

Klínískar leiðbeiningar um notkun á leyfisskyldum lyfjum við sóra (psoriasis)

Inngangur

Sóri er algengur langvarandi bólgusjúkdómur í húð. Gangur sjúkdómsins getur verið breytilegur og er samfara einkennum frá liðum í u.þ.b. 25% tilfella.¹ Slæmur sjúkdómur hefur mikil áhrif á gæði lífs hjá sjúklingum og hefur það verið staðfest með rannsóknum á „health related quality of life“. Í framhaldi af því hefur verið gerður og sannreindur (validated) sams konar stuðull fyrir húðsjúklinga svokallaður „dermatologically related quality of life“ (DRQL) stuðull sem og „psoriasis disability index“.^{2,3} DRQL mun vera til og sannreynt á íslensku. Sá mælikvarði sem yfirleitt er notaður til að bera saman rannsóknir er PASI kvarðinn. Algengt er að miða við 75% eða 90% bötnun á PASI.

Meðferð við sóra er margvísleg og beinist ýmist að bólguminnkun beint á húð með útfjólubláum geislum og kremum eða með lyfjum, gefnum um munn eða með sprautum. Fyrir tilkomu líftæknilyfja var aðallega um að ræða lyfin acitretin, cyclosporin og methotrexat, þar sem methotrexat skipar stærstan sess. Cyclosporin getur haft varanleg neikvæð áhrif á nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum á methotrexati þarf að fylgjast vel með ástandi lifrar. Acitretin getur haft verkan á blóðfitur og lifur. Öll eru þessi lyf mikilvæg í meðferð á sóra. Methotrexat og acitretin eru notuð í langtímameðferð en cyclosporin frekar í meðferðum sem taka minna en ár. Talið er að 45,2% sjúklinga ná PASI 75 bötnun með methotrexati og er þar með álíka og hjá einstaka nýrri lyfjum.⁴

Tilkoma svokallaðra líftæknilyfja hefur gerbreytt meðferð á sóra. Líftæknilyf eru mótefni af stærðargráðu 150.000 dalton en til samanburðar er methotrexat 454 dalton. Öll líftæknilyf eru leyfisskyld. Átta líftæknilyf eru nú skráð til notkunar við sóra á Íslandi. Í upphafi miðaðist öll meðferð við TNF, en með tímanum hefur komið í ljós landslag þar sem helstu kennileitin (sjá töflu) eru^{4,5,7}:

- a) TNF
- b) TNF viðtakinn
- c) Il-23 p40 hluti
- d) Il-23 p19 hluti, Il-17 viðtaki og Il-17 viðtaki

Viðfang lyfjasameindar	Lyfjasameind	Sérlyfjaheiti	Evrópu-leyfi	Upphleðsla og vikur milli gjafa
TNF sameind	Infliximab	Remicade Inflectra	1999	Í æð. Í viku 0,2,6 og eftir það 8 vikur á milli. Magn eftir þyngd
TNF sameind	Adalimumab	Humira	2003	Vika 0 og 2 sprautur 2x40mg, ein sprauta (40mg) í viku 1 og síðan aðra hverja viku
TNF viðtæki	Etanercept	Enbrel Benepali	2000	1 sprauta (50mg) tvisvar í viku í 12 vikur, síðan 1 sprauta á viku
II-23 p40 (p40 sameiginlegt með II-12)	Ustekinumab	Stelara	2009	45 eða 90 mg í viku 0 og 4. síðan á 12 vikna fresti
II-23 p19	Guselkumab ⁶	Tremfya	2017 nóvember	1 sprauta (100mg) í viku 0 og 4, svo 8. hverja viku
II-17 A sameind	Ixekizumab ⁷	Talz	2016	2 (2x80mg) sprautur í viku 0. Síðan 1 sprauta aðra hverja viku í sex skipti að viku 12, eftir það á 4 vikna fresti
II-17 A sameind	Secakinumab	Cosentyx	2014	2 sprautur (2x150mg) vikulega í 5 skipti, viku 0-4. Síðan 300mg á 4 vikna fresti
II-17 viðtæki	Brodalimumab ⁸ BLACK BOX VIÐVÖRUN VEGNA ÞUNGLYNDIS⁹	Kyntheum	2017 júlí	Ein sprauta (210mg) vikulega í viku 0,1 og 2, síðan aðra hverja viku

