

Lægemiddelrekommandation for 2. generations immunmodulerende lægemedler til behandling af psoriasis

Medicinrådet har anbefalet brodalumab (Kyntheum) og guselkumab (Tremfya) som mulig standardbehandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling (bilag 2 og 3). Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener har vurderet, at brodalumab og guselkumab udgør et klinisk ligestillet alternativ til de øvrige ligestillede 1. linje lægemidler jf. RADS' baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis fra september 2016 (https://rads.dk/media/3941/beh-psoriasis-vers-31-nov-2016_s.pdf) og det opdaterede sammenligningsgrundlag fra juni 2018 (<https://medicinraadet.dk/media/8886/bgn-pso-31-1-juni-2018.pdf>).

Herefter er der afholdt et nyt udbud for lægemidlerne til behandling af psoriasis.

Medicinrådet har derudover ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS. De øvrige dele af RADS' behandlingsvejledning (bilag 1) og baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis er derfor gældende, indtil Medicinrådet har udarbejdet en behandlingsvejledning for psoriasis.

Denne lægemiddelrekommandation erstatter tidligere lægemiddelrekommandationer vedr. behandling af psoriasis.

Medicinrådets lægemiddelrekommandation viser en prioritering baseret alene på lægemiddelpris og ikke totalomkostninger. Rekommandationen for patienter uden ledaffektion er baseret på RADS' behandlingsvejledning, det opdaterede sammenligningsgrundlag samt Medicinrådets anbefalinger vedrørende brodalumab og guselkumab i de doser, der er nævnt i disse dokumenter. Rekommandationen for patienter med psoriasisartropati er baseret på RADS' behandlingsvejledning og det opdaterede sammenligningsgrundlag.

Godkendt af Medicinrådet	14. november 2018	Version: 1.0 Dokumentnr.: 29768
Gældende fra	1. april 2019	Offentliggjort: november 2018

Nedenstående skema angiver rækkefølgen på behandlingsregimer. Behandlingsregimer markeret med hvidt er klinisk ligestillede 1. linjebehandlinger. Behandlingsregimer markeret med lysegrå er klinisk ligestillede 2. linjebehandlinger.

	Psoriasis uden ledaffektion: Nye patienter og patienter der skal skifte behandling
1. valg til minimum 80 % af populationen	Hyrimoz (Region Sjælland og Hovedstaden), Imraldi (Region Syddanmark, Midtjylland og Nordjylland), adalimumab 2 x 40 mg uge 0, 40 mg uge 1, herefter 40 mg hver 2. uge.
2. valg	Taltz, ixekizumab 2 x 80 mg uge 0, 1 x 80 mg 2, 4, 6, 8, 10, 12, herefter 80 mg hver 4. uge.
3. valg	Cosentyx, secukinumab 2 x 150 mg uge 0, 1, 2, 3 og 4, herefter 2 x 150 mg månedligt.
4. valg	Kyntheum, brodalumab 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge.
5. valg	Stelara, ustekinumab ≤ 100 kg: 45 mg, > 100 kg: 90 mg 1 dosis uge 0, 1 dosis uge 4, herefter 1 dosis hver 12. uge.
6. valg	Tremfya, guselkumab 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge.
7. valg	Zessly, infliximab 5 mg / kg legemsvægt (80 kg) uge 0, 2 og 6, herefter hver 8. uge.
8. valg	Benepali, etanercept 2 x 50 mg ugentligt de første 12 uger, herefter 50 mg ugentlig.
Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme target ikke bruges sekventielt.	

Nedenstående skema angiver rækkefølgen på behandlingsregimer. Behandlingsregimer markeret med hvidt er klinisk ligestillede 1. linjebehandlinger. Behandlingsregimer markeret med lysegrå er klinisk ligestillede 2. linjebehandlinger. Behandlingsregimer markeret med mørkegrå er klinisk ligestillede 3. linjebehandlinger.

