

Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for immunosuppressiva ved alloge h ematopoietisk stamcelletransplantation

Medicinrådet har godkendt lægemiddelrekommandationen den 26. maj 2021

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.

GÆLDENDE FRA

1. september 2021

VERSION: 1.2

Dokumentnr. 114122

Offentliggjort: 27. maj 2021

Versionslog

Version	Dato	Godkendt af	�ndring
1.2	Maj 2021	Medicinrådet	Opdateret pga. nyt udbud. Menelri erstatter Ciqorin. Mycophenolatmofetil "Accord" erstatter Myfenax.
1.1	Juni 2019	Medicinrådet	Opdateret pga. nyt udbud. Rækkefølgen og valg af præparater er uændret.

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 behandlings- områder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter
Udarbejdet af	Fagudvalget vedr. immunsuppressiva ved organtransplantation 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 er placeret i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

Konklusion vedr. lægemidlerne

Profylakse:

Den immunsuppressive profylakse ved standard myeloablative allogene HSCT er CsA kombineret med MTX. I udvalgte situationer tillægges ATG.

Den immunsuppressive profylakse ved non-myeloablative HSCT er tacrolimus og MMF.

Akut GvHD:

Behandlingen af aGvHD grad I individualiseres.

Den initiale behandling af aGvHD grad II-IV er metylprednisolon 2 mg/kg, aftrappet til 0 mg 90 dage efter opnået respons, kombineret med CNI anvendt ved GVHD profylakse.

Behandlingen af steroid refraktær aGvHD individualiseres.

Første linje behandling af cGvHD er prednisolon, evt. kombineret med CNI.

Anden linje behandling af steroid/CNI refraktær/intolerant cGvHD individualiseres.

Behandling med standard myeloablativ HSCT - børn og voksne. Vævstypematched søskendedonor

	GvHD profylakse	1. linie behandling af akut GvHD II-IV	1. linie behandling af kronisk GvHD
Anbefales	Menelri kombineret med metotrexat	Metylprednisolon kombineret med Menelri	Prednisolon +/- Menelri
Kan overvejes	Erstatning af Menelri med Adport	Erstatning af Menelri med Adport	Erstatning af Menelri med Adport

Behandling med standard myeloablativ HSCT - børn og voksne. Udvalgte situationer

	GvHD profylakse	1. linie behandling af akut GvHD II-IV	1. linie behandling af kronisk GvHD
Anbefales	Menelri kombineret med metotrexat og ATG	Metylprednisolon kombineret med Menelri	Prednisolon +/- Menelri
Kan overvejes	Erstatning af Menelri med Adport	Erstatning af Menelri med Adport	Erstatning af Menelri med Adport

Behandling med non-myeloablativ HSCT - voksne. Vævstypematched søskendedonor/ubeslægtede donorer

	GvHD profylakse	1. linie behandling af akut GvHD II-IV	1. linie behandling af kronisk GvHD
Anbefales	Adport kombineret med Mycophenolatmofetil "Accord"*	Metylprednisolon kombineret med Adport og Mycophenolatmofetil "Accord"	Prednisolon +/- Adport
Kan overvejes	Erstatning af Adport med Menelri	Erstatning af Adport med Menelri	Erstatning af Adport med Menelri

*Dosering og aftrapningshastighed af mycophenolat afhænger af, om det er en beslægtet eller ubeslægtet donor.

1. Kriterier for igangsætning af behandling

Den initiale immunosuppressive profylakse iværksættes i forbindelse med påbegyndelse af allogen HSCT.

Behandling af aGvHD grad II-IV startes hurtigst mulig efter diagnose.

Behandling af cGvHD påbegyndes, når den gavnlige effekt af behandlingen formodes at overstige bivirkningerne immunosuppressiva.

Monitorering af effekten

Monitorering af effekt af immunosuppression kan generelt kun gøres indirekte gennem følgende mål:

- Koncentration af ciclosporin, tacrolimus eller sirolimus i blod (*Therapeutic Drug Monitoring*)
- Tilbøjelighed til rejektion, GvHD, infektion, samt overlevelseshparametre (transplantation related mortality (TRM) og overall survival (OS))
- Monitorering af medikamentelle bivirkninger (f.eks. lever- og nyrepåvirkning)

Koncentration for CsA og Tac i blod måles i microg/L. Bemærk at disse tilstræbte koncentrationer kan variere på baggrund af forskellige protokoller med bl.a. forskellige risici for rejektion, samt afhængig af tidspunktet efter allogene HSCT og ud fra individuelle hensyn, som tilbøjelighed til bivirkninger i form af nyrepåvirkning, paræstesier, CNS bivirkninger og endelig på baggrund af risiko for relaps af grundsygdommen.