Ástæða þess að þau lyf sem talin eru hér eru leyfisskyld er kostnaður og nýnæmi lyfjanna. Það sem hefur einkennt líftækniyf er flókin próteinbygging og tilurð lyfjanna með erfðatækni þar sem erfðabreyttar örverur framleiða lykilpróteinin í lífhverflum (bioreactors). Líftækniyf virka yfirleitt þannig að lyfið, oftast í formi mótefnis, þekkir ákveðið prótein og binst því og engu öðru og hamlar þannig virkni próteinsins sem felst í að miðla bólgusvari. Nýlega hafa tvö lyf sem eru bólgueyðandi og sem kosta mikið, komið fram og verið sett í flokk leyfisskyldra lyfja. Þessi tvö lyf eru að öðru leyti svipuð öðrum lyfjum, þ.e. þau eru frekar litlar sameindir á stærð við methotrexat og eru tekin í töfluformi á meðan líftækniyfín eru samsett úr milljónum amínósýra og gefin í sprautuformi. Í dag tilheyra þessum flokki lyfín apremilast og tofacitinib. Bæði verka innan frumna á meðan líftækniyfín virka utan frumna. Apremilast hefur fengið skráningu sem meðferð við sóra undir sérlyfjaheitinu Otezla. Apremilast eykur cAMP innan frumna með því að hamla virkni fosfodiesterasa af gerð 4 innan frumunnar. Apremilast er leyfisskyld vegna verðs þess. Allmargar rannsóknir hafa verið gerðar á apremilast og sýna eftirfarandi PASI 75 bötnun; eftir 16 vikna meðferð 39,8% og eftir ár 47,2%.¹⁰

Brodalimumab og "black box warning": Vegna sjálfsmorða í klínísku rannsókninni á brodalimumab er hvatt til árvekni í mati á sjúklingum sem fá þá meðferð.^{8,9}

Aukaverkanir líftæknilyfja geta verið biokemiskar á lifrarstarfsemi eða blóðmynd. Einnig þverstæðar verkanir svo sem graftarbólusóri í lófum og á iljum (palmoplantar pustulosis) og jafnvel þverstæður sóri. Mótefnabundnar aukaverkanir eru einnig til, oft flokkaðar sem lyfjalupus. Hér er vísað í samantekt British Association of Dermatologists (BAD) á því.¹¹ Heilt yfir, eru líftæknilyfjin aukaverkanalítill, hættulaus og gríðarlega áhrifarík á sóra.

Sum lyfin eru skammtaháð m.t.t. þyngdar sjúklings, þ.e. infliximab og ustekinumab, önnur eru gefin í föstum skömmtum.

Verð á lyfjunum er talið í hundruðum þúsunda króna á mánuði, kaup á þeim er háð útboðum og verðið því breytilegt eftir niðurstöðu útboða.

Rökin fyrir notkun svo dýrra lyfja við sjúkdómi sem er ekki lífshættulegur liggja í að skilningur á skertum lífsgæðum sjúklunga með slæman sóra hefur aukist á undanförunum áratug, ekki síst í ljósi þeirrar gerbreytingar á lífsgæðum sem sjúklingarnir upplifa þegar húðbreytingarnar hverfa. Á seinni tímum hefur "quality adjusted life year gained" (QALY) verið notað í samanburði á ýmsum lyfjum. Er þá sett ákveðið verð á hvert ár og „quality of life“ stig, og skoðað hver kostnaðurinn er. Oft er kostnaðurinn sem reiknað er með 1-2 milljónir króna á hvert ánnið QALY.⁸

Hvaða sjúklunga á að meðhöndla með leyfisskyldum lyfjum?

Í leiðbeiningum Breska húðlæknafélagsins er minnsta sjúkdómsstig til að koma til greina fyrir meðferð með líftæknilyfjum PASI yfir 10.¹² Í bresku NICE leiðbeiningunum frá 2006 er talað um sama PASI en einnig að „Dermatological Life Quality Index“ (DLQI) sé 10 eða meira. NICE leiðbeiningarnar koma nú út jafnóðum fyrir hver lyf fyrir sig. Í stórum dráttum hafa þær ekki breyst m.t.t. þessa, þar gildir að PASI >10, DLQI >10 og að meðferð með methotrexat, cyclosporin eða öðrum inntökulyfjum hefur ekki borið árangur. Leiðbeiningar hjá nágrannalöndunum eru nánast samhljóða. Eina viðbótin er að sumstaðar er því skilyrði bætt við að líkamsyfirborðsmæling (BSA) sé líka meira en 10%. Aðrar leiðbeiningar eru byggðar á hinum ensku, t.d. sænskar leiðbeiningar og norskar.^{13,14} Flestar leiðbeiningar innihalda sérákvæði um útlitslýtandi sóra á höndum og í andliti. Ekki þykir ástæða til annars en byggja á þessum leiðbeiningum nágrannaþjóðanna.