	Psoriasis med psoriasisartropati: Nye patienter og patienter der skal skifte behandling Patienter, for hvem ledpåvirkning er det dominerende symptom, behandles efter reumatologisk behandlingsvejledning.
1. valg til minimum 80 % af populationen	Hyrimoz (Region Sjælland og Hovedstaden), Imraldi (Region Syddanmark, Midtjylland og Nordjylland), adalimumab 2 x 40 mg uge 0, 40 mg uge 1, herefter 40 mg hver 2. uge.
2. valg	Cosentyx, secukinumab 2 x 150 mg uge 0, 1, 2, 3 og 4, herefter 2 x 150 mg månedligt.
3. valg	Stelara, ustekinumab ≤ 100 kg: 45 mg, > 100 kg: 90 mg 1 dosis uge 0, 1 dosis uge 4, herefter 1 dosis hver 12. uge.
4. valg	Zessly, infliximab 5 mg / kg legemsvægt (80 kg) uge 0, 2 og 6, herefter hver 8. uge.
5. valg	Benepali, etanercept 2 x 50 mg ugentligt de første 12 uger, herefter 50 mg ugentlig.
Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme target ikke bruges sekventielt.	

Bilag 1

Behandlingsvejledning for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis

(Tidligere kaldt biologisk behandling af dermatologiske lidelser)

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):

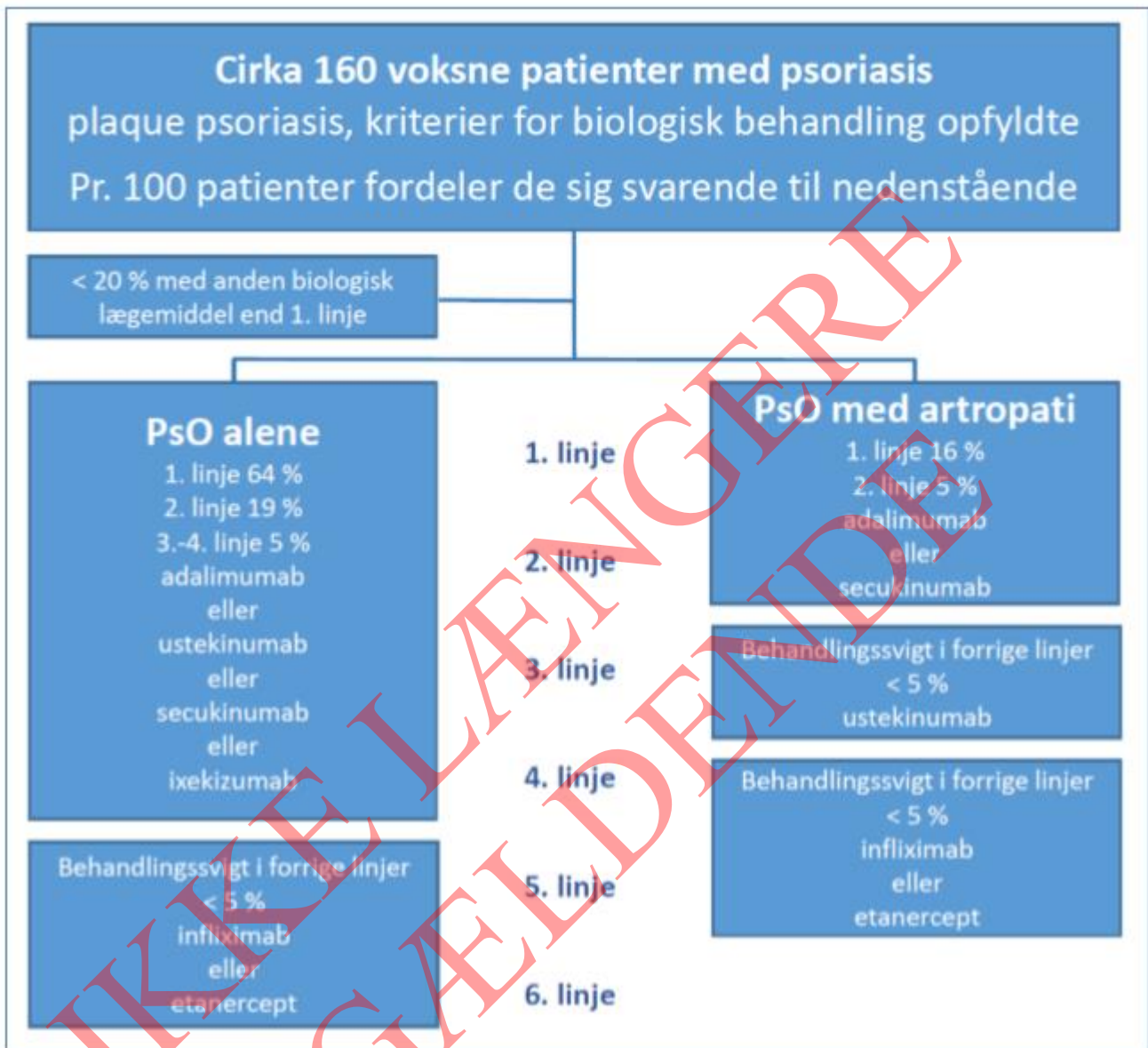
- Behandling modificeres ved at tilføje en konventionel behandling (methotrexat, kortvarig UVB-behandling, retinoider) (meget lav kvalitet, svag rekommandation for).
- Øgning af dosis af 2. generations immunmodulerende behandling eller forkortet behandlingsinterval (lav kvalitet evidens, stærk rekommandation 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 Institutet. 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.

