

## Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af psoriasis arthritis (PsA)

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>	Reumatologiske afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af psoriasis arthritis (PsA) under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Baggrundsnotat godkendt af RADS</b>	1. december 2016	Version: 3.1 Dok.nr: 267934 Offentliggjort: januar 2017

### Formål

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

## Konklusion og algoritme vedrørende lægemidlerne

<b>Behandlingskaskade for patienter med PSA uden eller med milde symptomer på plaque psoriasis</b> med angivelse af efterlevelsescmål for 1. og 2. linje i %.				
Ved valg af lægemiddel kan der tages hensyn til de tilstedeværende ressourcer, herunder fysiske rammer, i den behandelende afdeling, samt om der er individuelle forhold som gør det nødvendigt at fravige rekommandationen for at opnå det forventede behandlingsresultat.				
<b>1. og efterfølgende linjer</b>  Mindst 1 TNF hæmmer skal indgå som 1. eller 2. linje for den enkelte patient.  Patienter som tidligere har oplevet behandlingssvigt med et lægemiddel kan ikke få gentaget denne behandling.  Lægemidlerne placeres i lægemiddelrekommandationen i rækkefølge på baggrund af pris.		<b>P1 PSA</b>	<b>P2 PSA + tidligere eller nuværende uveitis</b>	<b>P3 PSA + tidligere eller nuværende inflammatorisk tarmsygdom (IBD)</b>
	<b>1. og 2. linje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>infliximab<sup>Ω</sup></li> <li>adalimumab</li> <li>etanercept 50 mg</li> <li>certolizumab</li> <li>golimumab</li> <li>secukinumab 150 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>infliximab<sup>Ω</sup></li> <li>adalimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>infliximab<sup>Ω</sup></li> <li>adalimumab</li> <li>golimumab (kun ved UC)</li> </ul>
	<b>3. linje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>infliximab<sup>Ω</sup></li> <li>adalimumab</li> <li>etanercept 50 mg</li> <li>certolizumab</li> <li>golimumab</li> <li>secukinumab 300 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>infliximab<sup>Ω</sup></li> <li>adalimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>infliximab<sup>Ω</sup></li> <li>adalimumab</li> <li>golimumab (kun ved UC)</li> </ul>
	<b>4. og efterfølgende linjer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>infliximab<sup>Ω</sup></li> <li>adalimumab</li> <li>etanercept 50 mg</li> <li>certolizumab</li> <li>golimumab</li> <li>ustekinumab</li> <li>secukinumab 300 mg</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>ustekinumab (kun ved CD)</li> </ul>
	<b>Anvend ikke rutinemæssigt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>apremilast</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>apremilast</li> <li>etanercept</li> <li>certolizumab</li> <li>golimumab</li> <li>ustekinumab</li> <li>secukinumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>apremilast</li> <li>etanercept</li> <li>certolizumab</li> <li>secukinumab</li> </ul>
<b>Efterlevelse for 1. og 2. linje ≥90 %</b>	<b>Ved subkutan regime som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris</b>  1. linje, 1. valg: ≥90 % af populationen på subkutan formulering  (I lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne)		<b>Ved IV regime som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris (1.valg + 2. valg ≥ 90%)</b>  1. linje, 1. valg ≥60 % af populationen på IV formulering  1. linje, 2. valg: <30 % af populationen på subkutan formulering  (I lægemiddelrekommandationen anføres ét IV lægemiddel og ét subkutant lægemiddel)	

<sup>Ω</sup> Kun ved samtidig behandling med MTX, eller i monoterapi ved intolerance eller kontraindikation for MTX

Ved primær non respons overvejes anden virkningsmekanisme.  
Methotrexat anvendes som adjuvans til TNF hæmmer ved behandling af perifer ledinvolvering.

### Behandlingskaskade for patienter med PSA med moderate til svære symptomer på plaque psoriasis

med angivelse af behandlingsmål for 1. linje i %

Ved valg af lægemiddel kan der tages hensyn til de tilstedeværende ressourcer, herunder fysiske rammer, i den behandelende afdeling, samt om der er individuelle forhold som gør det nødvendigt at fravige rekommandationen for at opnå det forventede behandlingsresultat.