Skilyrði fyrir meðferð með leyfisskyldum lyfjum:

- Sjúklingur er með blettasóra með PASI 10 eða meira
- Sjúklingur er með DLQI 10 eða meira
- Meðferð með hefðbundnum aðferðum þ.m.t. ljósamedferð, meðferð með kremum/smyrslum o.s.frv. ber ekki tilætlaðan árangur. Skilyrði fyrir því að meðferð með líftæknilyfji komi til greina er að einstaklingurinn sé með sjúkdóm sem uppfylli skilyrði þrátt fyrir fulla meðferð með þeim úrræðum sem kostur er á. Þannig þarf sjúklingur a.m.k. að nota sterakrem og rakakrem þegar hann er metinn m.t.t. líftæknilyfja.

- Meðferð með methotrexat ber ekki tilætlaðan árangur eða kemur ekki til greina vegna sjúkleika sjúklings, óþols gagnvart methotrexati, hættu á lifrarskaða eða þess háttar. Andstaða við lyfjagjöf með methotrexati telst ekki til slíkra aðstæðna. Sjúklingur skal hafa verið á a.m.k. 15 mg af methotrexati í a.m.k. 6 mánuði áður en sú meðferð telst fullreynd. Þetta með fyrirvara um að sjúklingur þoli meðferðina.
- Meðferð með acitretin hjá þeim sem mega fá slíka meðferð hafi ekki borið árangur.

Bláalónsmeðferð var áður í þessum leiðbeiningum. Vegna landfræðilegra takmarkana hefur hún verið fjarlægð.

Sérstakar aðstæður

Það hefur þótt ástæða til að gera undantekningar á kröfum um PASI í eftirfarandi tilvikum (fyrstu tvö ákvæðin eru fengin úr erlendum leiðbeiningum en hið þriðja er einstakt fyrir íslensku leiðbeiningarnar):

- slæmur sóri í andliti sem er verulegt útlitslýti
- sóri á höndum sem gerir sjúkling ófæran til vinnu
- slæmur sóri á kynfærum kenna

Árangur meðferðar með líftækniyfjum við graftarbólusóra í lófum og iljum er alls ekki sambærilegur við árangurinn við sóra, hún er samt reynd þegar aðrar meðferðir ná ekki að lina sjúkdóminn hjá illa höldnum einstaklingum. Á svipaðan hátt er meðferð með líftækniyfjum stundum reynd við öðrum húðsjúkdómum. Ferli umsókna vegna óskráðra ábendinga (off-label use) er háð leyfi Lyfjanefndar Landspítalans. Nefndin hefur aðgang að sérfræðiþekkingu í húðsjúkdómum gegnum lækna húðsjúkdómadeildar.

Ferli umsókna um meðferð með leyfisskyldum lyfjum

Þegar húðlæknir sjúklings telur að meðferð með leyfisskyldu lyfi komi til greina skal hann senda umsókn um meðferð með slíku lyfi til Lyfjanefndar LSH. Stöðluð umsókn er í Heilsugátt.

Í umsókninni þarf eftirfarandi að koma fram:

- Hvaða lyf er sótt um.
- Magn sjúkdóms eða staðsetning sbr. ákvæði um andlit/hendur.
- Að magn sjúkdómsins sé metið á meðan virk meðferð á sér stað.
- Að aðrir meðferðarkostir hafi verið tæmdir, þ.m.t. methotrexat sbr. að ofan.

Læknir með viðeigandi sérfræðiþekkingu afgreiðir fyrir hönd Lyfjanefndar umsóknina m.t.t. ofangreindra skilyrða.

Lyfjanefnd áskilur sér rétt til að veita leyfi einungis fyrir ódýrasta mögulegu lyfi.

Hafa ber í huga að til að sjúklingur geti hafið meðferð með líftækniyfji þarf hann að hafa útilokun á berklum með Mantoux og lungnaröntgen. Einnig að vera bólusettur gegn

pneumokokkum og jafnvel influensu. Þetta getur verið hluti af forvinnu eða gert þegar leyfi hefur fengist. Jákvætt Mantoux þýðir yfirleitt að sjúklingur þarf að fá meðferð með isoniazidi í 6 mánuði. Í samráði við berklalækni gæti líftæknimeðferð hafist um miðbik þess tíma, þ.e. eftir 3 mánuði. Snemmgreining á jákvæðu Mantoux getur því sparað töluverðan tíma. Hægt er að gera Gold test við jákvæðu Mantoux.

