

Ændring af RADS sammenligningsgrundlag

Efter afviklingen af RADS pr. 31. december 2016 har det vist sig at være nødvendigt at udsende ændringer og rettelser af en række RADS-dokumenter. Medicinrådet har påtaget sig opgaven med at udsende rettelser og præciseringer af RADS-dokumenter til regionerne.

Medicinrådet har den 30. maj 2018 godkendt følgende ændringer af RADS sammenligningsgrundlag. Udover den nævnte ændring har Medicinrådet ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS.

Denne tabel erstatter tabel i afsnit 12 "Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation" i RADS baggrundsnotat for de inkluderede lægemidler til behandling af kroniske behandling af psoriasis.

Ændringen gælder fra 1. juni 2018.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsgrundlag
Etanercept	2x50 mg ugentligt de første 12 uger, herefter 50 mg ugentligt.	90 doser af 50 mg eller 180 doser af 25 mg
Infliximab	5 mg / kg legemsvægt (80 kg) uge 0, 2 og 6, herefter hver 8. uge.	44 hætteglas af 100 mg
Adalimumab	2 x 40 mg uge 0, 40 mg uge 1, herefter 40 mg hver 2. uge	40,5 dosis af 40 mg
Ustekinumab	≤ 100 kg: 45 mg, > 100 kg: 90 mg 1 dosis uge 0, 1 dosis uge 4, herefter 1 dosis hver 12 uge	Ca. 90 % af ptt: 7,167 dosis af 45 mg Ca. 10 % af ptt: 7,167 dosis af 90 mg
Secukinumab	2 x 150 mg uge 0, 1, 2, 3 og 4, herefter 2 x 150 mg månedligt	42 doser af 150 mg
Ixekizumab	2 x 80 mg uge 0, 1 x 80 mg 2, 4, 6, 8, 10, 12, herefter 80 mg hver 4. uge	23,5 dosis af 80 mg

Ændringslog:

Dato	Ændring
2018.03	Ændret som følge af fejl i beregningsgrundlaget for etanercept (kun tekst) og secukinumab.
2018.05	Ændret som følge af fejl i beregningsgrundlaget for secukinumab.

Baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis

(Tidligere kaldt biologisk behandling af dermatologiske lidelser)

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.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	27. september 2016	Version: 3.1 Dok.nr: 258053 Offentliggjort: 2016.10

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund.....	2
5 Lægemidler.....	3
6 Metode.....	4
7 Effekt og bivirkninger.....	6
8 Adherence	8
9 Håndtering af lægemidlerne	9
10 Værdier og præferencer.....	11
11 Konklusion vedr. lægemidlerne.....	13
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	14
13 Kriterier for igangsætning af behandling	15
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	15
15 Kriterier for skift af behandling	16
16 Kriterier for seponering af behandling.....	16
17 Algoritme.....	17
18 Monitorering af lægemiddelforbruget.....	18
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	18
20 Referencer	19
21 Bilagsoversigt.....	25
22 Fagudvalgets sammensætning.....	26
23 Ændringslog	26

1 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 baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

- Adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab anbefales alle som 1. linjebehandling til psoriasis, begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelig gunstig bivirkningsprofil.
- I tilfælde med ledsagende psoriasisartropati anbefales ustekinumab som 2. linjebehandling begrundet med relativ svagere effekt på ledsymptomer end adalimumab, og secukinumab. Ixekizumab er ikke taget i betragtning hos patienter med ledindvoldering p g a manglende registrering til psoriasisarthritis (PSA).
- Infliximab placeres i behandlingshierarkiet efter adalimumab, ustekinumab, secukinumab og ixekizumab begrundet med den ugunstige bivirkningsprofil for infliximab i monoterapi.
- Etanercept placeres i behandlingshierarkiet efter adalimumab, ustekinumab, secukinumab, og ixekizumab begrundet med den ringere effekt på hudsymptomer.
- Apremilast anbefales som udgangspunkt ikke på baggrund af den klinisk relevant dårligere effekt end de øvrige anbefalede lægemidler i vejledningen.

3 Forkortelser

RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
BSA	Body Surface Area
DLQI	Dermatology Life Quality Index
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PASI75	Reduktion i PASI-værdi med 75 %
PASI90	Reduktion i PASI-værdi med 90 %
ACR20	Reduktion i American College of Rheumatology Score med 20 %

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Psoriasis er en kronisk, autoimmun multiorgansygdom med prævalens 2-3 % i den vestlige befolkning (150.000 personer i DK). Kliniske manifestationer er hudforandringer (plaques, pustler, neglelæsioner) og hos 20 % af patienterne psoriasisartropati (inflammation af led og det periartikulære bindevæv, som kan manifestere sig som arthritis, spondylitis, entesitis, eller daktylitis). Psoriasis er ydermere associeret med metabolisk syndrom, diabetes, hjerte-karsygdomme og leverpåvirkning (nonalkoholisk fedtlever). Mortaliteten hos patienter

RADS Baggrundsnotat:

2. generations immunmodulerende behandling af psoriasis og psoriasisartropati

med alvorlig psoriasis er forhøjet (standardmortalitetsrate 1,1-1,5, afhængig af psoriasis sværhedsgrad) (1-3).

4.2 Patientgrundlag

15 % af patienterne (22.500) vil have svære hudmanifestationer. Halvdelen af disse patienter vil kunne kontrolleres på konventionel 1. generations immunmodulerende behandling. Der skønnes, at 10.000 patienter vil kunne opfylde kriterierne for 2. generations immunmodulerende behandling.

I kliniske registreringsstudier har man fokuseret på effekt af 2. generations immunmodulerende lægemidler på hudmanifestationer og/eller på perifer artrit. Vejledningen her gælder for patienter, hvor hudmanifestationerne er dominerende. Betegnelsen "moderat til svær psoriasis" har sædvanligvis dækket patienter, som har behov for systemisk behandling og som har plaque psoriasis som det dominerende symptom, med PASI \geq 10-12 og BSA \geq 10 % og med DLQI \geq 10 (10-reglen) (4).

PASI score på \geq 10 og DLQI \geq 10 har vist sig at korrelere med en række indikatorer for svær sygdom, f.eks. behov for hospitalsbehandling eller systemisk terapi. Der er international konsensus for, at 10-reglen afspejler reelt behov for systemisk behandling, og reglen er blevet bredt anvendt i de danske (5) og europæiske guidelines (6) for systemisk behandling af psoriasis. 10-reglen er begrænset ved, at den ikke tager højde for andre symptomer (psoriasis artropati, negle-involvering, komorbiditeter, m.fl.).

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler:

L04AA32, Apremilast, PDE4-hæmmer (Phosphodiesterase 4 hæmmer)
L04AB01, Etanercept, TNF alfa receptorhæmmer
L04AB02, Infliximab, anti TNF-alfa, (antistof)
L04AB04, Adalimumab, anti TNF-alfa, (antistof)
L04AC05, Ustekinumab, anti Interleukin 12/23 (antistof)
L04AC10, Secukinumab, anti Interleukin 17 (antistof)
L04AC13, Ixekizumab, anti Interleukin 17 (antistof)

- Apremilast (tabletbehandling) hæmmer enzymet phosphodiesterase-4, der modulerer en lang række pro- og antiinflammatoriske cytokiner (herunder TNF α) af betydning for psoriasisarthritis og psoriasis.
- Adalimumab (subkutan injektion) er et humant monoklonalt antistof, der specifikt bindes til cytokinet TNF α og derved neutraliserer dets biologiske funktion.
- Etanercept (subkutan injektion) er et humant TNF α -receptorfusionsprotein, som kompetitivt hæmmer cytokinet TNF α 's binding til sin receptor.
- Infliximab (intravenøs infusion) er et kimært human-murint antistof, der bindes til cytokinet TNF α og derved neutraliserer dets biologiske funktion.
- Ustekinumab (subkutan injektion) er et humant monoklonalt antistof, der bindes til cytokinerne Interleukin-12 og Interleukin-23 og derved neutraliserer deres biologiske funktion.
- Secukinumab (subkutan injektion) er et humant monoklonalt antistof, der bindes til cytokinet Interleukin-17A og derved neutraliserer dets biologiske funktion.

RADS Baggrundsnotat:

2. generations immunmodulerende behandling af psoriasis og psoriasisartropati

- Ixekizumab (subkutan injektion) er et humaniseret monoklonalt antistof, der bindes til cytokinet Interleukin-17A og derved neutraliserer dets biologiske funktion.

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk), se i øvrigt bilag 2.

6.1 Kliniske spørgsmål

Er der en forskel på de listede lægemidler til behandling af patienter med psoriasis uden ledpåvirkning?

Er der en forskel på de listede lægemidler til behandling af patienter med psoriasis med ledpåvirkning?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Population

P₁ Patienter med moderat til svær psoriasis **uden** ledpåvirkning, som har oplevet behandlingssvigt på konventionel 1. generations immunmodulerende behandling med en PASI>10 i henhold til DDS guideline.

Interventioner

- I₁ Etanercept (50 mg 2 x ugentligt de første 12 uger, herefter 50 mg 1 x ugentligt)
- I₂ Ustekinumab ([≤ 100 kg: 45 mg pr dosering, >100 kg: 90 mg pr. dosering] en dosis uge 0, uge 4, herefter hver 12. uge)
- I₃ Adalimumab (80 mg uge 0, 40 mg uge 1, herefter 40 mg hver 2. uge)]
- I₄ Infliximab (5 mg/kg uge 0, 2, 6, og herefter hver 8. uge)
- I₅ Secukinumab (300 mg uge 0, 1, 2, 3, 4 og herefter hver 4. uge)
- I₆ Apremilast (6 dages optitrering med 10 mg dagligt til i alt 2 x 30 mg dagligt)
- I₇ Ixekizumab (160 mg uge 0, derefter 80 mg hver 2. uge til uge 12, og herefter 80 mg hver 4 uge).

Komparatorer

Interventionerne som angivet ovenfor, dvs. 15 sammenligninger (dog medtages placebo som grundlag for indirekte sammenligning mellem interventionerne).

C₁₋₇ og

C₈ Placebo

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- O₁ PASI 75 efter 10-16 uger (nødvendig pga. anvendelse i tidligere studier) [VIGTIGT]
- O₂ PASI 75 efter ca. 6 måneder[†] (nødvendig pga. anvendelse i tidligere studier) [VIGTIGT]
- O₃ PASI 90 efter 10-16 uger (medtages for at understøtte PASI 75, men er ikke noget absolut krav) [KRITISK]
- O₄ PASI 90 efter ca. 6 måneder[†] (medtages for at understøtte PASI 75, men er ikke noget absolut krav) [KRITISK]
- O₅ Withdrawal due to adverse events (længste placebo kontrolleret periode, eller længste head-to-head periode) [VIGTIGT]
- O₆ Serious adverse events (SAE) (længste placebo kontrolleret periode, eller længste head-to-head komparative periode) [KRITISK]

RADS Baggrundsnotat:

2. generations immunmodulerende behandling af psoriasis og psoriasisartropati

- O₇ Langtidssafety (3 eller om muligt 5 års data), med fokus på cancer, alvorlige infektioner, alvorlige kardiovaskulære lidelser^{††} [VIGTIGT]

† placebo respons ved uge 10-16 videreføres til 6 måneder, hvis placebogruppen ophører inden 6 måneder (OBS på indirectness)

†† Data fra kohorte studier eller forlængelsesstudier af randomiserede studier.

Population

- P₂ Patienter med moderat til svær psoriasis **med** ledpåvirkning, som har oplevet behandlingssvigt på konventionel 1. generations immunmodulerende behandling med en PASI>10 i henhold til DDS guideline.

Interventioner (kun lægemidler som har indikationen Psoriasis Arthritis (PsA))

- I₁ Etanercept (50 mg 2 x ugentligt de første 12 uger, herefter 50 mg 1 x ugentligt)
 I₂ Ustekinumab ([≤ 100 kg: 45 mg pr. dosering, >100 kg: 90 mg pr. dosering] en dosis uge 0, uge 4, herefter hver 12. uge)
 I₃ Adalimumab (80 mg uge 0, 40 mg uge 1, herefter 40 mg hver 2. uge)
 I₄ Infliximab (5 mg/kg uge 0, 2, 6, og herefter hver 8. uge)
 I₅ Secukinumab (300 mg uge 0, 1, 2, 3, 4 og herefter hver 4. uge)
 I₆ Apremilast (6 dages optitrering med 10 mg dagligt til i alt 2 x 30 mg dagligt) (OBS på "indirectness" eftersom studier på PsA kan variere mht. dosis i forhold til PsO)

Komparatorer

Interventionerne som angivet ovenfor, dvs. 15 sammenligninger (dog medtages placebo som grundlag for indirekte sammenligning mellem interventionerne).

C₁₋₆ Interventionerne 1-6 og

C₇ Placebo

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- O₁ PASI 75 efter 10-16 uger (nødvendig pga. anvendelse i tidligere studier) [VIGTIGT]
 O₂ PASI 75 efter ca. 6 månedert[†] (nødvendig pga. anvendelse i tidligere studier) [VIGTIGT]
 O₃ PASI 90 efter 10-16 uger (medtages for at understøtte PASI 75, men er ikke noget absolut krav) [KRITISK]
 O₄ PASI 90 efter ca. 6 månedert[†] (medtages for at understøtte PASI 75, men er ikke noget absolut krav) [KRITISK]
 O₅ ACR20 efter ca. 6 måneder [VIGTIGT]
 O₆ Withdrawal due to adverse events (længste placebo kontrolleret periode, eller længste head-to-head periode) [VIGTIGT]
 O₇ Serious adverse events (SAE) (længste placebo kontrolleret periode, eller længste head-to-head periode) [KRITISK]
 O₈ Langtidssafety (3 eller om muligt 5 års data), med fokus på cancer, alvorlige infektioner, alvorlige kardiovaskulære lidelser^{††}

† placebo respons ved uge 10-16 videreføres til 6 måneder, hvis placebogruppen ophører inden 6 måneder (OBS på indirectness)

†† Data fra kohorte studier eller forlængelsesstudier af randomiseret studier.

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

En systematisk søgning (se bilag 5) blev foretaget i databaserne PUBMED, COCHRANE og clinicaltrials.gov. Søgedatoen var d. 23.09.2015. Der blev fundet henholdsvis 971, 811 og 269 referencer i de tre databaser. Efter frasortering af dubletter var der samlet 1651 unikke

RADS Baggrundsnotat:

2. generations immunmodulerende behandling af psoriasis og psoriasisartropati

referencer. På baggrund af titel og abstract blev 368 udvalgt til fuldtæks læsning, hvoraf 49 studier blev fundet egnede (35 PsO studier og 14 PsA studier) (17,21,35,43,44,47-90).

Ixekizumab litteratursøgning og udvælgelse:

En systematisk søgning (se bilag 5) blev foretaget i PUBMED. Søgedatoen var d. 27.07.2016. Der blev fundet 20 referencer hvoraf tre psoriasis studier (UNCOVER-1,2,3) blev fundet egnede (Gordon KB, et al, 2016[PMID: 27299809]; Griffiths CE, et al 2015[PMID: 26072109]).

7 Effekt og bivirkninger

Overordnet

Det er RADS overordnede holdning, at anvendelse af nye lægemidler skal følge den overvågning, som markedsføringstilladelsen tilsiger, hvilket ikke mindst er nødvendigt indtil der foreligger publicerede langtids safetydata. RADS vil gennem fagudvalgene monitorere hvordan det nye lægemiddel optræder i brug i klinisk hverdag. Baggrunden herfor er, at sjældne bivirkninger først observeres efter anvendelse i meget store populationer.

