i en dosis på 2,5-5 mg/kg daglig. Manglende respons på acitretin defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienten, som er behandlet minimum 3 mdr. med acitretin i en dosis på 25-50 mg dagligt.

Monitorering af effekten

Da al behandling med biologiske lægemidler skal følge fælles kliniske retningslinjer og rapporteres til relevant database, er det et absolut krav fra Sundhedsstyrelsen, at alle behandlinger af dermatologiske patienter med de i denne vejledning omhandlede biologiske lægemidler rapporteres til DermBio (www.dermbio.dk). Rapportering af relevante parametre til DermBio vil tillige kunne anvendes i forbindelse med analyse af forbrug, skift mellem de biologiske lægemidler og monitorering af efterlevelse af behandlingsvejledning.

Bivirkninger skal som i alle andre tilfælde indrapporteres til Lægemiddelstyrelsen, for eksempel gennem www.meldenbivirkning.dk.

Kriterier for skift af behandling

10 % - 15 % af patienter/år vil have behov for præparatskift på grund af aftagende klinisk effekt af anti-TNF eller en bivirkning. 50 % af alle patienter vil stoppe eller skifte behandling med anti-TNF inden for 4 år. Ustekinumab har et 5 % - 10 % frafald/år.

Skift fra en anti-TNF til en anden anti-TNF er forbundet med en 10 % - 40 % lavere responsrate (PASI50, PASI75) i forhold til effekten hos biologisk naive patienter i fase III kliniske studier. Skift fra anti-TNF til ustekinumab er forbundet med et 10 %-20 % lavere initiale respons (moderat kvalitet evidens), men responsen synes at være bevaret for minimum et år (meget lav kvalitet evidens).

Det primære behandlingssvigt synes ofte at være en klasseeffekt og skift til præparat med anden virkningsmekanisme (anti-TNF til anti-p40 og vice versa) er en mere rationel tilgang end skift inden for den samme terapeutiske gruppe (anti-TNF til anden anti-TNF). Dette gælder ikke patienter med psoriasis artrit, hvor behandlinger med anti-TNF-alfa antistof har en bedre dokumenteret effekt.

For apremilast er vist dårligere respons hos patienter som tidligere har fået biologisk behandling.

Ved manglende opfyldelse af langsigtede behandlingsmål (sværhedsgraden overstiger det prædefinerede niveau ved 2 konsekutive kontroller over mindst 3 måneder) anvises flg. muligheder (ikke prioriteret):