Forvinna fyrir sjúklinga sem meðhöndla á með líftæknilyfjum (á ekki við um apremilast)

Þegar samþykki hefur borist er hentugast að viðkomandi sérfræðingur boði sjúklinginn í viðtal og fari yfir eftirfarandi atriði.

Undirbúningur meðferðar

Kynna meðferðina ítarlega fyrir sjúklingi – bæði munnlega og skriflega

Útiloka frábendingar fyrir meðferðinni

- Berklar
- Meðal til alvarleg hjartabilun (NYHA flokkur III/IV)
- Þekkt ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni lyfjanna
- Meðganga og brjóstagjöf er frábending við líftæknilyfjum

Almennur undirbúningur:

- Tekin berklasaga
- Mantoux próf - staðfest neikvætt
- Röntgenmynd af lungum - skal vera eðlileg
- Ef grunur er um fyrra smit eða virka berkla skal leita sérfræðiráðgjafar hjá lungnalæknum með sérþekkingu á berklasmiti.
- Panta tíma á dagdeild B7 til lyfjagjafar fyrir infliximab eða sprautukennslu hjá hjúkrunarfræðingi á dagdeild B7. Í síðarnefnda tilfellinu kemur sjúklingur með sína fyrstu sprautu þangað. Hjúkrunarfræðingar dagdeildar B7 hafa einnig verið hjálplegar varðandi Mantoux próf.
- Tryggja bólusetningar: Bólusetningum er vísað til heilsugæslu. Það er líklega þægilegast fyrir sjúkling að lækni hans ávísi bólusetningarlyfinu og hann taki það til hjúkrunarfræðings á heilsugæslu til að fá hana. Bóluefnið sem notað er nú er Pneumovax eða Pneumo23. Gallinn við að bólusetja eftir að leyfi fæst er að helst á að bíða í 2 vikur eftir mótefnasvarinu.
- Inflúensubólusetning er ekki skilyrði fyrir meðferð með líftæknilyfjum.
- Sérfræðingar sem hyggja á meðferð með líftæknilyfjum er bent á að kynna sér tilvitnun í Smith og félagi í þessum leiðbeiningum og þá sérstaklega kaflann um aukaverkanir og sýkingar. Þessi atriði eru ekki áberandi í þeim gögnum sem vísað er til af seljendum lyfjanna. Greinin er í opnum aðgangi á netinu.

Val á leyfisskyldu lyfi

Ákvörðun um hvaða leyfisskylda lyf er valið er undir verði lyfsins komið en aðrir þættir geta haft áhrif á valið, t.d. getur þurft að taka tillit til búsetu því algengasta lyfið er gefið í æð á meðferðarstofnun.

Í umsóknnum um breytingar á lyfjagjöf þarf að gæta að hvaða lyf hafa áður verið gefin. Tilkoma lyfsins apremilast flækir þetta aðeins þar sem sérstaða þess lyfs er að það er gefið um munn og hefur ekki aukaverkanir á lifur en er hvað áhrif varðar svipað og methotrexat.¹⁵ Líftæknilyfin sem talin eru upp hér að ofan eru lögð að jöfnu og hefst meðferð að öllu jöfnu með því lyfi sem hefur hagstæðasta verðið. Tíðni sýkinga, ákveðin heilsufarsatriði (t.d. saga um berkla) og búseta geta ráðið því hvort valið er lyf sem gefið er í æð eða undir húð. Vilji lækni gjarna ákveðið lyf getur hann óskað eftir því og fært rök fyrir því. Sterk rök þarf til að breyta röðinni sem Lyfjanefnd LSH hefur ákveðið.

Endurnýjun á meðferð

Leyfi er veitt til meðferðar með leyfisskyldum lyfjum fyrst í 7 mánuði og eftir það á árs fresti. Sérfræðingur ætti þess vegna að boða sjúkling í eftirlit í síðasta lagi 5-6 mánuðum eftir að hann byrjar meðferð. Meðferð með infliximab á að endurmeta við hverja gjöf og hafa skammta jafn litla og mögulegt er til að halda einkennum sjúklings í skefjum.

Meðhöndlandi læknar verða að sjá til þess að Lyfjanefnd LSH hafi tölvupóstfang þeirra eða beint símanúmer þannig að hægt sé að vara við að leyfi sé að renna út.