Det er fagudvalgets vurdering, at risikoen for svære bivirkninger ved behandling med infliximab som monoterapi er af en sådan alvorlighedsgrad og størrelsesorden, at lægemidlet fortsat skal placeres efter de subkutant administrerede lægemidler med samme kliniske effekt, på trods af infliximab's generelt gode behandlingseffekt. I modsætning til eksempelvis reumatologiske patienter bliver dermatologiske patienter ikke rutinemæssigt behandlet med en kombination af infliximab og methotrexat, hvilket kan forklare den forskellige bivirkningsprofil i de to patientgrupper (5). Infliximab er ikke registreret til kombinationsbehandling sammen med MTX af psoriasis.

Klinisk effekt

Det ideelle langsigtede behandlingsmål for patienter med hudpsoriasis er en fuldstændig eller næsten fuldstændig afglatning af huden, svarende til PASI 1-2. Internationalt betragtes PASI75, som en klinisk betydende afglatning og vil oftest være ækvivalent med PASI-værdi < 5.

Nyere studier afrapporterer rutinemæssigt også PASI90, hvilket i højere grad korresponderer med det ideelle behandlingsmål, og på baggrund af ovenstående har fagudvalget lagt såvel PASI90 som PASI75 til grund for vurderingen af klinisk effekt.

Netværks metaanalysen af publicerede RCT med PASI75 som endpoint efter 12-16 uger viser, at apremilast er det mindst potente lægemiddel (RD= 27 [95 % CI: 19 til 35] ekstra ud af 100 behandlede i forhold til ingen behandling, høj kvalitet af evidens) fulgt af etanercept (RD= 45 [95 % CI: 40 til 50] ud af 100, høj kvalitet), mens ixekizumab (RD= 84 [95% CI: 81 til 87], moderat kvalitet grundet inkonsistens), secukinumab (RD=78 [95 % CI: 73 til 82], høj kvalitet) og infliximab (RD= 77 [95 % CI: 71 til 82], moderat kvalitet grundet inkohærens) har den bedste effekt, mens adalimumab (RD= 61 [95 % CI: 54 til 68], høj kvalitet) og ustekinumab (RD= 63 [95 % CI: 57 til 68], høj kvalitet) har sammenlignelig klinisk effekt (Bilag 4, Tabel 1). Sammenligningen mellem de forskellige lægemidler viser at apremilast og etanercept var klinisk relevant dårligere (PASI75) end de øvrige [nedgraderet pga. den indirekte sammenligning: Moderat kvalitet evidens, dog høj kvalitet for etanercept sammenlignet med ixekizumab, secukinumab og ustekinumab] (Bilag 4 Tabel 2). Et lignende mønster gjorde sig gældende for PASI90 efter 12-16 uger samt PASI75 og 90 efter 6 måneders behandling (Bilag 4 Tabel 1, 2, og 3).

Evidens for langtidseffekten af 2. generations immunmodulerende lægemidler (1 år eller mere) består primært af longitudinelle kohortestudier på patienter fra fase II-III RCT (8-12).

RADS Baggrundsnotat:

2. generations immunmodulerende behandling af psoriasis og psoriasisartropati

Vurdering af langtidseffekten ved hjælp af PASI værdier eller PASI reduktion er vanskelig på grund af en betydelig patient drop-out. "Drug retention" (eller tolerance ved langtidsbehandling af patienter, som initielt havde en tilfredsstillende behandlingsrespons) har været foreslået som det bedste surrogatmål for langtidseffekt.

På baggrund af observationelle data foreligger der data der viser, at ustekinumab har den laveste rate af patientfrafald, ca. 6 % - 10 % pr. behandlingsår (11,13-16). I kliniske ekstension-studier har infliximab en høj drop-out rate på ca. 20 % - 25 % pr. behandlingsår (10,17). I en tidligere dansk opgørelse (Dermbio), havde infliximab en lav drop-out rate på ca. 10 %/år, som formentligt skyldes en hyppig dosisøgning (18). Adalimumab har vedvarende (minimum 3 år) effekt på >50 % af primært responderede (19) og en drop-out rate på ca. 15 %/år i den danske Dermbio kohorte (20). Data for etanercept er svære at fortolke (meget lav kvalitet evidens), på grund af en diskrepans i drop-out rater i forskellige kohorte studier (nedgraderet pga. inkonsistens) mellem 15 % og 25 %/år (8,10,20), men nye data fra såvel den danske som den britiske database viser, at etanercept har en kortere overlevelse end adalimumab og infliximab (14,15). I opgørelsen fra England (15) fandt man ligeledes, at der var større frafald i gruppen, som blev behandlet med infliximab sammenlignet med adalimumab, hvorimod man ikke fandt nogen signifikant forskel i opgørelsen fra den danske database (14).

Vedr. klinisk effekt i psoriasisartropati blev ACR20 vurderet ved brug af PsA studier. Her blev adalimumab, secukinumab og infliximab vurderet klinisk relevant mere effektiv end ustekinumab (Bilag 4 Tabel 3). Apremilast har også her de laveste responsrater og tages derfor ikke i betragtning på grund af manglende klinisk relevant effekt. Ixekizumab er på nuværende tidspunkt ikke registreret til PsA. For patienter med dominerende ledsymptomer henvises til RADS-behandlingsvejledning for biologisk behandling af psoriasisartrit (PsA) (www.rads.dk) (5).

For apremilast, ixekizumab og secukinumab foreligger der endnu ikke tilstrækkelig "real life data".

Konklusion

Effekten vurderes på nuværende tidspunkt at være sammenlignelig for infliximab, adalimumab, ustekinumab, secukinumab og ixekizumab på hudpsoriasis, mens etanercept har lavere responsrater. Apremilast har de laveste responsrater, som derfor ikke vurderes at være klinisk relevante set i sammenhæng med de biologiske lægemidler. Langtidseffekt fra databaser indeholder kun data for ustekinumab, etanercept, adalimumab og infliximab (infliximab dog kun med lavt patient antal) og tyder på, at ustekinumab har en bedre langtidseffekt end TNF alfa blokkere (meget lav kvalitet evidens). Den eksisterende evidens indikerer også, at etanercept har en dårligere langtidseffekt sammenlignet med adalimumab og infliximab. Det er usikkert, om der er forskel mellem adalimumab og infliximab med hensyn til deres langtidseffekt. For apremilast, secukinumab og ixekizumab foreligger der, som angivet ovenfor, endnu kun begrænsede "real life data". Samlet set tages apremilast ikke i betragtning på grund af manglende klinisk relevant effekt. For psoriasis artropati anvendes overordnet samme vurdering, men da ixekizumab ikke er registreret til PsA anbefales dette ikke, samt da ustekinumab er fundet mindre effektivt end adalimumab, secukinumab og infliximab flyttes ustekinumab til 2 linje. Ved vurdering af ixekizumab har RADS fundet at de kliniske data ikke er inferiøre i forhold til nuværende 1. linjebehandling (PSO), hvorfor ixekizumab indplaceres i 1. linje.

De kliniske data indikerer at ved en revurdering vil hierarkiet kunne ændres.

Sikkerhed

Korttidsbivirkninger (<1 år) af præparaterne viser sammenlignelig profil for etanercept, adalimumab, secukinumab, apremilast, ixekizumab og ustekinumab (Bilag 4 Tabel 1, 2). Fagudvalget har på baggrund af deres metaanalyser vurderet at infliximab er forbundet med højere risiko for potentielt alvorlige bivirkninger (RD=2 [95 %CI: 1 til 4] ud af 1.00 i

RADS Baggrundsnotat:

2. generations immunmodulerende behandling af psoriasis og psoriasisartropati

behandling sammenlignet med placebo, Bilag 4 Tabel 1), samt at der i forhold til adalimumab, ixekizumab, secukinumab og ustekinumab er en klinisk relevant forøget risiko for potentielt alvorlige bivirkninger (Bilag 4 Tabel 2). Det er sandsynliggjort at infliximab er mere immunogent med dannelse af neutraliserende antistoffer og infusionsreaktioner som følge heraf. Infusionsreaktioner forekommer hyppigt (20 % af patienterne og svære infusionsreaktioner hos 1 % af patienterne), som behandles med infliximab (6). Intermitterende behandling med infliximab øger risiko for infusionsreaktioner til 9,2-11,1 % af alle infusioner (21). Infliximab er til psoriasis i modsætning til eks. reumatoid arthritis registeret som monoterapi (altså ikke i kombination med methotrexat), hvilket øger risiko for tab af effekt. Monoterapi med infliximab er også særligt associeret til forekomst af potentielt alvorlige infusionsreaktioner (22,23). Data for langtidsbivirkningsprofil for 2. generations immunmodulerende lægemidler stammer fra longitudinelle kohortestudier (8-11) [lav kvalitet af evidens] eller fra sikkerhedsdatabaser [meget lav kvalitet af evidens]. Langtids sikkerhedsdata for infliximab behandling hos patienter med psoriasis mangler, et enkelt studie følger patienterne 52 uger, men 3 og 5 års data foreligger ikke og kohortestudierne fra forskellige databaser over patienter med psoriasis i biologisk behandling inkluderer ingen eller kun få patienter i behandling med infliximab, da dette stof kun anvendes sparsomt til psoriasis (14-16). Bivirkninger kan være forskellige afhængig af grundsygdom, og fagudvalget har lagt vægt på data fra patienter med psoriasis.

Kohortedata for adalimumab og ustekinumab viser en lav forekomst af alvorlige bivirkninger (SAE) (periode 3-5 år) (9,11,11,14-16,24,25). Incidens for SAE er sammenlignelig med incidensen i baggrundsbefolkningen. Det vurderes, at risikoen for uventede, livstruende SAE for adalimumab, etanercept og ustekinumab ligger under 0,5 %/3 år (26) [lav kvalitet af evidens], hvilket kan sammenlignes med den forventede frekvens af livstruende SAE for methotrexat (27-29). Dokumentation for langtidsikkerhed for infliximab i psoriasis er utilstrækkelig til trods for en meget stor post-marketing eksponering på tværs af forskellige indikationer. Langtidsdata på apremilast, ixekizumab og secukinumab er endnu sparsomme.

Konklusion: 2. generations immunmodulerende lægemidler har en fordelagtig balance mellem effekt og bivirkninger. For de nyeste stoffer er der dog begrænsede langtids safetydata, hvorfor RADS anbefaler at klinikkerne følger de krav der er opstillet af Lægemiddelstyrelsen til den supplerende overvågning af bivirkninger for nye lægemidler.

Der er ingen evidens for kumulativ toksicitet i psoriasis (meget lav kvalitet evidens). Infliximab behandling er forbundet med signifikant flere alvorlige bivirkninger end de subkutane biologiske lægemidler (lav kvalitet evidens).

8 Adherence

Flere studier har undersøgt adherence-problematikken i forbindelse med psoriasis (30,31). Der er ingen sikre resultater i forhold til hvilke præparater eller administrationsveje, der sikrer den bedste adherence. Samtidig findes der ingen sikker dokumentation for, hvordan god adherence eller mangel på samme indvirker på behandlingseffekten. På baggrund af de for nuværende tilgængelige data, finder RADS derfor ikke at overvejelser om adherence bør spille en afgørende rolle i den endelige placering af lægemidlerne. Det erkendes dog, at der må antages at være en bedre adherence til lægemidler, som indgives på hospitalet (typisk infliximab og ustekinumab).

9 Håndtering af lægemidlerne

Til behandling af psoriasis og psoriasisartropati anvendes lægemidler fra ATC gruppe L04A. Lægemidlerne er underlagt reglerne om vederlagsfri udlevering til ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling, og skal derfor udleveres vederlagsfrit til patienterne i den behandlende afdeling.

Lægemidler til psoriasis og psoriasisartropati

Lægemiddelstof og ATC kode	Administrationsvej	Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering, administration og forholdsregler ved glemt/mistet dosis
Apremilast (Otezla®) L04AA32	Filmovertrukne tabletter Selvadministrering	Filmovertrukne tabletter til peroral administration. Tabletterne skal synkes hele og skal tages oralt om morgenen og aftenen, med ca. 12 timers mellemrum, uden fødevarerrestriktioner. Glemt dosis skal tages hurtigst muligt. Hvis det er nær ved tidspunktet for næste dosis, skal den glemte dosis ikke tages. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Etanercept (Enbrel®) L04AB01	SC Injektionsvæske i sprøjte eller pen (Hætteglas er ikke medtaget) Selvadministrering	Opbevares i køleskab (2-8°C). Må ikke fryses. Enbrel kan opbevares højst 4 uger ved stuetemperatur (højst 25°C), men må ikke genplaceres i køleskab. Herefter skal det kasseres. Enbrel injektionssprøjter skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Etanercept (Benepali®) L04AB01	SC Injektionsvæske i sprøjte eller pen Selvadministrering	Opbevares i køleskab (2-8°C). Må ikke fryses. Benepali kan opbevares højst 4 uger ved stuetemperatur (højst 25°C), men må ikke genplaceres i køleskab. Herefter skal det kasseres. Benepali injektionssprøjter skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Infliximab (Remicade®) L04AB02	IV Infusionsvæske Administreres på hospital	Opbevares i køleskab (2-8°C). Kan opbevares ved højst 25°C i højst 6 måneder; men må ikke genplaceres i køleskab. Evt. resterende præparat kasseres efter 6 måneder. Koncentrat og brugsfærdig infusionsvæske er kemisk og fysisk holdbar i 24 timer ved stuetemperatur, men bør anvendes umiddelbart. Indholdet af et hætteglas opløses i 10 ml sterilt vand til en koncentration på 10 mg/ml. Pulveret opløses ved forsigtig vending af hætteglasset, som ikke må omrystes. Den beregnede mængde infusionskoncentrat fortyndes med isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske til 250 ml. Gives sædvanligvis som IV infusion over 2 timer. Infusionstiden kan nedsættes til 1 time efter 3 ukomplicerede infusioner.