<b>1. og efterfølgende linjer</b>		<b>P4 PSA</b>	<b>P5 PSA + tidligere eller nuværende uveitis</b>	<b>P6 PSA + tidligere eller nuværende inflammatorisk tarmsygdom</b>
<p>Mindst 1 TNF hæmmer skal indgå som 1. eller 2. linje for den enkelte patient.</p> <p>Patienter som tidligere har oplevet behandlingssvigt med et lægemiddel kan ikke få gentaget denne behandling.</p> <p>Lægemidlerne placeres i lægemiddelrekommandationen i rækkefølge på baggrund af pris.</p>	<b>1.-2. linje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infliximab<sup>Ω</sup></li> <li>• adalimumab</li> <li>• secukinumab 300 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infliximab<sup>Ω</sup></li> <li>• adalimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infliximab<sup>Ω</sup></li> <li>• adalimumab</li> </ul>
	<b>3. linje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infliximab<sup>Ω</sup></li> <li>• adalimumab</li> <li>• secukinumab 300 mg</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ustekinumab (kun ved CD)</li> </ul>
	<b>Efterfølgende linjer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• etanercept 50 mg (100 mg de første 12 uger)</li> <li>• ustekinumab</li> </ul>		
	<b>Anvend ikke rutinemæssigt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• apremilast</li> <li>• certolizumab</li> <li>• golimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• apremilast</li> <li>• etanercept</li> <li>• certolizumab</li> <li>• golimumab</li> <li>• ustekinumab</li> <li>• secukinumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• apremilast</li> <li>• etanercept</li> <li>• certolizumab</li> <li>• golimumab</li> <li>• secukinumab</li> </ul>
<b>Efterlevelse for 1. og 2. linje ≥90 %</b>	<p><b>Ved subkutan regime som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris</b></p> <p>2. linje, 1. valg: ≥80 % af populationen på subkutan formulering</p> <p>(I lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne)</p>		<p><b>Ved IV regime som 1. linje på baggrund af lægemiddelpris (1.valg + 2. valg ≥ 90%)</b></p> <p>2. linje, 1. valg ≥60 % af populationen på IV formulering</p> <p>2. linje, 2. valg: &lt;30 % af populationen på subkutan formulering</p> <p>(I lægemiddelrekommandationen anføres ét IV lægemiddel og ét subkutant lægemiddel)</p>	

<sup>Ω</sup> Kun ved samtidig behandling med MTX, eller i monoterapi ved intolerance eller kontraindikation for MTX

Ved primær non respons overvejes anden virkningsmekanisme. Methotrexat anvendes som adjuvans til TNF hæmmer ved behandling af perifer ledinvolvering.

<b>Anbefalet dosering</b>									
Apremilast	Dag 1	Dag 2		Dag 3		Dag 4		Dag 5	
	Morgen	Morgen	Aften	Morgen	Aften	Morgen	Aften	Morgen	Aften
	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg
	Herefter 30 mg morgen og aften.								
Etanercept til PsA uden moderat til svær psoriasis	25 mg subkutant 2 gange ugentligt eller 50 mg subkutant 1 gang ugentligt								
Etanercept til PsA med moderat til svær psoriasis	50 mg subkutant 2 gange ugentligt i første 12 uger, herefter 50 mg subkutant 1 gang ugentligt (eller 25 mg subkutant 2 gange ugentligt)								
Infliximab	5 mg/kg legemsvægt intravenøst uge 0, 2, 6 og herefter hver 8 uge								
Adalimumab	40 mg subkutant hver 14. dag								
Certolizumab	400 mg s.c. uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge eller 400 mg s.c. uge 0, 2 og 4, herefter 400 mg hver 4. uge								
Golimumab	50 mg s.c. 1 gang om måneden på samme dato								
Ustekinumab	Patienter ≤ 100 kg: 45 mg s.c. uge 0 og efter 4 uger, herefter hver 12 uge. Patienter > 100 kg: 90 mg s.c. uge 0 og efter 4 uger, herefter hver 12 uge.								
Secukinumab	Bionaive: 150 mg s.c. uge 0, 1, 2, 3, 4 og herefter månedligt. Bioerfarne: 300 mg s.c (2 x 150 mg) uge 0, 1, 2, 3, 4 og herefter månedligt.								

### Efterlevelsesmål

Der vil årligt blive foretaget udtræk fra DANBIO vedrørende anvendelsen af biologisk medicin på de reumatologiske afdelinger i Danmark fordelt på de enkelte lægemidler. Dette gælder både det prævalente forbrug og anvendelsen til førstegangsbearbejdede patienter. Der forventes efterlevelsesmål af førstevalgslægemiddel på ca. 90 % for patienterne med og uden uveitis eller inflammatorisk tarmsygdom.

