

Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for immunosuppressiva ved allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Medicinrådet har godkendt lægemiddelrekommandationen den 19. juni 2019.

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 2019 | Version: 1.1 Dokumentnr. 49849 Offentliggjort: juni 2019 |
|---------------------|-------------------|--|

Ændringslog

| Version | Dato | Godkendt af | Ændring |
|---------|-----------|--------------|---|
| 1.1 | 19.6.2019 | 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.

RADS Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation vedr. immunsuppressiva ved allogene hæmatopoietisk stamcelletransplantation

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 | Ciqorin kombineret med metotrexat | Metylprednisolon kombineret med Ciqorin | Prednisolon +/- Ciqorin |
| Kan overvejes | Erstatning af ciqorin med Adport | Erstatning af Ciqorin med Adport | Erstatning af Ciqorin 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 | Ciqorin kombineret med metotrexat og ATG | Metylprednisolon kombineret med Ciqorin | Prednisolon +/- Ciqorin |
| Kan overvejes | Erstatning af Ciqorin med Adport | Erstatning af Ciqorin med Adport | Erstatning af Ciqorin 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 Myfenax* | Metylprednisolon kombineret med Adport og Myfenax | Prednisolon +/- Adport |
| Kan overvejes | Erstatning af Adport med Ciqorin | Erstatning af Adport med Ciqorin | Erstatning af Adport med Ciqorin |

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

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 overlevelsparametre (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 immunosuppressiva 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 | |
| Ciqorin | 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 alloge 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) |
| Myfenax | Beslægtet donor: 15 mg/kg x 2 | Dag-0 til dag -28 |
| Myfenax | 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 | |
| Ciqorin | 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

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> |
|-----------------------------------|---|

Ændringslog

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