Lægemidler til psoriasis og psoriasisartropati, fortsat

<p>Infliximab (Inflextra® Remsima®) L04AB02</p>	<p>IV Infusionsvæske Administreres på hospital</p>	<p>Opbevares i køleskab (2-8°C). Koncentrat og brugsfærdig infusionsvæske er kemisk og fysisk holdbar i 24 timer ved stuetemperatur, men bør anvendes umiddelbart. Hætteglasset med pulver til koncentrat til infusionsvæske tilsættes 10 ml sterilt vand. Pulveret opløses ved forsigtig vending af hætteglasset, som ikke må omrystes. Infusionskoncentratet skal stå 5 minutter før videre fortynding. Den beregnede mængde infusionskoncentrat fortyndes med isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske til 250 ml. Gives sædvanligvis som IV infusion over 2 timer. Infusionstiden kan nedsættes til 1 time efter 3 ukomplicerede infusioner.</p>
<p>Adalimumab (Humira®) L04AB04</p>	<p>SC Injektionsvæske i sprøjte eller pen Selvadministrering</p>	<p>Opbevares i køleskab (2-8°C) beskyttet mod lys. Må ikke fryses. En enkelt injektionssprøjte/-pen kan opbevares i højst 14 dage ved højst 25°C beskyttet mod lys. Ikke-anvendt injektionssprøjte/-pen skal kasseres efter 14-dages-perioden.</p>
<p>Ustekinumab (Stelara®) L04AC05</p>	<p>SC Injektionsvæske i sprøjte Administreres på hospital</p>	<p>Opbevares i køleskab (2-8°C) beskyttet mod lys. Må ikke fryses. Må ikke rystes. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.</p>
<p>Secukinumab (Cosentyx®) L04AC10</p>	<p>SC Injektionsvæske i sprøjte eller pen (Hætteglas er ikke medtaget) Selvadministrering</p>	<p>Opbevares i køleskab (2-8°C). Må ikke fryses Opbevares i originalpakning for at beskytte mod lys.</p>
<p>Ixekizumab (Taltz®) L04AC13</p>	<p>SC Injektionsvæske i sprøjte eller pen Selvadministrering</p>	<p>Opbevares i køleskab (2-8°C). Må ikke fryses Opbevares i originalpakning for at beskytte mod lys.</p>

Kilder:

EMA produktresumé Otezla 19/07/2016
EMA produktresumé Enbrel 04/05/2016
EMA produktresumé Benepali 08/08/2016
EMA produktresumé Remicade 19/07/2016
EMA produktresumé Remsima 31/3/2016

EMA produktresumé Humira 28/07/2016
EMA produktresumé Stelara 13/8/2015
EMA produktresumé Cosentyx 02/05/2016
EMA produktresumé Taltz 02/05/2016
www.ProMedicin.dk

10 Værdier og præferencer

Behandlingspauser: Behandling af psoriasis er langvarig og i den daglige klinik opstår der behov for midlertidig pausering af behandlingen (for eksempel i tilfælde af rejser, graviditet, kirurgiske indgreb, anden sygdom, eller lign). Derfor har fagudvalget i deres vurdering af præparater lagt vægt på mulighed for behandlingspauser. Det er blevet dokumenteret for adalimumab, etanercept og ustekinumab, at behandlingspauser ikke fører til overfølsomhed for disse lægemidler og at den kliniske effekt sædvanligvis kan genskabes hos 70 - 80 % af patienter efter en behandlingspause [lav kvalitet evidens] (32-34). Dette er ikke tilfældet for infliximab [moderat kvalitet evidens] (34,35). Fagudvalget er enige i, at den intravenøse administrationsform og risikoen for intolerans/allergi ved behandlingspauser, gør infliximab uegnet som førstevalgslægemiddel, undtagen i situationer nævnt under afsnittet omhandlede indikationer. Patientpræferencer: Der mangler generelt studier til at belyse patienters præference hvad angår lægemiddelform og -administration ved psoriasis. De vigtigste forhold for patienten i forhold til behandlingsvalg synes i prioriteret rækkefølge at være: Behandlingseffekt, sikkerhed, læge-patient-kommunikation, egenudgift og først derefter administrationsform og "convenience" af det givne lægemiddel (36-39). Enkelte studier har indikeret at en subkutan administrationsform foretrækkes frem for en intravenøs, mens der ikke for nuværende foreligger evidens for at tabletbehandling er en foretrukken administrationsform (40).

Patientforeningen Psoriasisforeningen lægger vægt på at:

- Der skal skabes tryghed og stabilitet i behandlingen
- Behandlingsskift bør kun forekomme, når effekt eller bivirkninger kan forbedres
- Behandlingen af de mest sårbare psoriasispatienter skal tilpasses individet
- Valg af administrationsform skal ske på baggrund af patientens ønsker og totaløkonomiske vurderinger
- Det tværfaglige og tværsektorielle samarbejde skal fungere bedre
- Bivirkninger bør begrænses mest muligt

RADS lægger vægt på:

At lægemidlerne er godkendt på indikation: Når EMA og Lægemiddelstyrelsen godkender registrering af et lægemiddel, uden sikkerhedsmæssige anmærkninger, finder RADS ikke begrundelse for, at indskrænke anvendelsen af lægemidlet af sikkerhedsmæssige årsager.

RADS forholder sig som udgangspunkt ikke til lægemidlets pris eller indirekte omkostninger i forbindelse med behandling og udlevering af medicin. Behandlingsomkostninger afhænger i høj grad af den anvendte dosis, som i nogle tilfælde justeres afhængigt af behandlingsrespons. Den kliniske erfaring viser, at dosisjustering kan være nødvendig for at opnå og vedligeholde den optimale behandlingseffekt. I tilfælde af **infliximab**, er der behov for dosisøgning hos 26 % af patienter for at vedligeholde den kliniske effekt (18), som resulterer i 65 % højere gennemsnitlige dosis end den anbefalede 5 mg/kg. Patienter med legemsvægt >100 kg kræver den dobbelte dosis af **ustekinumab**. Studier med langtidseffekt viser at helt op til 50 % kræver dosis justering af ustekinumab (41). Hos 17 % af patienter på **etanercept** har det ikke været muligt at reducere den initiale dosis 100 mg/uge til den anbefalede 50 mg/uge, på grund af relaps af psoriasis (42). Et studie (43) dokumenterer en bedre effekt af 100 mg etanercept ugentligt vs 50 mg ugentligt. Der er ingen dosisjusteringsdata på **adalimumab** og

denne foretages i praksis kun sporadisk og vil resultere i fordoblingen af behandlingsomkostninger.

Ligeledes er der ikke dosisjusteringsdata på **secukinumab**. Secukinumab har dog været undersøgt i to forskellige doseringer, henholdsvis 150 mg og 300 mg (44). Studiet var ikke designet til at vurdere forskelle mellem de to doser, men det blev konkluderet, at 300 mg gennem hele studiet var mere effektiv mht. PASI reduktion end 150 mg secukinumab. 300 mg er den registrerede dosis i Europa. Det er den højest undersøgte dosis og der er derfor i øjeblikket ikke holdepunkt for yderligere dosisøgning. For **ixekizumab** er der heller ikke dosisjusteringsdata og ingen klinisk erfaring endnu. I standard behandling reduceres dosis efter 12 ugers behandling til hver 4. uge så der findes 12 ugers data på behandling hver 2. uge. På samme vis foreligger der ikke dosisjusteringsdata for **apremilast**. I den registrerede dosis rapporteres der en del gastrointestinale bivirkninger, og der er derfor ikke holdepunkt for yderligere dosis opjustering.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

<p>P₁ Naive og skifte patienter med moderat til svær psoriasis <u>uden</u> ledpåvirkning, som har oplevet behandlingssvigt på konventionel 1. generations immunmodulerende behandling med en PASI >10 i henhold til DDS guideline.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	
<p>1. linje, 2., 3. og 4. linje uprioriteret til min. 80 % af populationen (1. linje) (Stærk anbefaling for)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab eller • Ustekinumab eller • Secukinumab eller • Ixekizumab
<p>5. og 6. linje (Svag anbefaling for)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept eller • Infliximab
<p>Anbefales ikke* (Svag anbefaling i mod)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apremilast

* Apremilast anbefales som udgangspunkt ikke for patientpopulationen P₁ på baggrund af den kliniske relevant dårligere effekt end de anbefalede lægemidler.

<p>P₂ Naive og skifte patienter med moderat til svær psoriasis <u>med</u> ledpåvirkning*, som har oplevet behandlingssvigt på konventionel 1. generations immunmodulerende behandling med en PASI > 10 i henhold til DDS guideline.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	
<p>1. og 2. linje uprioriteret til min. 80 % af populationen (1. linje) (Stærk anbefaling for)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab eller • Secukinumab
<p>3. linje (Stærk anbefaling for)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab
<p>4. og 5. linje, uprioriteret (Svag anbefaling for)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept eller • Infliximab
<p>Anbefales ikke** (Svag anbefaling i mod)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apremilast

* Patienter, for hvem ledpåvirkningen er det dominerende symptom, behandles efter reumatologisk behandlingsvejledning for psoriasisarthritis.

** Apremilast anbefales som udgangspunkt ikke for patientpopulationen P₂ på baggrund af den kliniske relevant dårligere effekt end de anbefalede lægemidler.

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenlignings-grundlag
Etanercept	50 mg ugentligt de første 12 uger, herefter 50 mg ugentligt.	90 doser af 50 mg eller 180 doser af 25 mg
Infliximab	5 mg / kg legemsvægt (80 kg) uge 0, 2 og 6, herefter hver 8. uge.	44 hætteglas af 100 mg
Adalimumab	2 x 40 mg uge 0, 40 mg uge 1, herefter 40 mg hver 2. uge	40,5 dosis af 40 mg
Ustekinumab	≤ 100 kg: 45 mg, > 100 kg: 90 mg 1 dosis uge 0, 1 dosis uge 4, herefter 1 dosis hver 12 uge	Ca. 90 % af ptt: 7,167 dosis af 45 mg Ca. 10 % af ptt: 7,167 dosis af 90 mg
Secukinumab	2 x 150 mg uge 0, 1, 2, 3 og 4, herefter 2 x 150 mg månedligt	42 doser af 150 mg
Ixekizumab	2 x 80 mg uge 0, 1 x 80 mg 2, 4, 6, 8, 10, 12, herefter 80 mg hver 4. uge	23,5 dosis af 80 mg

Patientantal, fagudvalgets skøn	Incidens	Prævalens
Psoriasis bionave	102	925 (skøn)
Psoriasis skiftepatient	24	
Psoriasis artropati, Bionave	26	725 (skøn)
Psoriasis artropati, skiftepatient	11	

Erfaringsmæssigt vil visse patienter over tid få ændret dosering af lægemidlet (i praksis oftest ved at ændre på doseringsintervallet). Sådanne ændringer bør indrapporteres til DermBio, så det over tid bliver muligt at få et bedre estimat af det reelle årlige forbrug.

Der findes på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelige data om effekten af inddragelse af serumkoncentrationsmålinger og/eller koncentrationer af antistoffer mod et lægemiddel til at implementere disse i behandlingsvejledninger, ligesom der heller ikke er data, som underbygger at viden om risikoen for at udvikle antistof mod en given behandling kan indgå i anbefalingerne om de enkelte lægemidlers indbyrdes placering.

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

I overensstemmelse med nationale og internationale guidelines (5) 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) (45). 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.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

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.

15 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 (14). 50 % af alle patienter vil stoppe/skifte behandling med anti-TNF inden for 4 år (20). 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 (46). Skift fra anti-TNF til ustekinumab er forbundet med et 10 %-20 % lavere initiale respons (moderat kvalitet evidens) (46), men responsen synes at være bevaret for minimum et år (13) (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 (47).

Ved manglende opfyldelse af langsigtede behandlingsmål (sværhedsgraden overstiger det prædefinerede niveau ved 2 konsekutive kontroller over mindst 3 måneder) anvises flg. muligheder (ikke prioriteret):

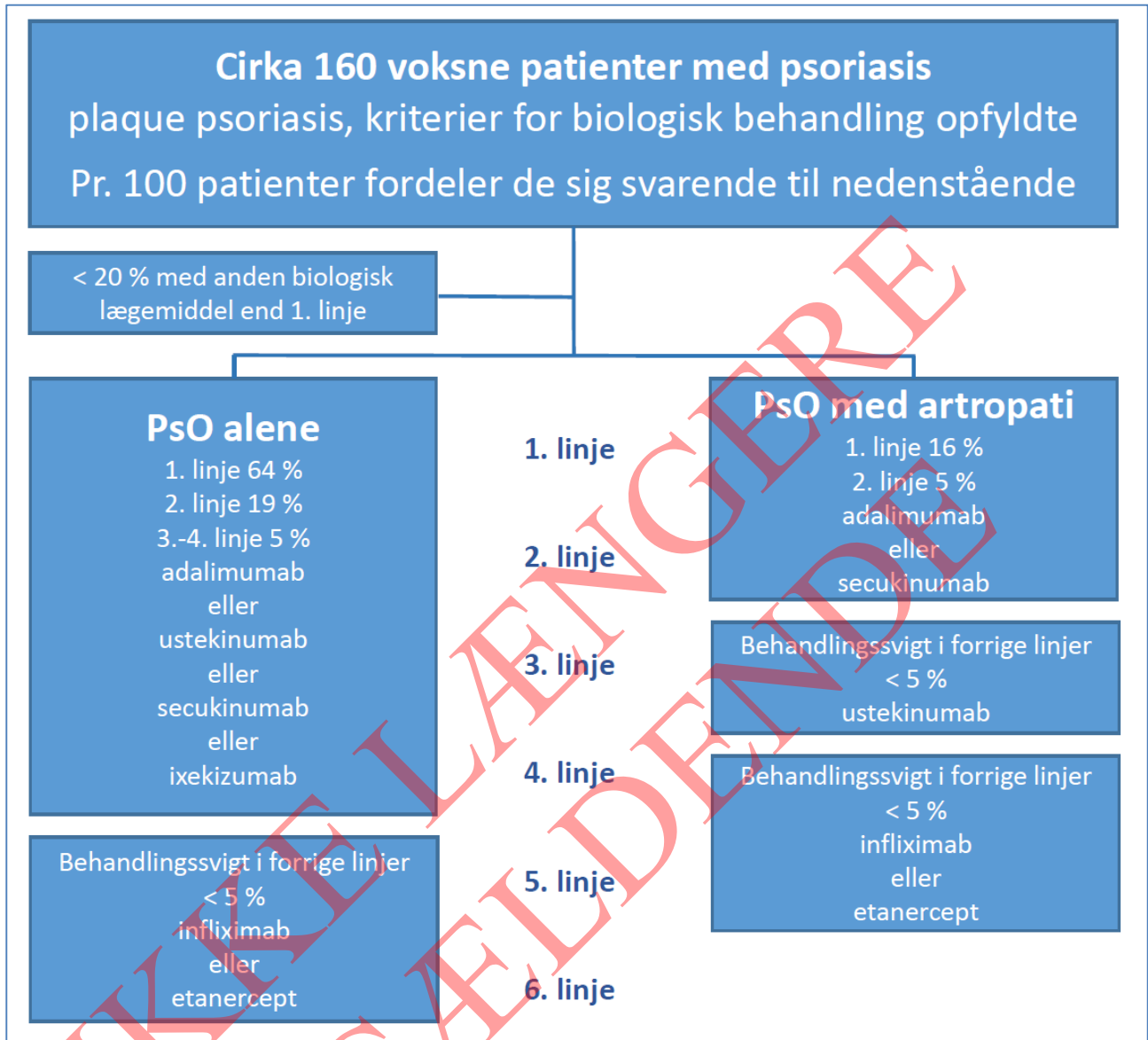
- Behandling modificeres ved at tilføje en konventionel behandling (methotrexat, kortvarig UVB-behandling, retinoider) (meget lav kvalitet, svag rekommandation for).
- Øgning af dosis af 2. generations immunmodulerende behandling eller forkortet behandlingsinterval (lav kvalitet evidens, stærk rekommandation for hvis dosisøgning er omkostningsneutral).
- Skift til anden 2. generations immunmodulerende behandling (hvis muligt, skift til et præparat med anden virkningsmekanisme synes at være fordelagtig) (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.

16 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.

17 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.

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Kan til dels udføres på baggrund af lægemiddelforbruget. Dog skal der tages hensyn til at nogle af de omhandlede biologiske lægemidler finder anvendelse til andre dermatologiske indikationer.

Der opfordres derfor til at den løbende opfølgning foretages regionalt.