## Kriterier for igangsætning af behandling

### Initiering af behandling

I overvejelserne vedrørende behandlingsindikation for biologisk behandling ved PsA må indgå de forskellige domæner, den enkelte patient kan præsentere symptomer fra på det givne tidspunkt i sygdomsforløbet. Desuden må graden af sygdomsaktivitet inden for de enkelte domæner overvejes. Der skal opsættes mål for behandlingen (se nedenfor). Behandlingsrespons skal vurderes efter 4 måneder og ved insufficient respons skal behandlingen afsluttes.

### Diagnose

Både Moll & Wrigth's klassifikationskriterier og de nyligere CASPAR-kriterier kan anvendes.

#### Moll & Wrigth -kriterier:

Alle tre kriterier skal være opfyldt:

- inflammatorisk ledsygdom
- psoriasis
- negativ reumafaktor

#### CASPAR-kriterier:

- Inflammatorisk ledsygdom (i led, columna eller enteser)
- Plus  $\geq 3$  point ved nedenstående kategorier:
  - psoriasis (i anamnesen (tidligere set hudmanifestation eller disposition herfor) = 1 point, aktuel ved klinisk undersøgelse = 3 point)
  - tegn på neglepsoriasis ved klinisk undersøgelse (pitting, onycholyse, hyperkeratose, oilspots) = 1 point
  - negativ reumafaktor (valgfri analysemetode dog ikke latex-metodologi) = 1 point
  - dactylitis ved klinisk undersøgelse eller anamnestic beskrevet af reumatolog = 1 point
  - røntgenverificeret knoglenyddannelse (ikke osteofytter) på hænder og/eller fødder = 1 point.

### Kriterier for behandling med et biologisk lægemiddel

1. Betydelig sygdomsaktivitet bedømt ved en ekspertvurdering af klinik og paraklinik.
  - Ved isoleret axial sygdom henvises til RADS SPA baggrundsnotat for spondylartropati.
  - Ved udelukkende perifere manifestationer af PsA, skal MTX være forsøgt evt. i kombination med systemisk steroid i beskeden dosis ( $\leq 7,5$  mg dagligt eller lokal steroidinjektion i led).
2. Dokumenteret vedvarende ( $> 4$  uger) og væsentlige selvrapporterede symptomer (ved aksiale symptomer BASDAI  $\geq 40$  mm (0-100)) ved mindst 2 målinger.
3. Ingen kontraindikationer til biologiske og syntetiske targetterede behandlinger. Kontraindikation omfatter primært tidligere malign sygdom, demyeliniserende lidelse, hjerteinsufficiens eller recidiverende svær infektion.
4. Beslutningen om start af behandling skal træffes på konference med deltagelse af speciallæger i reumatologi.

*Alle fire kriterier skal være opfyldt.*

### **Screening og sikkerhed**

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 DRS-vejledning. ([www.danskreumatologiskelskab.dk](http://www.danskreumatologiskelskab.dk)).

### **Vurdering af behandlingseffekt**

Et sufficient behandlingsrespons defineres ved aksial sygdom som en reduktion af BASDAI udgangsværdien på enten 50 % eller 20 mm og et ekspertvurderet positivt respons senest 4 måneder efter behandlingsstart.

Ved perifer arthritis seponeres/revurderes behandling, hvis ACR-50 ikke opnås.

De kliniske registreringsstudier fokuserer på effekten på hud og/eller ledsymptomer. Der er ingen studier med biologiske lægemidler, som har den terapeutiske effekt på entesitis, dactylitis eller spondylitis som primære endemål.

Værktøjer til vurdering af behandlingseffekten er alle adapteret fra kliniske studier, ofte overført fra behandling af reumatoid arthritis, og er generelt ikke valideret til PsA.

Enkeltstående har entesitis-scores ikke vist sig valide (35), og HAQ-score ikke valideret for PsA.

Der er nyligt publiceret et redskab (CPDAI = ComPOSITE Disease Activity Index) til en samlet vurdering af alle 5 domæner (hud, perifere led, aksiale skelet, enteser og dactylitis) (36). Pågående studier validerer denne og andre metoder (37-39).

I ventetiden på resultaterne herfra anbefales effekt af behandling vurderet:

Ved udelukkende axial sygdom:

- smerteVAS
- globaleVAS (patients vurdering)
- patientoplevet sygdomsaktivitet BASDAI
- funktion (BASMI)
- parakliniske inflammationstegn (CRP/SR)

Ved perifer ledsygdom:

- smerteVAS
- globaleVAS (patients vurdering)
- ømme led (68 led)
- hævede led (66 led)
- HAQ-score
- parakliniske inflammationstegn (CRP/SR)
- lægens globale VAS

Ved tvivl kan suppleres med UL til vurdering af enteser og MR ved manifestationer i aksiale skelet (columna og SI-led).