Bilag 2

Medicinrådets anbefaling vedrørende brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis

Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** brodalumab som mulig standardbehandling til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling.

Sygdom og behandling

Ca. 2-3 % af befolkningen udvikler psoriasis i løbet af livet, hvor plaque psoriasis er den mest almindelige form. Psoriasis er kronisk og oftest yderst smertefuld og invaliderende. Såkaldt 2. generations immunmodulerende behandling tilbydes patienter, der ikke har kunnet behandles med øvrige behandlingsregimer herunder topikal-, lys-, og tabletbehandling. 2. generations immunmodulerende lægemidler er antistoffer, der via blokering af forskellige signalveje virker dæmpende på immunsystemet. Det forventede antal nye patienter på landsplan er pr. år ca. 100 patienter, dertil forventes ca. 100 patienter pr. år at skifte til et andet lægemiddel pga. manglende behandlingseffekt.

Om lægemidlet

Brodalumab er en systemisk, biologisk antistofbehandling, der gives som subkutan injektion (å 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge). Lægemidlet virker ved at binde IL-17 receptor A, hvorved interaktionen mellem IL-17A, 17F og 17A/F proteinerne og receptoren blokeres og dermed hæmmer signaleringen i keratinocytterne, som forårsager inflammation. Herved kan den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis, begrænses. Brodalumab adskiller sig fra de eksisterende behandlinger, som er målrettet IL-17A signalering ved at binde sig til IL-17 receptor A fremfor at binde IL-17A proteinet.

Sundhedsfaglig vurdering

Medicinrådet vurderer, at brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis giver en:

- **lille klinisk merværdi** sammenlignet med ustekinumab (evidensens kvalitet er **moderat**).

Det er på baggrund af den tilgængelige evidens ikke muligt at foretage en vurdering af klinisk merværdi af brodalumab for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-17A som target. Selvom der er konstateret en lille klinisk merværdi i forhold til den valgte komparator, vurderer fagudvalget ud fra en samlet klinisk bedømmelse, at der ikke på nuværende tidspunkt foreligger en dokumenteret klinisk merværdi i forhold til de øvrige ligestillede 1. linje lægemidler.

Medicinrådets vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse i forhold til klinisk merværdi

Da behandling med brodalumab er forbundet med lavere omkostninger end for behandling med ustekinumab, vurderer Medicinrådet, at der er et fordelagtigt forhold mellem lægemidlets omkostninger og kliniske merværdi (lille) i sammenligning med ustekinumab.

Overvejelser om alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

Relation til eksisterende behandlingsvejledning

RADS vejledningen fra 2016 har ligestillet adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab, der alle anbefales som 1. linjebehandlinger begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelige bivirkningsprofiler. Indtil en ny behandlingsvejledning er udarbejdet, anses brodalumab, med baggrund i vurderingen i forhold til komparatoren ustekinumab, for at udgøre et klinisk ligestillet alternativ til de øvrige ligestillede 1. linje lægemidler i de angivne doser jf. lægemidlernes respektive produktresuméer. Medicinrådet anbefaler, at regionerne vælger det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger. Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme target ikke bruges sekventielt.