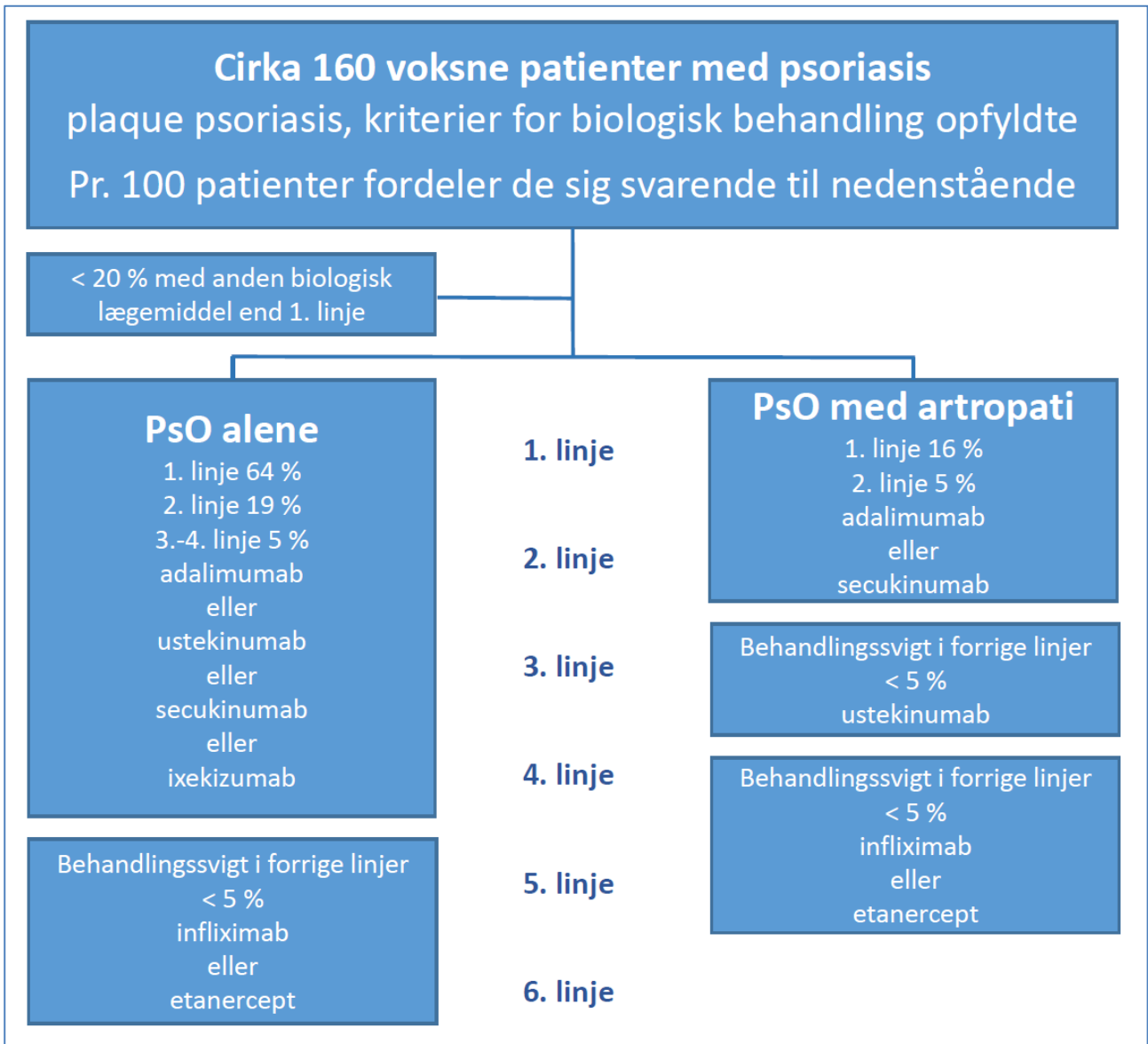
- Behandling modificeres ved at tilføje en konventionel behandling (methotrexat, kortvarig UVB-behandling, retinoider) (meget lav kvalitet, svag rekommandation for).
- Øgning af dosis af 2. generations immunmodulerende behandling eller forkortet behandlingsinterval (lav kvalitet evidens, stærk rekommandation for, hvis dosisøgning er omkostningsneutral).
- Skift til anden 2. generations immunmodulerende behandling ((hvis muligt, skift til et lægemiddel med en anden virkningsmekanisme, da det synes at være fordelagtigt) (meget lav til lav kvalitet evidens, svag rekommandation))

Fortsætte uændret, hvis det skønnes at det ikke er realistisk at opnå bedre effekt på anden behandling.

Kriterier for seponering af behandling

Ved opfyldelse af langsigtede behandlingsmål vil behandling sædvanligvis fortsætte, og der kan ikke forventes ophør med 2. generations immunmodulerende biologisk behandling, som må opfattes som værende livsvarig for patienter med disse sygdomme.

Algoritme



- Ved tidligere effekttab overfor aktuelt lægemiddel anvendes næstfølgende lægemiddel
- Ved primær svigt vælges lægemiddel med anden virkningsmekanisme
- Ved sekundær svigt, hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået god behandlingsrespons, kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes.

Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Lars Erik Bryld, formand, overlæge, cand.med., lektor, ph.d. Dansk Dermatologisk Selskab og Region Sjælland.</p> <p>Lars Iversen, næstformand, professor, dr.med. Dansk Dermatologisk Selskab og Region Midtjylland.</p> <p>Sigurd Broesby-Olsen, overlæge, klinisk lektor. Region Syddanmark</p> <p>Lone Skov, professor, overlæge, dr.med., ph.d. DERMBIO og Region Hovedstaden</p> <p>Birgitte Brock, overlæge, lektor, ph.d., sektionsleder Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Camilla Munk Mikkelsen, farmaceutisk sekretær, cand.pharm. Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Robin Christensen, biostatistiker, professor klin. epidem., ph.d., Parker Instituttet. Inviteret af formanden</p>
-----------------------------------	--

Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	2012.01	1. vurdering
2.0	2013.06	Stadfæstelse af ustekinumab som muligt 1. valg.
3.0	2016.05	Vurdering af secukinumab og apremilast. Anbefaling af secukinumab som muligt 1. valg ved psoriasis og ved psoriasisartropati.
3.1	2016.10	Indplacering af ixekizumab i 1. linje ved psoriasis.