Samlet findes DermBio Årsrapport. Denne rapport udkommer typisk i 3. eller 4. kvartal efter det udløbne kalenderår, og kan downloades fra www.dermbio.dk.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Som udgangspunkt foretages en ny vurdering af behandlingsområdet hver 3. år. I den mellemliggende periode foretages opdateringer når der er fremkommet nye data som har betydning for baggrundsnotatets konklusioner. Her tænkes specielt på nye indikationer for kendte lægemidler eller nye lægemidler inden for terapiområdet.

Af patientsikkerhedsmæssige årsager foretages en ny vurdering af secukinumabs og ixekizumabs position i algoritmen når der foreligger 3 års safety dokumentation (1.000 patienter med relevant dosering) og der er opnået mere praktisk erfaring med lægemidlet, forventeligt om 1 år.

Hertil skal anføres, at en lang række lægemidler er i afprøvning i kliniske fase II og III forsøg og flere af disse må antages at blive godkendte og registrerede i de kommende år. Det drejer sig bl.a. om tofacitinib (afsluttet fase III), guselkumab (fase III), tildrakizumab (fase III), BI 655066 (fase II) og baricitinib (fase II).

IKKE LÅNGBRETTET
GÆLDENDE

20 Referencer

1. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* August 2008;159 Suppl 2:2-9.
2. Gladman DD. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* Oktober 2008;26(5 Suppl 51):S62-5.
3. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J.* April 2010;31(8):1000-6.
4. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol.* Maj 2005;152(5):861-7.
5. Dansk Dermatologisk Selskab. Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling [Internet]. 2015 [citeret 25. December 2015]. Hentet fra: <http://www.dds.nu/index/guidelines/>
6. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 19. Oktober 2015;
7. Christensen R, Singh JA, Wells GA, Tugwell PS. Do «Evidence-Based Recommendations» Need to Reveal the Evidence? Minimal Criteria Supporting an «Evidence Claim». *J Rheumatol.* Oktober 2015;42(10):1737-9.
8. Papp KA, Poulin Y, Bissonnette R, Bourcier M, Toth D, Rosoph L, et al. Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *J Am Acad Dermatol.* Februar 2012;66(2):e33-45.
9. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol.* Februar 2012;66(2):241-51.
10. Papoutsaki M, Talamonti M, Giunta A, Costanzo A, Ruzzetti M, Teoli M, et al. The impact of methodological approaches for presenting long-term clinical data on estimates of efficacy in psoriasis illustrated by three-year treatment data on infliximab. *Dermatol Basel Switz.* 2010;221 Suppl 1:43-7.
11. Gordon KB, Papp KA, Langley RG, Ho V, Kimball AB, Guzzo C, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* Maj 2012;66(5):742-51.
12. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* November 2012;26(11):1331-44.
13. Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* September 2011;25(9):1037-40.
14. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* Januar 2015;172(1):244-52.

15. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. November 2015;135(11):2632–40.
16. van den Reek JMPA, Zweegers J, Kievit W, Otero ME, van Lümig PPM, Driessen RJB, et al. «Happy» drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: results from the BioCAPTURE network. *Br J Dermatol*. November 2014;171(5):1189–96.
17. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne J-P, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet Lond Engl*. 15. Oktober 2005;366(9494):1367–74.
18. Mehren CR, Gniadecki R. Dose-creep of Infliximab during psoriasis treatment: an observational study. *Acta Derm Venereol*. Juli 2012;92(4):355–7.
19. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. September 2010;63(3):448–56.
20. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. Maj 2011;164(5):1091–6.
21. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. Januar 2007;56(1):31.e1–15.
22. Wang Z, Wang J, Fu L, Dong S, Ge Y, Zhang J, et al. Effectiveness and risk associated with infliximab alone and in combination with immunosuppressors for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):4846–54.
23. Spertino J, Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Puig L. Long-term study of infliximab for psoriasis in daily practice: drug survival depends on combined treatment, obesity and infusion reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. November 2014;28(11):1514–21.
24. Reich K. FC07-03. I 2011.
25. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. December 2013;27(12):1535–45.
26. U.S. Food and Drug Administration. Update on the TNF- α blocking agents [Internet]. 2002. Hentet fra: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_B-TNF.Briefing.htm
27. Gutierrez-Ureña S, Molina JF, García CO, Cuéllar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. Februar 1996;39(2):272–6.
28. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J, et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood*. 1. Juni 2002;99(11):3909–15.
29. Lateef O, Shakoor N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf*. Juli 2005;4(4):723–30.
30. Goren A, Carter C, Lee S. Patient reported health outcomes and non-adherence in psoriasis patients receiving adalimumab or ustekinumab for moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatol Treat*. 19. Juni 2015;1–8.

31. Augustin M, Holland B, Dartsch D, Langenbruch A, Radtke MA. Adherence in the treatment of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Basel Switz.* 2011;222(4):363–74.
32. Papp K, Menter A, Poulin Y, Gu Y, Sasso EH. Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* Maj 2013;27(5):634–42.
33. Griffiths CEM, Luger TA, Brault Y, Germain JM, Mallbris L. Retreatment in patients with psoriasis achieving response with etanercept after relapse due to treatment interruption: results from the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* Marts 2015;29(3):468–73.
34. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One.* 2012;7(4):e33486.
35. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* Oktober 2004;51(4):534–42.
36. van Cranenburgh OD, de Korte J, Sprangers M a. G, de Rie MA, Smets EMA. Satisfaction with treatment among patients with psoriasis: a web-based survey study. *Br J Dermatol.* August 2013;169(2):398–405.
37. Secret AM, Matinrazm A, Ferris LK. Efficacy, Safety, and Out-of-pocket Costs are the Most Important Factors to Patients in Choosing a Psoriasis Therapy. *J Clin Aesthetic Dermatol.* December 2014;7(12):30–3.
38. Schaarschmidt M-L, Schmieder A, Umar N, Terris D, Goebeler M, Goerdts S, et al. Patient preferences for psoriasis treatments: process characteristics can outweigh outcome attributes. *Arch Dermatol.* November 2011;147(11):1285–94.
39. Kromer C, Schaarschmidt M-L, Schmieder A, Herr R, Goerdts S, Peitsch WK. Patient Preferences for Treatment of Psoriasis with Biologicals: A Discrete Choice Experiment. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129120.
40. Sylwestrzak G, Liu J, Stephenson JJ, Ruggieri AP, DeVries A. Considering patient preferences when selecting anti-tumor necrosis factor therapeutic options. *Am Health Drug Benefits.* April 2014;7(2):71–81.
41. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1371–83.
42. Dermatologisk afdeling. Dataopgørelse. Bispebjerg Hospital; 2011.
43. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 20. November 2003;349(21):2014–22.
44. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 24. Juli 2014;371(4):326–38.
45. Saurat J-H, Langley RG, Reich K, Unnebrink K, Sasso EH, Kampman W. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study. *Br J Dermatol.* August 2011;165(2):399–406.
46. Leman J, Burden AD. Sequential use of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* November 2012;167 Suppl 3:12–20.

47. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol.* 10. September 2015;
48. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* Oktober 2005;52(10):3279–89.
49. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M, Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol.* April 2010;37(4):299–310.
50. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* Januar 2008;58(1):106–15.
51. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CEM, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* Juni 2005;152(6):1304–12.
52. Vries A. An independent prospective randomised controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in «high need» patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. [Internet]. 2009 [citeret 25. December 2015]. Report No.: NTR1559. Hentet fra: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1559>
53. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 9. Juli 2015;373(2):136–44.
54. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RGB, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* Juli 2015;73(1):37–49.
55. Merck Sharp & Dohme. A Study to Assess the Effect of Ustekinumab (Stelara®) and Etanercept (Enbrel®) in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (MK-0000-206) [Internet]. 2015. Report No.: NCT01276847. Hentet fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01276847>
56. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* Oktober 2006;55(4):598–606.
57. Vander Cruyssen B, De Keyser F, Kruihof E, Mielants H, Van den Bosch F. Comparison of different outcome measures for psoriatic arthritis in patients treated with infliximab or placebo. *Ann Rheum Dis.* Januar 2007;66(1):138–40.
58. Atteno M, Peluso R, Costa L, Padula S, Iervolino S, Caso F, et al. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol.* April 2010;29(4):399–403.
59. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 8. August 2015;386(9993):541–51.
60. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 14. Januar 2010;362(2):118–28.

61. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. September 2011;165(3):652–60.
62. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. Juni 2014;73(6):990–9.
63. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet Lond Engl*. 17. Maj 2008;371(9625):1675–84.
64. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet Lond Engl*. 17. Maj 2008;371(9625):1665–74.
65. Tsai T-F, Ho J-C, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen Y-K, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci*. September 2011;63(3):154–63.
66. Zhu X, Zheng M, Song M, Shen Y-K, Chan D, Szapary PO, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol JDD*. Februar 2013;12(2):166–74.
67. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H, Japanese Ustekinumab Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol*. Marts 2012;39(3):242–52.
68. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet Lond Engl*. 31. August 2013;382(9894):780–9.
69. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. September 2011;165(3):661–8.
70. Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne J-P, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. Marts 2008;158(3):558–66.
71. Papp K, Cather JC, Rosoph L, Sofen H, Langley RG, Matheson RT, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 25. August 2012;380(9843):738–46.
72. Paul C, Lacour J-P, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV*. Juni 2015;29(6):1082–90.
73. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet Lond Engl*. 7. Januar 2006;367(9504):29–35.

74. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 29. Juli 2000;356(9227):385–90.
75. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* Juli 2004;50(7):2264–72.
76. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* August 2005;64(8):1150–7.
77. Yang H-Z, Wang K, Jin H-Z, Gao T-W, Xiao S-X, Xu J-H, et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J (Engl).* Juni 2012;125(11):1845–51.
78. Torii H, Nakagawa H, Japanese Infliximab Study investigators. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci.* Juli 2010;59(1):40–9.
79. Baranaukaite A, Raffayová H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis.* April 2012;71(4):541–8.
80. Bagel J, Lynde C, Tying S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol.* Juli 2012;67(1):86–92.
81. Novartis. Multiple-dose Regimen Study to Assess Effect of 12 Months of Secukinumab Treatment on Skin Response and Biomarkers in Psoriasis Patients [Internet]. 2015 [citeret 25. December 2015]. Report No.: NCT01537432. Hentet fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01537432>
82. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GTD, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol. Maj* 2007;34(5):1040–50.
83. AbbVie. Safety and Efficacy Study of Adalimumab in the Treatment of Plaque Psoriasis [Internet]. 2015 [citeret 25. December 2015]. Report No.: NCT01646073. Hentet fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01646073>
84. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol.* Februar 2015;172(2):484–93.
85. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 19. September 2015;386(9999):1137–46.
86. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* September 2015;73(3):400–9.
87. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* April 2005;52(4):1227–36.

88. Bachelez H, van de Kerkhof PCM, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee J-H, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 8. August 2015;386(9993):552-61.
89. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* Juni 2014;73(6):1020-6.
90. Chinese University of Hong Kong. Tumor Necrosis Factors (TNF)- α Blockade for Psoriatic Arthritis [Internet]. 2009 [citeret 25. December 2015]. Report No.: NCT00432406. Hentet fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00432406>

21 Bilagsoversigt

- Bilag 1. Guidelines fra Dansk Dermatologisk Selskab
- Bilag 2. Notat vedr. GRADE ved Robin Christensen, Parker Institutet
- Bilag 3. Forest plots (GRADE)
- Bilag 4. Evidensprofil (GRADE)
- Bilag 5. Søgestrategi

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

22 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 Instituttet. Inviteret af formanden</p>
-----------------------------------	--

23 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	Opdatering med ixekizumab i de enkelte afsnit. Indplacering af ixekizumab i 1. linje i de relevante afsnit.

Bilag 1

09092015

Dansk Dermatologisk Selskab

Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling:

1. Kommissorium

Udarbejdelse af guidelines for 2. generations immunomodulatorisk behandling af psoriasispatienter, såvel i speciallægepraksis som i hospitalsregi.

2. Arbejdsgruppe

Psoriasisudvalget under DDS

3. Definition af moderat til svær psoriasis

Andengenerations immunomodulatorisk lægemidler anvendes til behandling af moderat til svær psoriasis. Det er derfor nødvendigt at kunne foretage en objektiv vurdering af sygdommens sværhedsgrad ved behandlingsstart og ved evaluering af behandlingseffekten.

I klinisk praksis anvendes der rutinemæssigt ikke noget målesystem til vurdering af sygdommens sværhedsgrad. Men til kliniske studier er der udviklet en række scoringssystemer, hvoraf de vigtigste er lægens vurdering af det afficerede overfladeareal (body surface area, BSA) og psoriasis area and severity index (PASI), samt patientens vurdering af livskvaliteten, sædvanligvis dermatology life quality index (DLQI). (Se appendix 12.1).

PASI er et valideret mål for sværhedsgraden af kronisk plaque psoriasis og kombinerer areal og læsionernes sværhedsgrad, vurderet separat for hoved, overekstremiteter, krop og underekstremiteter. En PASI score på > 10 har vist sig at korrelere med en række indikatorer for svær sygdom, f.eks. behov for hospitalsbehandling eller systemisk terapi. Mht. overfladeareal (BSA) anses det at dreje sig om svær sygdom, hvis mere end 10 % af overfladearealet er afficeret.

DLQI er et valideret redskab til at måle livskvaliteten, således at en værdi > 10 korrelerer med sygdom, der i høj grad påvirker personens livskvalitet.

Uden at der således findes et definitivt mål for sygdommens sværhedsgrad, anses sygdommen som moderat til svær, hvis PASI er over 10, BSA er over 10 eller DLQI er over 10 (*10reglen*). Ved at inkludere livskvaliteten i vurderingen af sygdommens sværhedsgrad er der taget højde for, at patienter med begrænset, men generende affektion af f.eks. hænder og negle, kan opfylde kriterierne for svær sygdom. Som anført er PASI kun anvendelig til vurdering af psoriasis vulgaris, men BSA og DLQI kan også anvendes til vurdering af sværhedsgraden af pustuløs psoriasis.

Da de ovennævnte 3 kriterier BSA, PASI og DLQI kun giver et statisk billede af sygdommens sværhedsgrad, bør sygdomsaktiviteten og effekten af tidligere behandling indgå i den samlede vurdering af sygdommens sværhedsgrad. Med sygdomsaktivitet menes, hvor hurtigt sygdommen recidiverer efter gennemført behandling. Hvis der således er recidiv indenfor 3 måneder efter velgennemført behandling, er dette en indikator for

svær sygdom. Endelig vil effekten af tidligere behandling ofte være bestemmende for valg af ny behandling. Der indgår således et samlet klinisk skøn i vurderingen af sygdommens sværhedsgrad.

4. Indikation for 2. generation immunomodulatorisk behandling ved kronisk psoriasis

- At der er tale om patienter med moderat til svær, kronisk psoriasis, defineret ved 10reglen, hvor patienten ikke responderer på, har kontraindikationer overfor eller er intolerant (uacceptable bivirkninger) overfor methotrexat og lysbehandling i form af smalspektret UVB eller PUVA og
- At hvis der er kontraindikationer for methotrexat, bør patienten før biologisk behandling påbegyndes, ligeledes have manglende respons, have kontraindikationer overfor eller være intolerant (uacceptable bivirkninger) overfor ciclosporin eller acitretin behandling.