Sædvanlige grænser for immunosuppressiv behandling med CNI og sirolimus som rejektions- og GvHD profylakse og GvHD behandling ved allogene HSCT er inden start på aftrapning (dalværdier):

- Ciclosporin: 200-400 microg/L
- Tacrolimus: 5-15 microg/L
- Sirolimus: 3-12 microg/L

Kriterier for skift af behandling

Ved profylakse og behandling af GvHD er de hyppigste årsager til skift af behandling toksicitet og behandlingssvigt i form af manglende kontrol over GvHD. Ved anvendelse af CNI, kan bivirkninger som f.eks. nyrepåvirkning, neurotoksicitet, thrombotisk mikroangiopati eller gastrointestinale bivirkninger nødvendiggøre skift til alternativ CNI-behandling eller skift til anden immunosuppressiv behandling.

Ved svigt af den primære behandling for akut eller kronisk GvHD, vil man ofte intensivere den immunosuppressive behandling ved tilføjelse af andre immunsuppressiva og/eller dosisøgning.

Kriterier for seponering af behandling

Den initiale profylakse med immunosuppressiva aftrappes efter nedenstående skema, såfremt der ikke er tegn på GvHD. Behandlingen af aGvHD grad II-IV aftrappes over 3 mdr. såfremt, der ikke er tegn på GvHD. Behandlingen af cGvHD aftrappes efter 6-12 mdr, såfremt der ikke er tegn på behandlingskrævende GvHD.

Behandlingsalgoritme

GvHD profylakse standard myeloablativ HSCT

Lægemiddel	Dosis	Behandlingsvarighed
Metotrexat (GvHD profylakse)	Dag +1, 15 mg/m ² , dag +3 10 mg/m ² , dag +6 10 mg/m ² , dag +11 10 mg/m ² . Suppleres med Isovorin	
Menelri	Initialdosis 12,5 mg/kg/dag eller ækvivalent i.v. dosis. Endelig dosis styret efter TDM	Dag-1 til dag 180-210
Adport	Initialdosis 0,125 mg/kg/dag eller ekvivalent i.v. dosis. Endelig dosis styret efter TDM	Dag-1 til dag 180-210
ATG	Dosering afhængig af præparat valg	Dag-5, -4 og -3

GvHD profylakse, non-myeloablativ allogene HSCT

Lægemiddel	Dosis	Behandlingsvarighed
Adport	Initial dosis 0,06 mg/kg x 2. Endelig dosis styret efter TDM	Dag-3 til dag 180, aftrappes fra henholdsvis dag 56 (søskendedonor) og dag 100 (ubeslægtet donor)
Mycophenolatmofetil "Accord"	Beslægtet donor: 15 mg/kg x 2	Dag-0 til dag -28
Mycophenolatmofetil "Accord"	Ubeslægtet donor: 15 mg/kg x 3	Aftrappes efter skema fra dag 30 til dag 180

Behandling af aGvHD grad II-IV

Lægemiddel	Dosis	Behandlingsvarighed
Metylprednisolon	2 mg/kg fordelt på 3 doser	Aftrappes til 0 mg, 90 dage efter opnået respons
Adport	Initial dosis 0,06 mg/kg x 2. Endelig dosis styret efter TDM	

Menelri	Initialdosis 12,5 mg/kg/dag eller ekvivalent i.v. dosis. Endelig dosis styret efter TDM	
---------	---	--

Behandling af cGvHD

Lægemiddel	Dosis	Behandlingsvarighed
Prednisolon*	1 mg/kg	Efter 2-4 uger aftrappes til 0 over 6-12 måneder

*Kan evt. kombineres med CNI

3. Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand, Søren Schwartz Sørensen, Professor, overlæge, dr. med., Dansk transplantationsselskab/Region Hovedstaden</p> <p>Næstformand, Bendt Nielsen, Overlæge, dr. med. Inviteret af formanden</p> <p>Ilse Christiansen, Speciale- og uddannelsesansvarlig overlæge, Dr. Med., PKL, MLP, Region Nordjylland</p> <p>Hans Eiskjær, Overlæge, dr. med, Region Midtjylland</p> <p>Claus Bistrup, Overlæge, ph.d, Region Syddanmark</p> <p>Peter Thye-Rønn, Specialeansvarlig overlæge, ph.d, Region Sjælland</p> <p>Troels Korshøj Bergmann, Læge, ph.d, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Tania Truelshøj, Klinisk Farmaceut, Cand.pharm., Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Jannik Helweg-Larsen, Overlæge, dr. med., Dansk Infektionsmedicinsk Selskab</p> <p>Marianne Ifversen, Overlæge, ph.d, Dansk Pædiatrisk Selskab</p> <p>Niels Smedegaard Andersen, Overlæge, dr. med, ph.d, Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p>Finn Gustafsson, Overlæge, Dansk Transplantationsselskab, hjertetransplantation</p> <p>Martin Iversen, Overlæge, dr. med., Dansk Transplantationsselskab, lungetransplantation</p> <p>Allan Rasmussen, Overlæge, dr. med., Dansk Transplantationsselskab, levertransplantation</p> <p>Stinne Kvist, Ledende overlæge, ph.d., MPA, Inviteret af formanden</p> <p>Luit Penninga, 1. reservelæge Inviteret af formanden</p>
-----------------------------------	---

4. Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	Maj 2015	Versionen er baseret på resultat fra udbud 1.358.b – 2015 og 1.359.b - 2015