Om Medicinrådets anbefaling

Medicinrådets anbefaling bygger på en faglig vurdering af, om ny medicin giver merværdi for patienterne i forhold til eksisterende behandling samt en vurdering af omkostningerne ved at anvende medicinen. Regionernes indkøbsorganisation Amgros indhenter en pris for medicinen fra ansøgeren. På baggrund af den indhentede pris vurderer Medicinrådet, om medicinens merværdi står mål med prisen, og om medicinen derfor kan anbefales som standardbehandling.

Anbefaling til standardbehandling betyder, at medicinen bliver et alment tilbud til en patientgruppe, og at medicinen er tilgængelig på sygehusene.

Bilag 3

Medicinrådets anbefaling vedrørende guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis

Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** guselkumab som mulig standardbehandling til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling.

Sygdom og behandling

Ca. 2-3 % af befolkningen udvikler psoriasis i løbet af livet, hvor plaque psoriasis er den mest almindelige form. Psoriasis er kronisk og oftest yderst smertefuld og invaliderende. Såkaldt 2. generations immunmodulerende behandling tilbydes patienter, der ikke har kunnet behandles med øvrige behandlingsregimer herunder topikal-, lys-, og tabletbehandling. 2. generations immunmodulerende lægemidler er antistoffer, der via blokering af forskellige signalveje virker dæmpende på immunsystemet. Det forventede antal nye patienter på landsplan er pr. år ca. 100 patienter, dertil forventes ca. 100 patienter pr. år at skifte til et andet lægemiddel pga. manglende behandlingseffekt.

Om lægemidlet

Guselkumab er en systemisk biologisk antistofbehandling, der gives som subkutan injektion (å 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge). Lægemidlet virker ved at binde sig til det ekstracellulære interleukin 23 (IL-23). Herved forhindres, at IL-23 bidrager til immunaktivering og begrænser derved den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis. Guselkumab adskiller sig fra eksisterende behandlinger ved at binde specifikt til cytokinet IL-23 i stedet for at binde sig til både IL-12 og IL-23.

Sundhedsfaglig vurdering

Medicinrådet vurderer, at guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis giver en:

- **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab (evidensens kvalitet er **moderat**).

Det er på baggrund af den tilgængelige evidens ikke muligt at foretage en vurdering af klinisk merværdi af guselkumab for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 som target. Selvom der er konstateret en vigtig klinisk merværdi i forhold til den valgte komparator, vurderer fagudvalget ud fra en samlet klinisk bedømmelse, at der ikke på nuværende tidspunkt foreligger en dokumenteret klinisk merværdi i forhold til de øvrige ligestillede 1. linje lægemidler.

Medicinrådets vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse i forhold til klinisk merværdi

Da behandling med guselkumab er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med behandling med adalimumab, vurderer Medicinrådet, at der er et rimeligt forhold mellem lægemidlets meromkostninger og kliniske merværdi (vigtig) i sammenligning med adalimumab.

Overvejelser om alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

Relation til eksisterende behandlingsvejledning

RADS vejledningen fra 2016 har ligestillet adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab, der alle anbefales som 1. linjebehandlinger begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelig bivirkningsprofil. Indtil en ny behandlingsvejledning er udarbejdet, anses guselkumab med baggrund i vurderingen i forhold til komparatoren adalimumab for at udgøre et klinisk ligestillet alternativ til de øvrige ligestillede 1. linje lægemidler i de angivne doser jf. lægemidlernes respektive produktresuméer. Medicinrådet anbefaler, at regionerne vælger det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger. Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme target ikke bruges sekventielt.

Om Medicinrådets anbefaling

Medicinrådets anbefaling bygger på en faglig vurdering af, om ny medicin giver merværdi for patienterne i forhold til eksisterende behandling samt en vurdering af omkostningerne ved at anvende medicinen. Regionernes indkøbsorganisation Amgros indhenter en pris for medicinen fra ansøgeren. På baggrund af den indhentede pris vurderer Medicinrådet, om medicinens merværdi står mål med prisen, og om medicinen derfor kan anbefales som standardbehandling.

Anbefaling til standardbehandling betyder, at medicinen bliver et alment tilbud til en patientgruppe, og at medicinen er tilgængelig på sygehusene.