For methotrexat gælder:

Manglende respons på methotrexat defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, som er behandlet i minimum 3 mdr. med højest tolererede dosis (typisk 15-25 mg ugentligt peroralt). Ved utilstrækkelig effekt eller subjektive gener (gastrointestinale eller cerebrale) af oral MTX skal subkutan administration forsøges.

Manglende vilje til at begrænse alkoholforbruget er en kontraindikation for MTX, men ikke en genvej til 2. generations immunomodulatorisk behandling. Patienten bør derfor forsøge en anden oral behandling før 2. generations immunomodulatorisk behandling.

For lysbehandling gælder:

Manglende respons på smalspektret UVB-behandling defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, som er behandlet i 8-10 uger, 3 gange ugentligt. Patienter, som har hurtigt recidiv efter endt lysbehandling og har behov for mere end 2 behandlingsperioder pr. år, opfattes ligeledes som non-respondere.

Manglende respons på PUVA-behandling defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, der er behandlet i 8-10 uger, 3 gange ugentligt. Patienter, som har behov for mere end en behandlingsserie pr. år eller som har fået mere end 150-200 PUVA-behandlinger totalt, opfattes ligeledes som non-respondere.

For ciclosporin gælder:

Manglende respons på ciclosporin defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, som er behandlet minimum 3 mdr. med ciclosporin i en dosis på 2,5-5 mg/kg daglig.

For acitretin gælder:

Manglende respons på acitretin defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, som er behandlet minimum 3 mdr. med acitretin i en dosis på 25-50 mg dagligt.

5. Enkelttilskud og kronikertilskud

Lægemiddelstyrelsen vil normalt bevilge enkelttilskud, når ovenstående betingelser er

opfyldt og fremgår af ansøgningen.

Der ydes ikke tilskud, hvis behandlingen gives via et sygehus, hverken som indlagt eller hvis patienten følges ambulant. Disse patienter hører ind under ordningen med vederlagsfri udlevering af medicin til særlige ikke-indlagte patientgrupper.

For patienter, der behandles udenfor sygehus, skal sædvanligvis tillige søges om kronikertilskud.

6. Forundersøgelse og registrering

Før opstart af biologisk behandling anbefales for alle stofferne screening for risikofaktorer. Tjekliste er vedhæftet sidst i dette dokument. Tjeklisten anbefales udprintet og anvendt.

Hos patienter med svær kronisk psoriasis er der behov for langvarig behandling. En høj sikkerhedsprofil for behandlingen er afgørende. Det er derfor vigtigt, at patienterne registreres i den nationale kvalitetsdatabase.

7. Anden generations immunomodulatorisk behandling indiceret for psoriasis

Etanercept (Enbrel®), Infliximab (Remicade®, Remsima®, Inflectra®), Adalimumab (Humira®), Ustekinumab (Stelara®), Secukinumab (Cosentyx®) og apremilast (Otezla®).

8. Etanercept

Etanercept er et humant rekombinant TNF-receptor p75 fusionsprotein dannet ved fusion af det ligandbindende domæne af human TNF-receptor p75 til Fc domænet af human IgG1. Etanercept binder sig til opløselig og membranbundet TNF med høj specificitet og affinitet, og ophæver således effekten af TNF-alfa. Sammenlignet med TNF-alfa antistoffer dissocieres etanercept hurtigere fra TNF-alfa. Etanercept binder sig hovedsagelig til den trimere form af TNF-alfa, mens antistofferne ligeledes binder monomer og dimer TNF-alfa.

Etanercept er registreret til behandling af psoriasis arthropati hos voksne og behandling af psoriasis hos voksne og børn fra 6 år. Virkningen er langsomt indsættende.

8.1 Forundersøgelser

Det er vigtigt at foretage en grundig anamnese og klinisk undersøgelse af patienten. Mht. anamnese udspringes om symptomer på hjerteinsufficiens (NYHA gruppe III og IV), demyeliniserende sygdom, kroniske infektioner, graviditet og malign sygdom. Malign sygdom indenfor de sidste 5 år udgør sædvanligvis en kontraindikation. Dette gælder dog ikke behandlet non-melanom-hudkræft. Der skal foreligge en komplet liste over anden medicin.

Blodprøve til analyse af Hb, L+D, trombocytter, ALAT, bas.fosf., serum kreatinin, hepatitis B og C serologi og ANA. Endvidere anbefales HIV-test. Hvis patienten ikke har haft variceller/herpes zoster anbefales måling af antistoffer og hvis negativ vaccination. Hos patienter med KOL eller lignende anbefales pneumokok vaccination før opstart af behandling.

Urinundersøgelse for nitrit, leukocytter, albumin og hæmoglobin.

Røntgenundersøgelse af thorax samt undersøgelse for tuberkulose. (Se appendix 17.2).

8.2 Toksicitet og kontraindikationer

Der henvises til produktresumet for etanercept. Ved vurdering af tuberkulose følges de nationale retningslinjer.

8.3 Dosis og kontrol

I henhold til produktresumeeet kan der startes med etanercept 25 mg s.c. 2 x ugtl., 50 mg s.c. 1 x ugtl. eller de første 12 uger 50 mg s.c. 2 x ugtl. Da den høje dosis medfører en hurtigere indsættende og mere udtalt effekt, anbefales det at starte med denne dosis.

Der anbefales klinisk kontrol efter 4 uger. Først efter 12 uger vurderes behandlingseffekten. Målet er, at der indtræder mindst 75 % bedring, sædvanligvis vurderet ud fra PASI. Ved <50 % bedring seponeres behandlingen. Ved 50-75 % bedring foretages en individuel vurdering. Eksempelvis vil en udtalt bedring af de mest generende læsioner opfattes som tilfredsstillende. Efterfølgende kontrolleres patienten mht. effekt og tolerabilitet hver 12. uge. I følge produktresumeeet holdes behandlingspause efter i alt 24 ugers behandling, hvorefter behandlingen kan genindsættes, såfremt der indtræder recidiv. Imidlertid oplever de fleste patienter, at der hurtig kommer recidiv efter behandlingspause. Derfor anbefales det at give etanercept som vedligeholdelsesterapi.

Ved reduktion af etanercept dosis fra 50 mg x 2 ugtl. til 50 mg x 1 ugtl. ses undertiden et mindre recidiv. Da dette recidiv kan være forbigående anbefales det tidligst at justere dosis 12 uger efter dosisændring.

Der er ingen krav om blodprøvekontrol, men der anbefales blodprøve (Hb, leukocytter, trombocytter, ALAT, basisk fosfatase og creatinin) hver 12. uge.

8.4 Behandlingspause

I forbindelse med svære infektioner, større kirurgiske indgreb og graviditet holdes behandlingspause. Ved elektiv kirurgi anbefales det at holde pause 7 dage forinden. Varigheden af behandlingspausen vurderes individuelt.

Det frarådes at give vaccination med levende vacciner under behandling. Derimod er der ingen kontraindikation for ikke-levende vacciner. Det vides ikke, om vaccinationsresponsen er nedsat under behandling.

Når behandlingen genindsættes efter behandlingspause, opnås der sædvanlig den samme effekt som tidligere.

8.5 Kombination med anden behandling for psoriasis

Sædvanligvis gives etanercept som monoterapi, men kan i svære tilfælde med fordel gives sammen med methotrexat i standarddoser.

Hvis den forudgående terapi ønskes seponeret, bør dette ske gradvist over de første 4-8 uger efter start på etanercept, idet virkningen af etanercept er relativt langsomt indsættende.

8.6 Skift fra etanercept til anden behandling

Der anbefales en udvaskningsperiode på 1 uge mellem ophør med etanercept og start på efterfølgende behandling. Ophør med etanercept resulterer i tab af behandlingseffekt over flere uger. Der er ikke observeret rebound efter ophør med etanercept.

8.7 Graviditet og amning

Administration af etanercept kan ikke anbefales under graviditet og amning. Kvinder i den fertile alder anbefales at anvende sikker kontrception under behandling og fortsatte med at anvende kontrception i mindst en måned efter den sidste etanercept behandling.

8.8 Patientinformation

Patienten informeres mundtligt og skriftligt om behandlingen, herunder om risici. Hertil kan anvendes skriftligt materiale udarbejdet af DDS, producenten eller lægen.

Det er vigtigt, at der afsættes separat tid til vejledning i injektionsteknik og opbevaring af medicin. Dette kan foretages af læge eller specialuddannet sygeplejerske.

Patienten informeres om, at årlig influenza vaccination anbefales. Endvidere anbefales det, at egen læge informeres skriftligt om, at patienten er sat i behandling med etanercept.

9. Infliximab

Infliximab er et kimerisk (menneske 75%/mus 25%) monoklonalt antistof af typen IgG1 rettet mod TNF. Antistoffet har høj bindings affinitet og specificitet for TNF.

Infliximab danner et stabilt kompleks med alle former af TNF-alfa både opløselig og membranbundne.

Infliximab er registreret til behandling af psoriasis og psoriasis arthropati hos voksne.

Virkningen er hurtigt indsættende.

9.1 Forundersøgelser

Det er vigtigt at foretage en grundig anamnese og klinisk undersøgelse af patienten. Mht. anamnese udspørges om allergi (mus), graviditet, amning, malign sygdom samt symptomer på demyeliniserende sygdom, kroniske infektioner (herunder specielt risiko for TB) og hjerteinsufficiens (NYHA gruppe III og IV). Malign sygdom inden for de sidste 5 år udgør sædvanligvis en kontraindikation. Dette gælder dog ikke behandlet non-melanom hudkræft.

Der skal foreligge en komplet liste over anden medicin.

Blodprøve til analyse af Hb, L+D, trombocytter, ALAT, bas.fosf., serum kreatinin, hepatitis B og C serologi og ANA. Endvidere anbefales HIV-test. Hvis patienten ikke har haft variceller/herpes zoster, anbefales måling af antistoffer og hvis denne er negativ, vaccination. Hos patienter med KOL eller lignende anbefales pneumokok vaccination før opstart af behandling.

Urinundersøgelse for nitrit, leukocytter, albumin og hæmoglobin.

Røntgenundersøgelse af thorax samt undersøgelse for tuberkulose. (Se appendix 17.2).

9.2 Kontrol

Infliximab kan være forbundet med akutte infusionsrelaterende reaktioner inklusiv anafylaktisk shock. Patienten skal observeres under infusionen og 1 time efter endt infusion, og der skal være nødudstyr klar.

Infusionsvarigheden er 2 timer efterfulgt af en observationsperiode på 1 time. Hvis der

efter de første 5 infliximab-infusioner ikke har været infusionsreaktion, forkortes

infusionsvarigheden til 1 time og observationsperioden til ½ time. Hvis der efter 10

Infliximab-infusioner ikke har været infusionsreaktioner, kan infusionsvarigheden forkortes til ½ time, og den efterfølgende observation ophæves.

Før hver infusion foretages blodprøve kontrol (Hb, L+D, trombocytter, ALAT, bas.fosf., serum kreatinin og CRP). De øvrige blodprøver ved specifik mistanke. Endvidere urinstiks samt objektiv undersøgelse. Hos nogle patienter ses en stigning i ALAT, dog ofte uden

betydning. Hvis ALAT stiger markant 3-5 gange over øvre grænse bør behandlingen dog seponeres, da udvikling af toksisk og autoimmun hepatitis er set. I studier med patienter, som havde reumatoid arthrit, udviklede helt op til 50% af patienterne positiv ANA og en lille gruppe positiv anti-DNA, dog oftest uden kliniske symptomer. Infliximab har en lang halveringstid (9 dage) og kan påvises i blodet helt op til 8 uger efter infusion.

9.3 Toksicitet og kontraindikationer

Der henvises til produktresumeeet for infliximab . Ved vurdering af tuberkulose følges de nationale retningslinier.

9.4 Dosis

I henhold til produktresumeeet anbefales til psoriasis at give 5 mg/kg som i.v. infusion efterfulgt af yderligere infusioner med samme dosis 2 og 6 uger efter første infusion og derefter ny infusion hver 8. uge. For infusion ved uge 14 vurderes behandlingseffekten. Målet er, at der indtræder mindst en 75 % bedring (eks. vurderet ud fra PASI). Ved <50 % bedring seponeres behandlingen, mens der for patienten ved en 50-75 % bedring foretages en individuel vurdering. Eksempelvis vil en udtalt bedring af de mest generende læsioner opfattes som tilfredsstillende.

Efterfølgende kontrolleres effekt og tolerabilitet hver 8. uge i forbindelse med infusion. Nogle patienter får i behandlingsforløbet aftagende effekt af behandlingen. Dette kan delvist afhjælpes ved at øge dosis og afkorte intervaller mellem infusionerne af infliximab . Den aftagende effekt skyldes et fald i infliximabkoncentrationen i plasma. Dette fald skyldes ofte udvikling af neutraliserende antistoffer overfor infliximab. Hos patienter med reumatoid arthrit er vist at samtidig indgift af methotrexat hæmmer dannelsen af disse antistoffer. Tilsvarende undersøgelser er ikke lavet ved psoriasis, og ved psoriasis er infliximab i modsætning til ved reumatoid arthrit registeret som monoterapi. Det kan dog anbefales at give methotrexat parallelt med infliximab behandlingen.

9.5 Behandlingspause

I forbindelse med svære infektioner, større kirurgiske indgreb og graviditet holdes behandlingspause. Elektiv kirurgi forsøges placeret midtvejs i det 8 ugers infusionsinterval. Varigheden af behandlingspausen bør vurderes individuelt.

Det frarådes at give vaccination med levende vacciner under behandling. Derimod er der ingen kontraindikation for ikke-levende vacciner. Det vides ikke, om vaccinationsresponsen er nedsat under infliximab behandling.

Når behandlingen genoptages efter en behandlingspause, kan forekomme øget risiko for infusionsreaktion og forsinkede overfølsomhedsreaktioner i form af myalgi, artralgi, feber, udslæt samt at behandlingseffekten aftager.

9.6 Kombination med anden behandling for psoriasis

Infliximab er registeret som monoterapi, men der er stor erfaring med kombination med methotrexat behandling hos patienter med reumatoid arthrit. Steroider kan ligeledes gives uden problemer, men patienter i infliximab behandling bør ikke få Anakinra. Der er ikke foretaget interaktionsundersøgelse med andre aktive stoffer og infliximab.

9.7 Skift fra infliximab til anden behandling

Der anbefales en udvaskningsperiode på 3 uger mellem ophør med infliximab og start på efterfølgende behandling. Ophør med infliximab resulterer i tab af behandlingseffekt over flere uger til mdr. Der er ikke observeret rebound efter ophør med infliximab .

9.8 Graviditet og amning

Administration af infliximab kan ikke anbefales under graviditet. Kvinder i den fertile alder anbefales at anvende sikker kontraception under behandling og fortsætte med at anvende kontraception i mindst 6 måneder efter den sidste infliximab behandling. Infliximab anbefales ikke under amning, men da infliximab er umålelig i modermælk, og da det ikke er biotilgængelig pr. os kan det formentlig anvendes.

9.9 Patientinformation

Patienten informeres mundtligt og skriftligt om behandlingen, herunder om risici. Hertil kan anvendes skriftligt materiale udarbejdet af DDS, producenten eller lægen. Patienter informeres om, at årlig influenza vaccination anbefales. Endvidere anbefales det, at egen læge informeres skriftligt om, at patienten er taget i behandling med infliximab.