Aukaverkanir, skammtastærðir og eftirlit

Varðandi aukaverkanir, skammtastærðir og eftirlit er vísað á sérlyfjaskrá. Bent er sérstaklega á fyrirkomulag innleiðingar lyfsins apremilast.

Hvenær skal hætta meðferð

Meðferð skal hætt þegar sýnt er að hún ber ekki tilætlaðan árangur. Oft er miðað við að ef ekki næst minnkun á PASI sem nemur 75% ellegar 50% minnkun á PASI og veruleg minnkun á DLQI eigi að hætta meðferð.

Meðferð samhliða líftæknilyfjum

Flestallar almennar húðmeðferðir hafa verið notaðar samhliða meðferð með líftæknilyfjum. Mælt er með meðferð með lágskammta methotrexati samhliða infliximab til að minnka líkur á mótefnamyndun.¹⁶

Methotrexate áhrif virðast bætast við áhrif etanercept og er oftast gefið með. Um adalimumab virðast gegna sama en gögnin sem að baki liggja eru veikari. Gögn varðandi ustekinumab og secukinumab liggja ekki fyrir. Meðferð með líftæknilyfjum er því ekki frábending fyrir meðferð með „system“ lyfjum en krefst aukinnar varðúðar og þéttara eftirlits.

Skipt um meðferð

Ef áhrif meðferðar eru ófullnægjandi og húðlæknir sjúklings óskar eftir að skipta um meðferð er það gert bréflaga til Lyfjanefndar LSH og tilgreind ástæða breytingarinnar og hvaða lyf á að koma í staðinn. Við slík skipti er sem fyrr valið ódýrasta lyfið ef hægt er. Oft er upphleðslu sleppt við slíkar breytingar en meðhöndlandi læknir ákveður það m.t.t. sjúkdóms sjúklings og orsök skiptanna.

Höfundur og ábyrgðarmaður

Baldur Tumi Baldursson, yfirlæknir

Leiðbeiningarnar voru samdar í febrúar 2015, síðast endurskoðaðar í október 2018, og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrr ef ástæða þykir til.

Heimildir

- ¹ Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 441-7
- ² Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19:210–16.
- ³ Schmitt J, Wozel G. The Psoriasis Area and Severity Index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2005; 210:194–9.
- ⁴ West J, Ogston S, Foerster J (2016) Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A MetaAnalysis of Published Trials. *PLoS ONE* 11(5): e0153740.
- ⁵ Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol*. 2018 Sep 15;201(6):1605-1613.
- ⁶ Wechter T, Cline A, Feldman SR. Targeting p19 as a treatment option for psoriasis: an evidence-based review of guselkumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Aug 22;14:1489-1497.
- ⁷ Langley RG, Kimball AB, Nakagawa H, Xu W, Pangallo B, Osuntokun OO, Agada N, Reich K. Long-term safety profile of ixekizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: An integrated analysis from 11 clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Sep 10.
- ⁸ Wade R, Grosso A, South E, Rothery C, Saramago P, Schmitt L, Wright K, Palmer S. Brodalumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: An Evidence Review Group Evaluation of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018 Aug 16.
- ⁹ Hashim PW, Chen T, Lebowhl MG, Marangell LB, Kircik LH. What Lies Beneath the Face Value of a BOX WARNING: A Deeper Look at Brodalumab. *J Drugs Dermatol*. 2018 Aug 1;17(8):s29-s34.
- ¹⁰ Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, Day RM, Goncalves J, Shah K, Piguat V, Soung J. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial(LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Mar;31(3):507-517.
- ¹¹ Smith CH et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Brit J Dermatol* 2009; 161: 987-1019.
- ¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350>
- ¹³ <https://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/lakemedel/rekommendationer-och-riktlinjer/lakemedelsriktlinjer---fillistning/plackpsoriasisbehandling-regionala-riktlinjer.pdf>
- ¹⁴ <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-faglig-retningslinje-for-biologiske-betennelsesdempende-legemidler-innen-revmatologi-gastroenterologi-og-dermatologi/Publikasjoner/nasjonalt-faglig-retningslinje-revmatologi-gastroenterologi-og-dermatologi.pdf> (erfitt að nálgast hjá helsedirektoratet í nóv 2017)
- ¹⁵ Armstrong AW, Betts KA, Sundaram M, Thomason D, Signorovitch JE. Comparative efficacy and incremental cost per responder of methotrexate versus apremilast for methotrexate-naïve patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Oct;75(4):740-746.
- ¹⁶ Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CEM, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(2):213-222.