Vurdering af hudmanifestationer bør ske i samarbejde med en dermatolog.

### **Dokumentation af sygdomsstatus, behandling, effekt og eventuelle bivirkninger**

Data for alle patientforløb opsamles i DANBIO. Dokumentation sikres før behandling, ved behandlingsstart, og herefter efter hver 3., 6., 12. måned. Yderligere kontrol afhænger af graden af sygdomskontrol og foretages minimum hver 6. måned.

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

Behandlingssvigt ved anvendelse af en TNF-hæmmer udelukker ikke mulighed for effekt af en ny TNF-hæmmer, ustekinumab, secukinumab eller apremilast. Beslutning om nyt behandlingsforsøg baseres bl.a. på evt. tilstedeværelse af dokumenterede positive prædiktorer for respons (f.eks. positiv HLA-B27, forhøjet CRP, mange led involveret, dårlig CV risikoprofil) eller MR-scannings-/røntgenfund.

Efter svigt af 2 TNF-hæmmere kan lægemiddel med anden virkningsprofil overvejes.

Ved primær svigt af TNF-hæmmer bør lægemiddel med anden virkningsprofil overvejes.

### **Kriterier for seponering af behandling under aktiv sygdom**

Seponering gennemføres ved:

- 1) Uacceptable bivirkninger eller manglende effekt som anført under skiftekræterier.
- 2) Kritisk komorbiditet (i henhold til produktresumeeer: infektion, svær hjerteinsufficiens, demyeliniserende lidelser, cancer mm.)
- 3) Vedrørende ønske om konception og/eller ved konstateret graviditet: Se under Punkt 7 "patientprofiler"

### **Kriterier for dosisreduktion og seponering af behandling ved remission**

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for seponering/dosisreduktion for patienter med PSA. RADS kan på baggrund af den foreliggende evidens derfor ikke komme med generelle anbefalinger. Ved eventuel dosisreduktion skal patienterne kontrolleres tæt og være velinformerede om risikoen for flare-up og symptomer samt handling herpå. Abrupt seponering anbefales ikke.

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p><b>Formand Hanne Merete Lindegaard</b>, Overlæge, ph.d., Dansk Medicinsk Selskab og Dansk Reumatologisk Selskab, samt Region Syddanmark</p> <p><b>Næstformand, Lis Smedegaard Andersen</b>, ph.d., speciallæge i intern medicin og reumatologi. Dansk Reumatologisk Selskab</p> <p><b>Vivian Kjær Hansen</b>, Ledende overlæge, Region Nordjylland</p> <p><b>Tove Lorenzen</b>, Specialeansvarlig overlæge, Region Midtjylland</p> <p><b>Marcin Szkudlarek</b>, Overlæge, ph.d., Region Sjælland</p> <p><b>Jesper Nørregaard</b>, Klinikchef, ledende overlæge, dr.med., Region Hovedstaden</p> <p><b>Birgitte Brock</b>, Overlæge, lektor, ph.d., sektionsleder. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Camilla Munk Mikkelsen</b>, Farmaceutisk sekretær, cand.pharm. Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p><b>Dorte Vendelbo Jensen</b>, Overlæge DANBIO</p> <p><b>Lene Mandrup Thomsen</b>, Fysioterapeut, Master i Rehabilitering. Gigtforeningen</p> <p><b>Troels Herlin</b>, Overlæge, professor, dr.med. Inviteret af formanden</p> <p><b>Robin Christensen</b>, Cand.scient. ph.d., lektor i medicinsk statistik, seniorstatistiker. Inviteret af formanden</p> <p><b>Lone Skov</b>, Professor, overlæge, dr. med ph.d., Hud- og allergi afdelingen, Gentofte Hospital. Inviteret af formanden</p>
	<p><b>Marcin Szkudlarek</b> <b>Lis Smedegaard Andersen</b> <b>Lone Skov</b> <b>Robin Christensen</b></p>

## Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	2012.05	1. vurdering
2.0	2013.06	2. vurdering
2.1	2014.05	Certolizumab medtaget som muligt 1. valg og ustekinumab som muligt 2. valg i behandlingsskaskaden.
3.0	2016.12	3. vurdering. Secukinumab medtaget som muligt 1. valg
3.1	2017.12	Datoer opdateret