10. Adalimumab

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof af typen IgG1 rettet mod TNF-alfa. Adalimumab danner et stabilt kompleks med alle former af TNF-alfa både opløselige og membranbundne. Adalimumab er registreret til behandling af både psoriasis og psoriasis arthropati hos voksne og børn fra 4 år.

10.1 Forundersøgelse

Det er vigtigt at foretage en grundig anamnese og klinisk undersøgelse af patienten. Mht. anamnese udspørges om graviditet, amning, malign sygdom samt symptomer på demyeliniserende sygdom, kroniske infektioner (herunder specielt risiko for TB) og hjerteinsufficiens (NYHA gruppe III og IV). Malign sygdom inden for de sidste 5 år udgør sædvanligvis en kontraindikation. Dette gælder dog ikke behandlet non-melanom hudkræft.

Der skal foreligge en komplet liste over anden medicin.

Blodprøve til analyse af Hb, L+D, trombocytter, ALAT, bas.fosf., serum kreatinin, hepatitis B og C serologi og ANA. Endvidere anbefales HIV-test. Hvis patienten ikke har haft variceller/herpes zoster, anbefales måling af antistoffer, og hvis denne er negativ, vaccination. Hos patienter med KOL eller lignende anbefales pneumokok vaccination før opstart af behandling.

Urinundersøgelse for nitrit, leukocytter, albumin og hæmoglobin.

Røntgenundersøgelse af thorax samt undersøgelse for tuberkulose. (Se appendix 17.2).

10.2 Dosis og kontrol

I henhold til produktresumet gives en startdosis på 80 mg subkutan. Efter 1 uge gives 40 mg subkutan hver 2. uge. Der anbefales klinisk kontrol efter 4-6 uger. Først ved 12 uger vurderes behandlingseffekten. Målet er, at der indtræder mindst 75% bedring, sædvanligvis vurderet ud fra PASI. Ved mindre end 50% bedring seponeres behandlingen.

Ved 50-75% bedring foretages en individuel vurdering.

Efterfølgende kontrolleres pt. med hensyn til effekt og tolerabilitet hver 12. uge. Der er ingen krav om blodprøvekontrol, men det anbefales at tage blodprøver (Hb, leucocytter, trombocytter, ALAT, basisk fosfatase og kreatinin) hver 12. uge.

10.3 Toksicitet og kontraindikationer

Der henvises til produktresumeeet for adalimumab. Ved vurdering af tuberkulose følges de nationale retningslinier.

10.4 Behandlingspause

I forbindelse med svære infektioner, større kirurgiske indgreb og graviditet holdes behandlingspause. Ved elektiv kirurgi anbefales det at holde pause 2 uger inden operation. Varigheden af behandlingspausen vurderes individuelt, men typisk til evt. sting er fjernet, og der ikke er tegn på infektion.

Det frarådes at give vaccinationer med levende vacciner under behandling. Derimod er der ikke kontraindikationer for ikke-levende vacciner. Det vides ikke, om vaccinationsrespons er nedsat under adalimumab behandling.

10.5 Kombination med anden behandling for psoriasis

Adalimumab er registreret som monoterapi, men er både hos patienter med rheumatoid artrit og psoriasisartrit givet sammen med methotrexat uden problemer. Tilsvarende er det i de to nævnte grupper vist, at samtidig indgift af methotrexat hæmmer antistofdannelsen. Derved kan methotrexat muligvis bidrage til bevarelse af behandlingseffekten.

10.6 Skift fra adalimumab til anden behandling

Der anbefales en udvaskningsperiode på 2 uger efter ophør med adalimumab og start på efterfølgende behandling. Ophør med adalimumab resulterer i tab af behandlingseffekt over flere uger. Der er ikke observeret rebound efter ophør med adalimumab.

10.7 Patientinformation

Pt. informeres mundtligt og skriftligt om behandlingen, herunder om risici. Hertil kan anvendes skriftligt materiale udarbejdet af DDS, producenten og lægen.

Det er vigtigt at afsætte separat tid til vejledning i injektionsteknik og opbevaring af medicin. Dette kan foretages af læge eller specialuddannet sygeplejerske.

Patienten informeres om, at årlig influenza vaccination anbefales. Endvidere anbefales det, at egen læge informeres skriftligt om, at patienten er taget i behandling med adalimumab.

10.8 Graviditet og amning

Administration af adalimumab kan ikke anbefales under graviditet og amning. Kvinder i den fertile alder anbefales at anvende sikker kontraception under behandling og fortsatte med at anvende kontraception i mindst fem måneder efter den sidste adalimumab behandling.

11. Ustekinumab

Ustekinumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof af typen IgG1 rettet

mod p40, som er fælles for interleukin-12 og interleukin-23. Både interleukin-12 og interleukin-23 spiller en rolle ved psoriasis ved at stimulere produktionen af henholdsvis TH1 lymfocytter og TH17 lymfocytter.

Ustekinumab er registreret til behandling af psoriasis arthropati hos voksne og behandling af psoriasis hos voksne og børn over 12 år.

11.1 Forundersøgelser

Det er vigtigt at foretage en grundig anamnese og kliniske undersøgelse af patienten. Mht. anamnese udspørges om graviditet, amning, almen sygdom samt symptomer på infektion. Malign sygdom indenfor de sidste 5 år udgør sædvanligvis en kontraindikation. Dette gælder dog ikke behandlet non-melanom hudkræft. Der skal foreligge en komplet liste over anden medicin.

Blodprøve til analyse af Hb, L + D, trombocytter, ALAT, bas. fosfatase, serum kreatinin, hepatitis B og C serologi. Endvidere anbefales HIV-test. Hvis patienten ikke har haft variceller/herpes zoster anbefales måling af antistoffer og hvis negativ vaccination. Hos patienter med KOL eller lignende anbefales pneumokok vaccination før opstart af behandling.

Urinundersøgelse for nitrit, leukocytter, albumin og hæmoglobin.

Røntgenundersøgelse af thorax samt undersøgelse for tuberkulose. (Se appendix 17.2).

11.2 Kontrol

Patienten kontrolleres klinisk og biokemisk samtidigt med injektionstidspunkt. Blodprøver inkluderer Hb, leukocytter, trombocytter, ALAT, basf. fosfatase og serum kreatinin.

Injektionen tages i tilslutning til den kliniske kontrol. Det kan individuelt aftales, om patient eller sygeplejerske giver injektionen.

11.3 Toksicitet og kontraindikationer

Der henvises til produktresumet for ustekinumab. Ved vurdering af tuberkulose følges de nationale retningslinier.

11.4 Dosis

Den anbefalede dosis for ustekinumab hos voksne er 45 mg s.c. uge 0, uge 4 og derefter hver 12. uge.

Hos patienter med legemsvægt over 100 kg startes med 90 mg med intervaller som nævnt ovenfor.

Børn over 60 kg gives samme dosis som voksne ellers se produktresumet.

Der anbefales klinisk kontrol samtidig med injektionerne.

Behandlingseffekten vurderes efter 16 ugers behandling. Behandlingen fortsættes, hvis der indtræder mindst 75% bedring, sædvanligvis vurderet ud fra PASI. Ved mindre end 50% bedring seponeres behandlingen. Ved 50-75% bedring foretages en individuel vurdering.

11.5 Behandlingspause

I forbindelse med svære infektioner, større kirurgiske indgreb og graviditet holdes behandlingspause. Elektiv kirurgi kan evt. placeres midtvejs i det 12 ugers behandlingsinterval.

Behandlingspausens varighed vurderes individuelt.

Behandlingseffekten genvindes sædvanligvis ved genoptagelse af Stelara. Efter

korterevarende pause gives ustekinumab hver 12. uge. Efter længerevarende pause gives ustekinumab i startdoser.

11.6 Kombination med anden behandling

Der foreligger ingen meddelelse om interaktioner med andre lægemidler. Der er ingen erfaring med kombination med anden behandling for psoriasis.

11.7 Skift mellem ustekinumab og anden systemisk behandling for psoriasis

Der foreligger ingen erfaring med samtidig behandling med andre psoriasismidler. Ved skift til ustekinumab anbefales sædvanligvis seponering af den forudgående behandling. Ustekinumab kan herefter påbegyndes på det tidspunkt, hvor den forudgående behandling ellers skulle være doseret.

Ved ophør med ustekinumab anbefales en pause på 12 uger inden start på efterfølgende behandling.

Ophør med ustekinumab resulterer i langsomt tab af behandlingseffekten over adskillige uger. Der er ikke observeret rebound efter ophør med ustekinumab.

11.8 Graviditet og amning

Administration af ustekinumab kan ikke anbefales under graviditet og amning. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende en effektiv præventionsmetode under behandling og op til 15 uger efter behandlingsophør.

11.9 Vaccination

Det frarådes at give vaccination med levende vaccine under behandling. Derimod er der ikke kontraindikationer for ikke-levende vacciner. Det vides ikke om vaccinationsrespons er nedsat under ustekinumab-behandling.

11.10 Patientinformation

Patienten informeres mundtlig og skriftlig om behandling, herunder risici. Hertil kan anvendes skriftligt materiale udarbejdet af DDS, producent og læge. Såfremt patienten selv foretager injektion, skal der vejledes i injektionsteknik og evt. opbevaring af medicin.

Patienten informeres om, at årlig influenza vaccination anbefales. Endvidere anbefales det, at egen læge informerer skriftligt, når patienten er sat i behandling med ustekinumab.

12. Secukinumab

Secukinumab er et rekombinant humant monoclonalt antistof rettet mod interleukin-17A.

Secukinumab tilhører IgG1/ κ -klassen og hæmmer IL-17A, der er et vigtigt cytokin i patogenesen til psoriasis.

Secukinumab er registreret til behandling af psoriasis hos voksne. Virkningen er relativt hurtigt indsættende.

12.1 Forundersøgelser

Det er vigtigt at foretage en grundig anamnese og kliniske undersøgelser af patienten. Mht. anamnese udspørges om graviditet, amning, almen sygdom samt symptomer på infektion (IL-17 kan have betydning for risikoen for svampeinfektioner).

Malign sygdom indenfor de sidste 5 år udgør sædvanligvis en kontraindikation. Dette gælder dog ikke behandlet non-melanom hudkræft. Der skal foreligge en komplet liste over anden medicin.

Blodprøve til analyse af Hb, L + D, trombocytter, ALAT, bas. fosfatase, serum kreatinin, hepatitis B og C serologi. Endvidere anbefales HIV-test. Hvis patienten ikke har haft variceller/herpes zoster, anbefales måling af antistoffer, og hvis denne er negativ, vaccination. Hos patienter med KOL eller lignende anbefales pneumokok vaccination før opstart af behandling.

Urinundersøgelse for nitrit, leukocytter, albumin og hæmoglobin.

Røntgenundersøgelse af thorax samt undersøgelse for tuberkulose. (Se appendix 17.2).

12.2 Toksicitet og kontraindikationer

Der henvises til produktresumet for secukinumab. Ved vurdering af tuberkulose følges de nationale retningslinjer.

12.3 Dosis og kontrol

Den anbefalede dosis er 300 mg secukinumab med subkutan injektion, med indledende dosering i ugerne 0, 1, 2 og 3, fulgt af månedlig vedligeholdelsesdosering, der indledes i uge 4. Hver dosis på 300 mg gives som to subkutane injektioner på 150 mg. Først efter 16 uger vurderes behandlingseffekten.

Målet er, at der indtræder en bedring på mindst 75 %, sædvanligvis vurderet ud fra PASI. Ved <50 % bedring seponeres behandlingen. Ved en 50-75 % bedring foretages en individuel vurdering.

Eksempelvis vil en udtalt bedring af de mest generende læsioner opfattes som tilfredsstillende.

Efterfølgende kontrolleres patienten mht. effekt og tolerabilitet hver 12. uge.

Der er ingen krav om blodprøvekontrol, men der anbefales blodprøve (Hb, leukocytter, trombocytter, ALAT, basisk fosfatase og creatinin) hver 12. uge.

12.4 Behandlingspause

I forbindelse med svære infektioner, større kirurgiske indgreb og graviditet holdes behandlingspause. Varigheden af behandlingspausen vurderes individuelt.

12.5 Kombination med anden behandling for psoriasis

Sædvanligvis gives secukinumab som monoterapi, og der er ikke lavet interaktionsstudier.

12.6 Skift fra secukinumab til anden behandling

Der foreligger ingen erfaring med samtidig behandling med andre psoriasismidler. Ved skift til secukinumab anbefales sædvanligvis seponering af den forudgående behandling. Secukinumab kan herefter påbegyndes på det tidspunkt, hvor den forudgående behandling ellers skulle være doseret.

Ved ophør med secukinumab anbefales en pause på 4 uger inden start på efterfølgende behandling.

Ophør med secukinumab resulterer i langsomt tab af behandlingseffekten over adskillige uger. Der er ikke observeret rebound efter ophør med secukinumab.

12.7 Graviditet og amning

Administration af secukinumab kan ikke anbefales under graviditet og amning. Kvinder i den fertile alder anbefales at anvende sikker kontraception under behandling og at fortsætte med at

anvende kontraception i mindst 20 uger efter den sidste secukinumab behandling.

12.8 Patientinformation

Patienten informeres mundtligt og skriftligt om behandlingen, herunder om risici. Hertil kan anvendes skriftligt materiale udarbejdet af DDS, producenten eller lægen.

Det er vigtigt, at der afsættes separat tid til vejledning i injektionsteknik og opbevaring af medicin. Dette kan foretages af læge eller specialuddannet sygeplejerske.

Patienten informeres om, at årlig influenza vaccination anbefales. Endvidere anbefales det, at egen læge informeres skriftligt om, at patienten er taget i behandling med secukinumab. Indtil videre kan secukinumab kun anvendes på sygehuse.

13. Apremilast

Apremilast er et lille molekyle, der virker intracellulært ved at hæmme enzymet phosphodiesterase 4 (PDE4). Hæmningen af PDE4 forhøjer det intracellulære cAMP-niveau, hvilket nedregulerer det inflammatoriske respons ved at modulere ekspresionen af TNF- α , IL-23, IL-17 og andre inflammatoriske cytokiner. Cyklisk AMP modulerer ligeledes niveauet af antiinflammatoriske cytokiner som IL-10. Disse pro- og antiinflammatoriske mediatorer spiller en vigtig rolle ved psoriasis og psoriasis arthritis. Apremilast er godkendt til behandling af psoriasis og psoriasis arthritis.

13.1 Forundersøgelser

Det er vigtigt at foretage en grundig anamnese og klinisk undersøgelse af patienten. Mht. anamnese udsørges om graviditet, amning og almen sygdom. Der skal foreligge en komplet liste over anden medicin. Der er ikke krav om specifikke prøver eller udredning for tuberkulose før opstart.

13.2 Kontrol

Patienter, som er undervægtige ved behandlingsstart, skal vejes i forbindelse med den kliniske kontrol. Hvis der opstår uforklarligt og klinisk signifikant vægttab, seponeres behandlingen. Der synes i de kliniske studier at være en lidt øget risiko for depression under behandling, hvilket man skal være opmærksom på i forbindelse med de kliniske kontroller. Der er ikke krav om blodprøver i tilslutning til de kliniske kontroller.

13.3 Toksicitet og kontraindikationer

Der henvises til produktresuméet for apremilast.

13.4 Dosis

For at mindske risikoen for gastrointestinale bivirkninger optitreres dosis på følgende måde: Dag 1 – 10 mg, Dag 2 – 2x10 mg, Dag 3 – 10+20 mg, Dag 4 – 2x20 mg, Dag 5 – 20+30 mg. Derefter er den anbefalede dosis af apremilast er 30 mg to gange dagligt. Der er ingen fødevarerestriktioner. Ingen gentitrering er nødvendig efter den indledende titrering. Dosis nedjusteres til 30 mg én gang dagligt ved svært nedsat nyrefunktion (eGFR under 30 ml/min/1.73 m² eller kreatininclearance < 30 ml/min) Patientens respons vurderes efter 12 uger. Hvis en patient ikke viser nogen tegn på terapeutisk virkning, seponeres behandlingen. Den største bedring er observeret i løbet af de første 24 ugers behandling.

13.5 Behandlingspause

Ved graviditet og amning holdes behandlingspause.

13.6 Kombination med anden behandling

Kraftige CYP3A4 enzyminducerende medikamenter (f.eks. rifampicin, phenobarbital, carbamazepin, phenytoin og naturlægemidler indeholdende perikon) bør ikke anvendes sammen med apremilast, da det kan føre til et reduceret klinisk respons.

I kliniske studier er apremilast blevet administreret sammen med topikal behandling (herunder kortikosteroider, tjærshampoo og præparater til hårbunden med salicylsyre) samt UVB lysbehandling.

13.7 Skift mellem apremilast og anden systemisk behandling for psoriasis

Ved skift til apremilast anbefales sædvanligvis seponering af den forudgående behandling. Apremilast kan herefter påbegyndes på det tidspunkt, hvor den forudgående behandling ellers skulle være doseret. Ved ophør med apremilast synes der ikke at være behov for pause inden start på efterfølgende behandling. Rebound efter ophør med apremilast er observeret hos 0,3% af studie patienterne.

13.8 Graviditet og amning

Administration af apremilast kan ikke anbefales under graviditet og amning. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende en effektiv præventionsmetode under behandling.

13.9 Vaccination

Det frarådes at give vaccination med levende vaccine under behandling pga. manglende viden om sikkerhed. Derimod er der ikke kontraindikationer for ikke-levende vacciner. Det vides ikke, om vaccinationsresponsen er nedsat under apremilast-behandling.

13.10 Patientinformation

Patienten informeres mundtlig og skriftlig om behandling, herunder risici. Hertil kan anvendes skriftligt materiale udarbejdet af DDS, producent og læge.

14 Biosimilære lægemidler

Der er foreløbig 2 biosimilære infliximab lægemidler til psoriasis på det danske marked. Der er i psoriasis gruppen bekymringen ved skift under behandling, hvilket bl.a. skyldes, at patienter med psoriasis ikke, som f.eks. patienter med RA, samtidig anvender DMARD, samt at der er tale om kroniske sygdomme med potentiel behov for livslang behandling. RADS har dog besluttet, at alle patienter skal skifte til det billigste infliximab produkt på markedet.

15. Behandlingsmål

Der er indenfor de sidste 10 år kommet flere nye produkter på markedet til patienter med moderat til svær psoriasis. Samtidig er flere af disse produkter betydeligt mere effektive, og der vil indenfor de næste år komme større og større krav til øget behandlingseffekt fra patienterne. Som det er nu, er en behandlingseffekt svarende til PASI75 eller DLQI under 5 målet, men PASI90 kan med tiden blive behandlingsmålet.

16. Behandlingsvejledning

For behandlingsvejledning henvises til RADS vejledning for behandling for biologisk behandling af dermatologiske lidelser samt lægemiddelrekommandationer.

<http://www.regioner.dk/~media/Filer/Sundhed/RADS/Behandlingsvejledning%20for%20biologisk%20obhandling%20af%20dermatologiske%20lidelser.ashx>

17. Appendix

17.1 PASI, BSA, DLQI, (Finlay AY, Current severe psoriasis and the rule of tens, BrJ Dermatol 2005; 152: 861867)

17.2 Retningslinier for tuberkulose se 'Instrukser' på <http://www.dds.nu>

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Lægemiddel navn: _____ Ordineret af læge: _____ Screenet af: _____	Indikation: <input type="checkbox"/> Psoriasis <input type="checkbox"/> Andet
<p>Pt. er mundtligt informeret om rationale for behandling samt mulige risici forbundet hermed ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Skriftlig patientinformation udleveret ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Behandlingskort udleveret ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Har patienten tegn på infektion ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p><i>Tuberkulose</i></p> <p>IGRA-test (evt. Mantoux test) foretaget ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Røntgen af thorax taget ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Risiko for aktiv eller latent TB ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p><i>Humant Papillom Virus (HPV)</i></p> <p>Smear-kontrol anbefalet ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ej relevant <input type="checkbox"/></p> <p>HPV-vaccination anbefalet ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ej relevant <input type="checkbox"/></p> <p><i>Hepatitis B</i></p> <p>HBsAg, anti-HBc og anti-HBs målt ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>HBV-vaccination anbefalet ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ej relevant <input type="checkbox"/></p> <p><i>Varicella Zoster Virus (VZV)</i></p> <p>Tidligere variceller / herpes zoster ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>VZV-vaccination anbefalet ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ej relevant <input type="checkbox"/></p> <p><i>Humant Immundefekt Virus (HIV)</i></p> <p>HIV-test foretaget ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ej relevant <input type="checkbox"/></p> <p><i>Vaccination i øvrigt</i></p> <p>Pneumokokvaccination anbefalet (KOL pt. el. lign.) ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Re-vaccination hvert 3-5 år anbefalet ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ej relevant <input type="checkbox"/></p> <p>Årlig influenzavaccination anbefalet ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Modtaget levende vaccine indenfor 3 måneder ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Hvis ja, hvilken og hvornår _____</p> <p>Malign sygdom indenfor 5 år ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Har patienten tegn på hjerteinsufficiens ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Tidligere udviklet allergisk reaktion overfor anti-TNF ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Hvis ja, hvilket og hvornår _____</p>	

Bilag 2

GRADE Metode og materialer

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk), i øvrigt henvises til bilag 2.

Udarbejdelsen af de kliniske behandlingsvejledninger tager udgangspunkt i et eller flere specifikke kliniske spørgsmål, som definerer den relevante Population, relevante behandlingsmuligheder (Interventioner) klinisk relevant sammenligningsgrundlag (Comparator) og væsentlige effektmål (Outcomes). Dette såkaldte 'PICO' format (population, intervention, comparator/comparison, outcome) danner grundstenen for fagudvalgets faciliterede diskussion om den mest hensigtsmæssige behandling, svarende til kommissoriet der er givet til fagudvalget. Ud over en systematisk gennemgang og oversigt af alle de publicerede artikler der kan benyttes til at underbygge de givne kommissorie-spørgsmål, blev de respektive partnere fra industrien spurgt om at indlevere data; data skulle være at betragte som peer reviewede, således at lødigheden var blevet vurderet efter gældende videnskabelige retningslinjer. Der blev foretaget en systematisk gennemgang af de inkluderede lodtrækningsundersøgelser, og de ønskede studiekaraktistika blev ekstraheret og indtastet i et fleksibel database format (Microsoft Excel®).

For at skabe et generaliseret billede af effekt og bivirkning, for hvert af de eksisterende lægemidler, blev der foretaget metaanalyse eller tilsvarende transparent præsenteringsform for samtlige inkluderede studier. Binære effektmål (ja/nej data), har en klar fordel når data efterfølgende skal fortolkes og formidles. Den grundlæggende metaanalyse benytter, efter gældende anbefalinger, et relativt effektmål (såsom relativ risiko eller lignende) til de statistiske analyser; dette foretrækkes da det generelt giver et mere homogent billede af de eksisterende kliniske data. Baseret på de tilgængelige data for hvor mange patienter, der responderede (eller havde en bivirkning) på behandling, blev den absolutte gruppeforskel udregnet som forskellen i proportionen der responderer på interventionen hhv. kontrolbehandling (Risk Difference). Hver af disse absolutte effekter følges også af de tilsvarende 95 % sikkerhedsgrænser (95 % Confidence Intervals). Ifølge gældende statistiske konventioner gælder, at hvis 95% sikkerhedsgrænserne ikke overlapper "nul-linjen", er det pågældende datapunkt at betragte som statistisk signifikant forskelligt fra kontrolgruppen ($P < 0,05$). I analyseplottet (kaldet et "forest plot") er der for hvert af de enkelte lægemidler (interventioner) en enkeltstående metaanalyse kaldet 'Subtotal', hvilket benyttes til at vurdere det enkelte præparats specifikke statistiske forhold. Fortolkningen af en relativ statistisk størrelse er "hvor mange gange mere sandsynligt det er, at en patient på behandling 'I' har en "event" i forhold til behandling 'C'. I GRADE terminologien er der flere forhold der kan medføre en reduceret tillid til de fremlagte randomiserede data (dvs. ved fortolkning af metaanalysen er der specifikke forhold der bliver vurderet (7).

Dårlig Præcision:

Hvis den samlede mængde af data fra studier vurderes som upræcist estimeret (eng. *Imprecision*); som udgangspunkt vil enhver statistisk analyse der ikke er "statistisk signifikant" blive nedgraderet en kategori.

Inkonsistente fund:

Fra forest plottet uddrages også hvorvidt de forskellige studier er ensartede (homogene); hvis studieresultaterne ikke er ensartede beskrives inkonsistensen ved det såkaldte I^2 index. Et I^2 under 25 % anses ikke for at være af betydning; I^2 større 50 % er vanskeligt at fortolke, da metaanalysen ikke umiddelbart er baseret på undersøgelser der er egnet til at blive slået sammen. I det tilfælde at inkonsistensen var høj, vurderede fagudvalget hvorvidt inkonsistensen ville gøre konklusionen problematisk - forårsaget af enkelte studier med et

RADS Baggrundsnotat:

2. generations immunmodulerende behandling af psoriasis og psoriasisartropati

Bilag 2

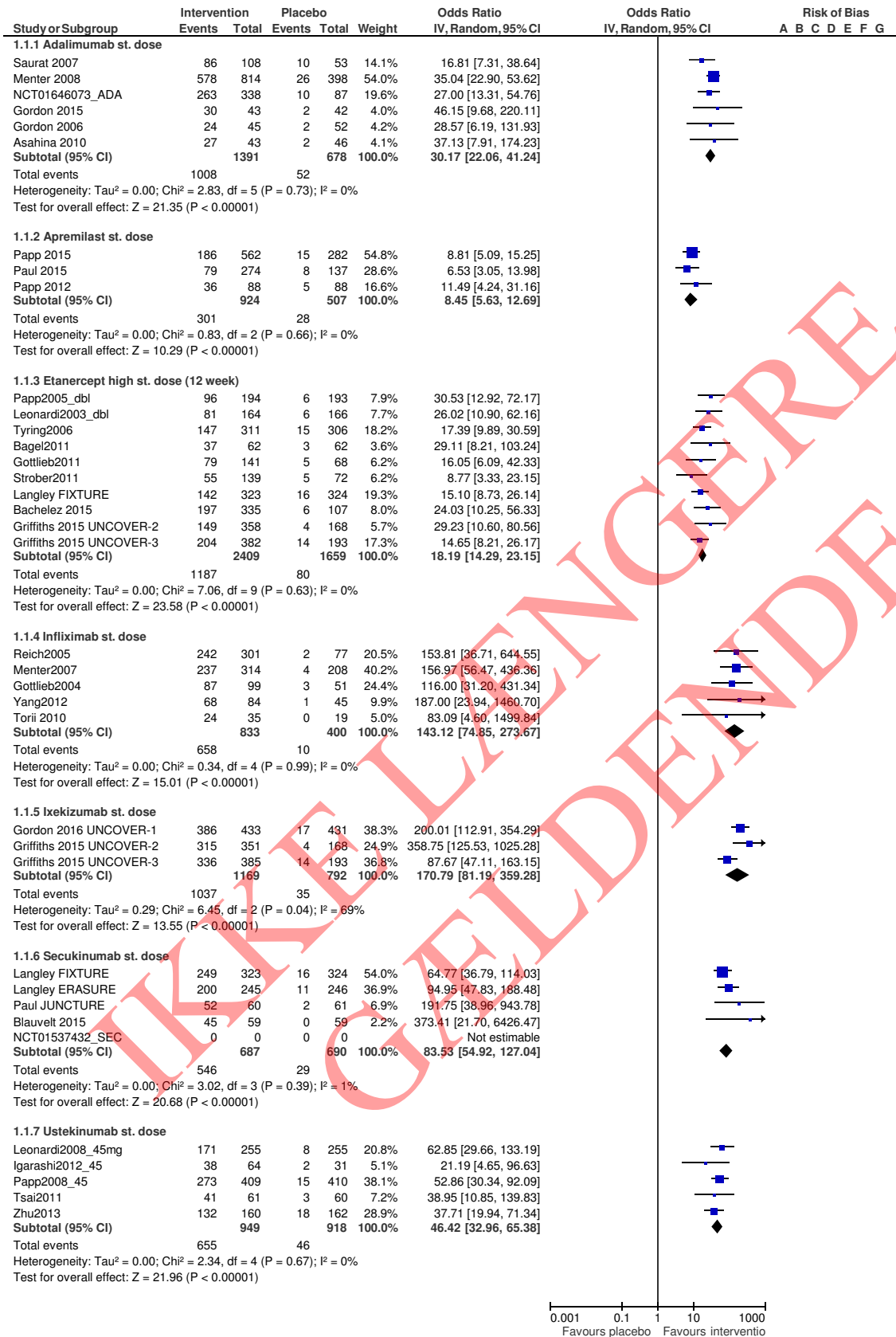
særpræget resultat. For at implementere det forhold at de forskellige studier estimerer forskellige kliniske effekter, blev alle metaanalyser baseret på den mest almindelige metode. Overordnet vurderes det at studierne og præparaterne der indgår, er "forskellige", hvorfor det antages at de enkelte studier repræsenterer noget unikt; metaanalyserne er baseret på en analysemodel kaldet 'random effects model'. Fortolkningen af den absolutte gruppeforskel er hvor mange flere, der responderer på det gældende præparat, end på den tilsvarende kontrol behandling. Dette absolutte mål har samme "sandhedsværdi" som det tidligere benyttede 'Number Needed to Treat' (NNT) indeks.

Metaanalyser suppleres med netværks metaanalyser:

I tillæg til de direkte metaanalyser (forest plots) blev der udarbejdet netværks metaanalyser for indirekte at kunne sammenligne de inkluderede lægemidler som ikke var sammenlignet head-to-head. Der blev generelt fundet god overensstemmelse mellem de direkte metaanalyser og netværks metaanalyserne for de estimerer hvor der har sammenfald. Det blev på det grundlag vurderet at de indirekte sammenligninger mellem lægemidler som ikke var sammenlignet direkte var robuste. De anvendte estimerer er derfor fra netværks metaanalysen både i forhold til placebo og mellem de forskellige lægemidler.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

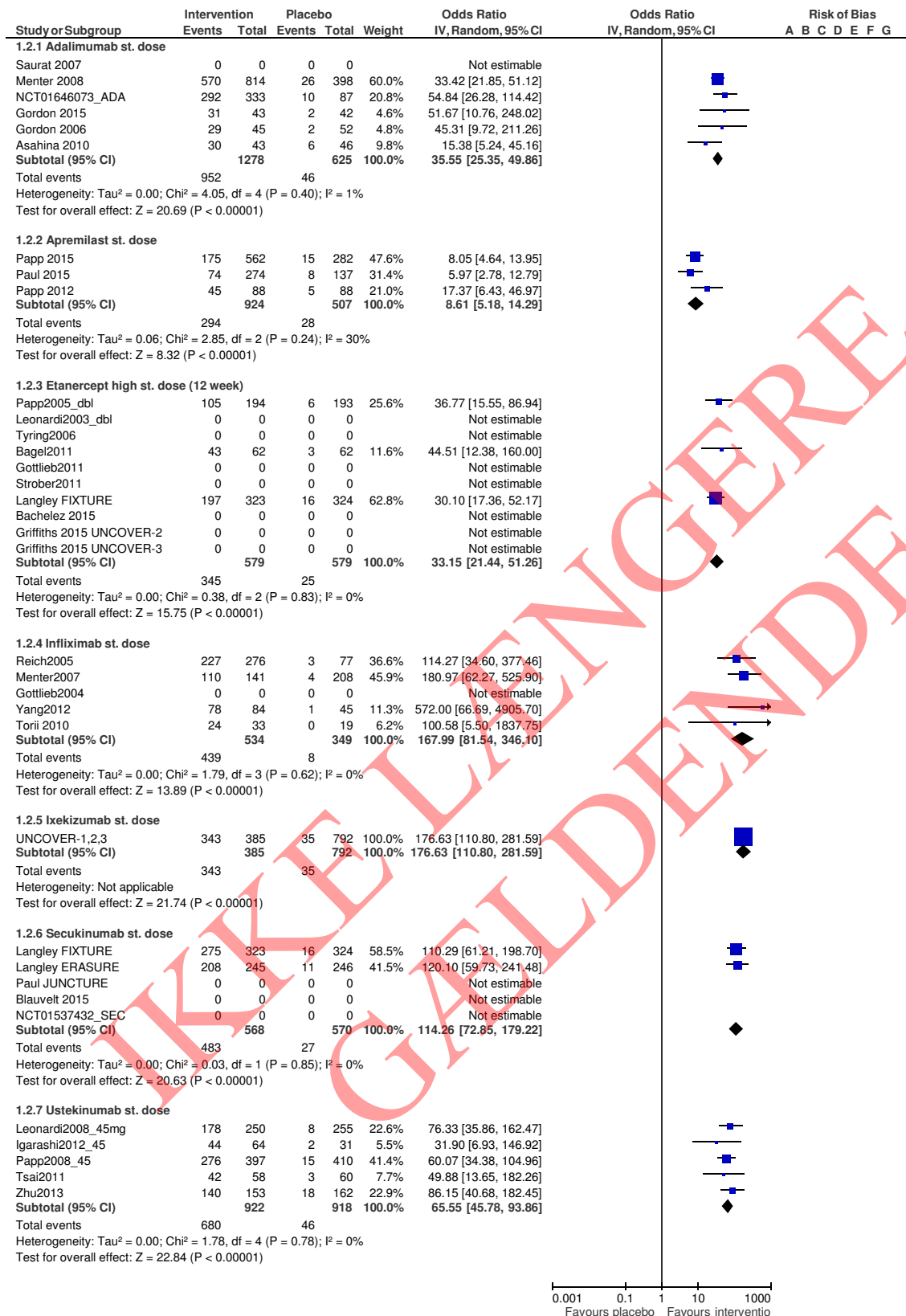
1.1 PASI75 ~3md



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

1.2 PASI75 ~6md

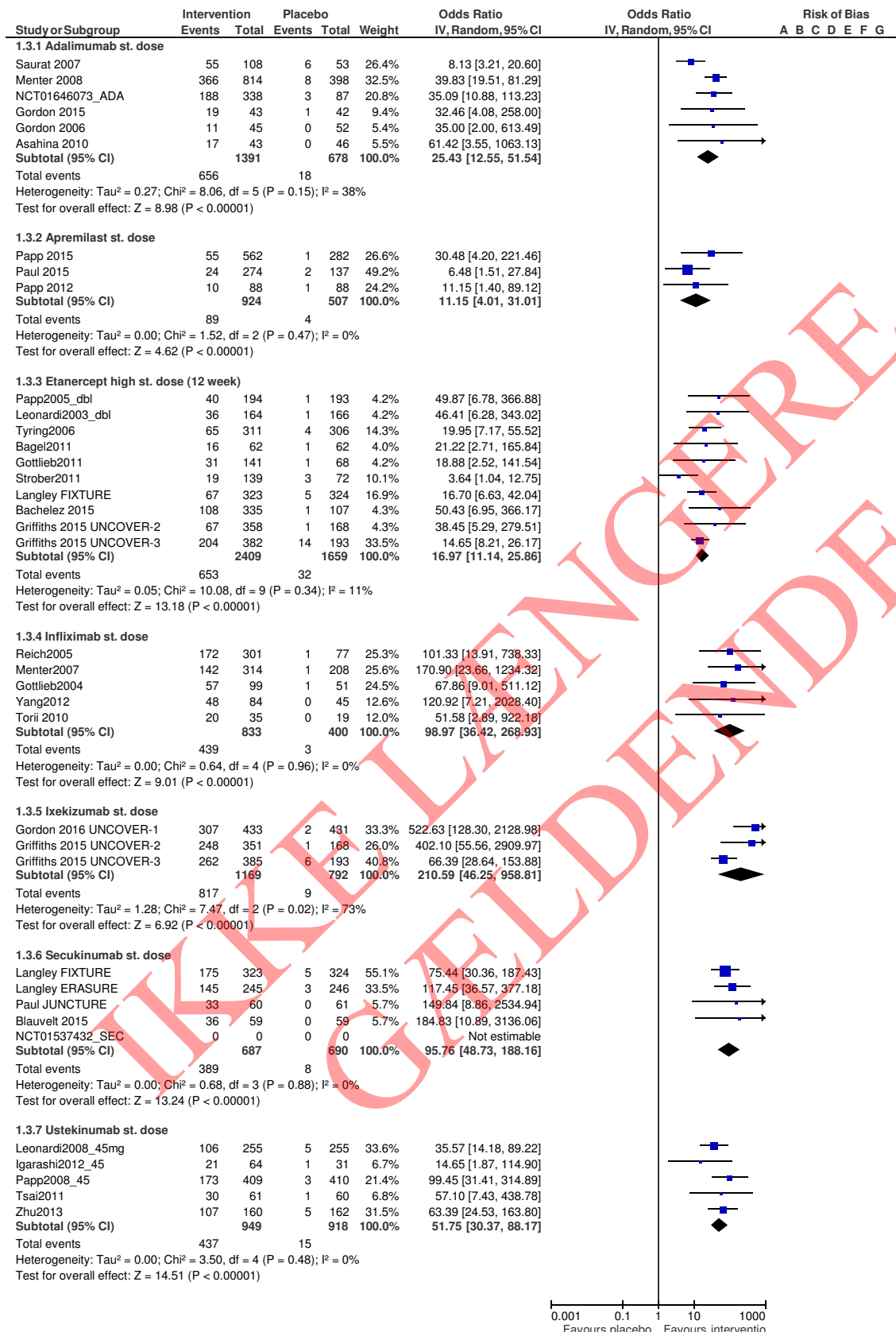


Test for subgroup differences: Chi² = 107.08, df = 6 (P < 0.00001), I² = 94.4%

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

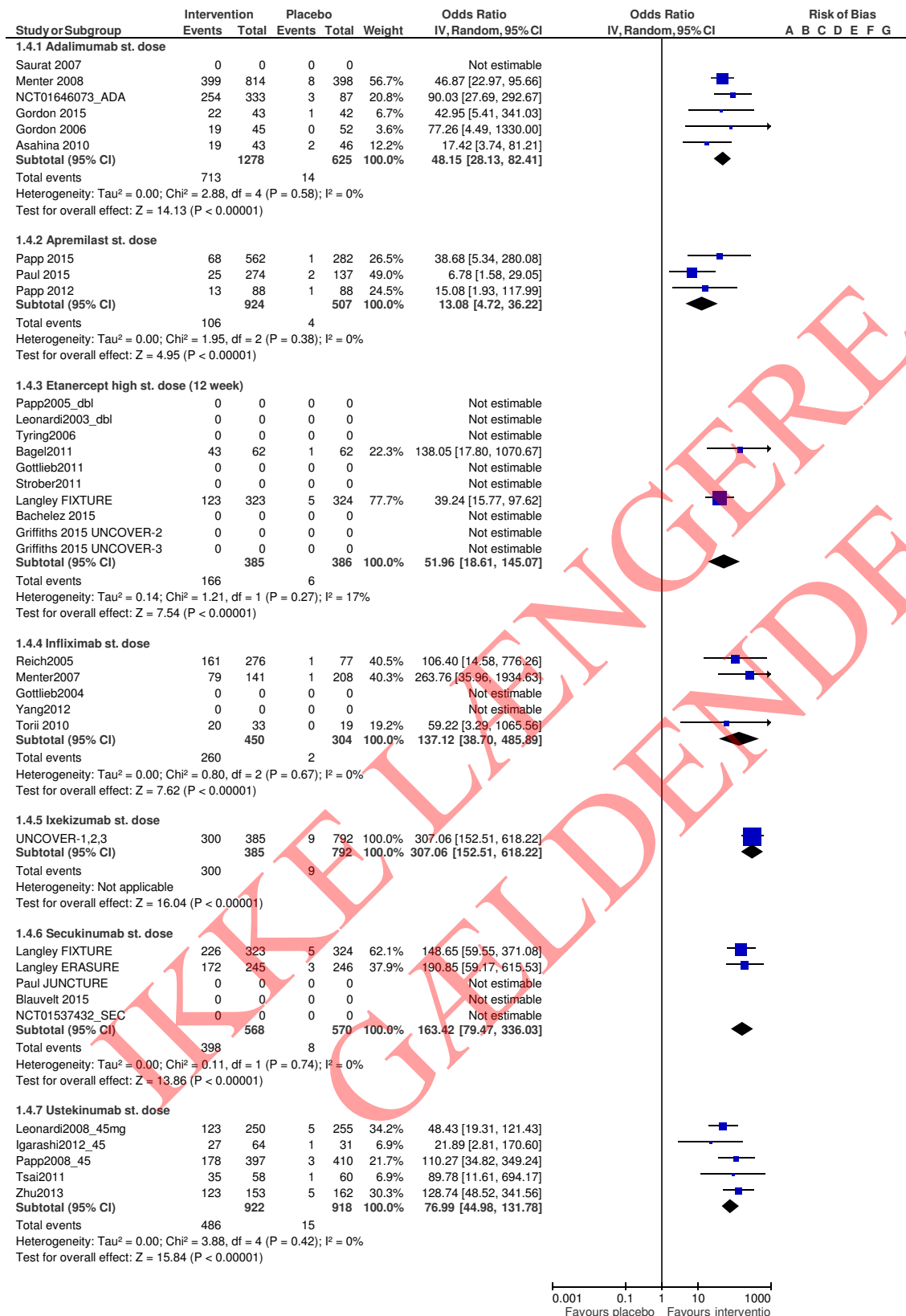
1.3 PASI90 ~3md



Test for subgroup differences: Chi² = 37.04, df = 6 (P < 0.00001), I² = 83.8%

- Risk of bias legend**
- (A) Random sequence generation (selection bias)
 - (B) Allocation concealment (selection bias)
 - (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 - (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 - (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 - (F) Selective reporting (reporting bias)
 - (G) Other bias

1.4 PASI90 ~6md

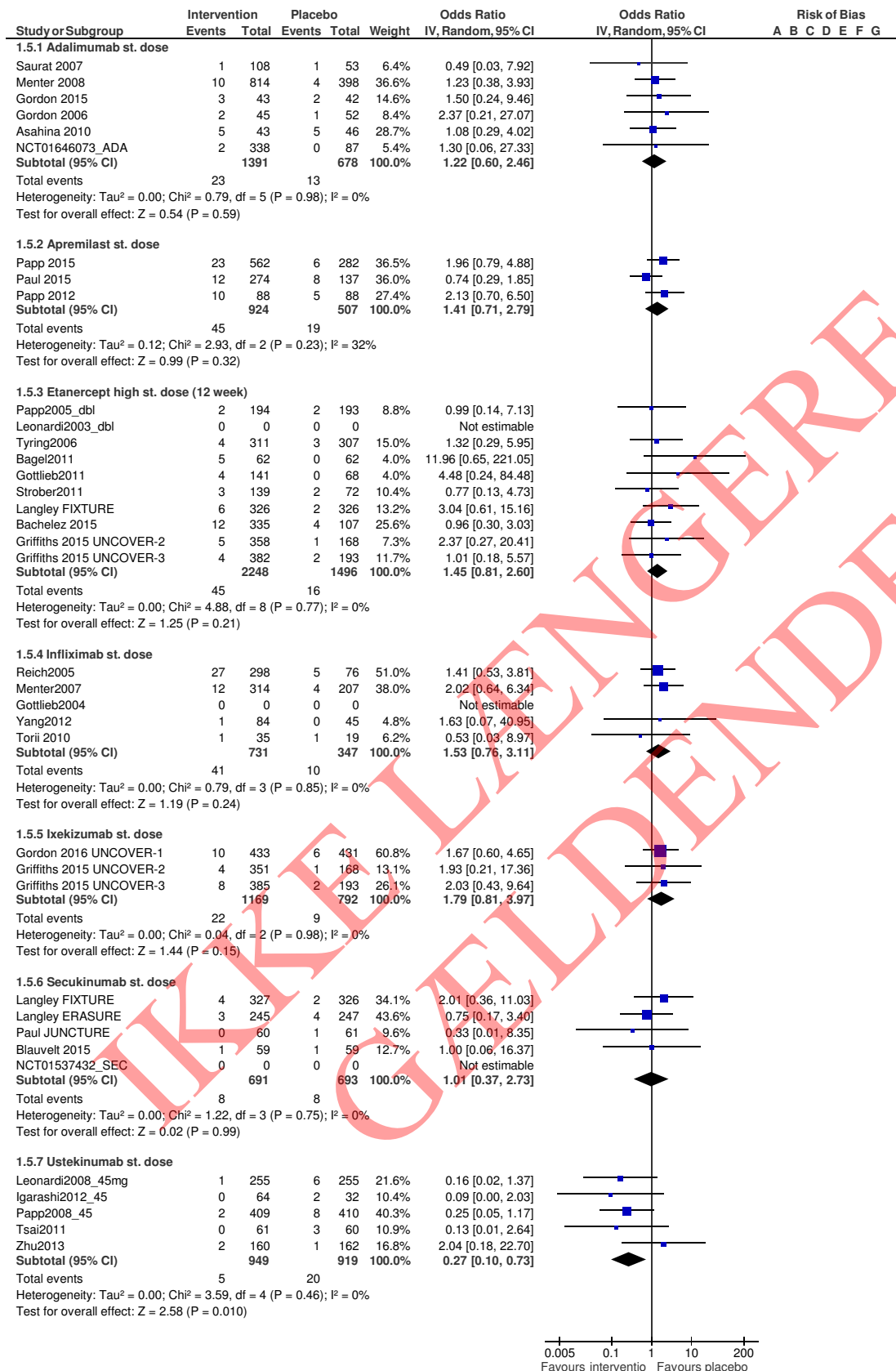


Test for subgroup differences: Chi² = 34.88, df = 6 (P < 0.00001), I² = 82.8%

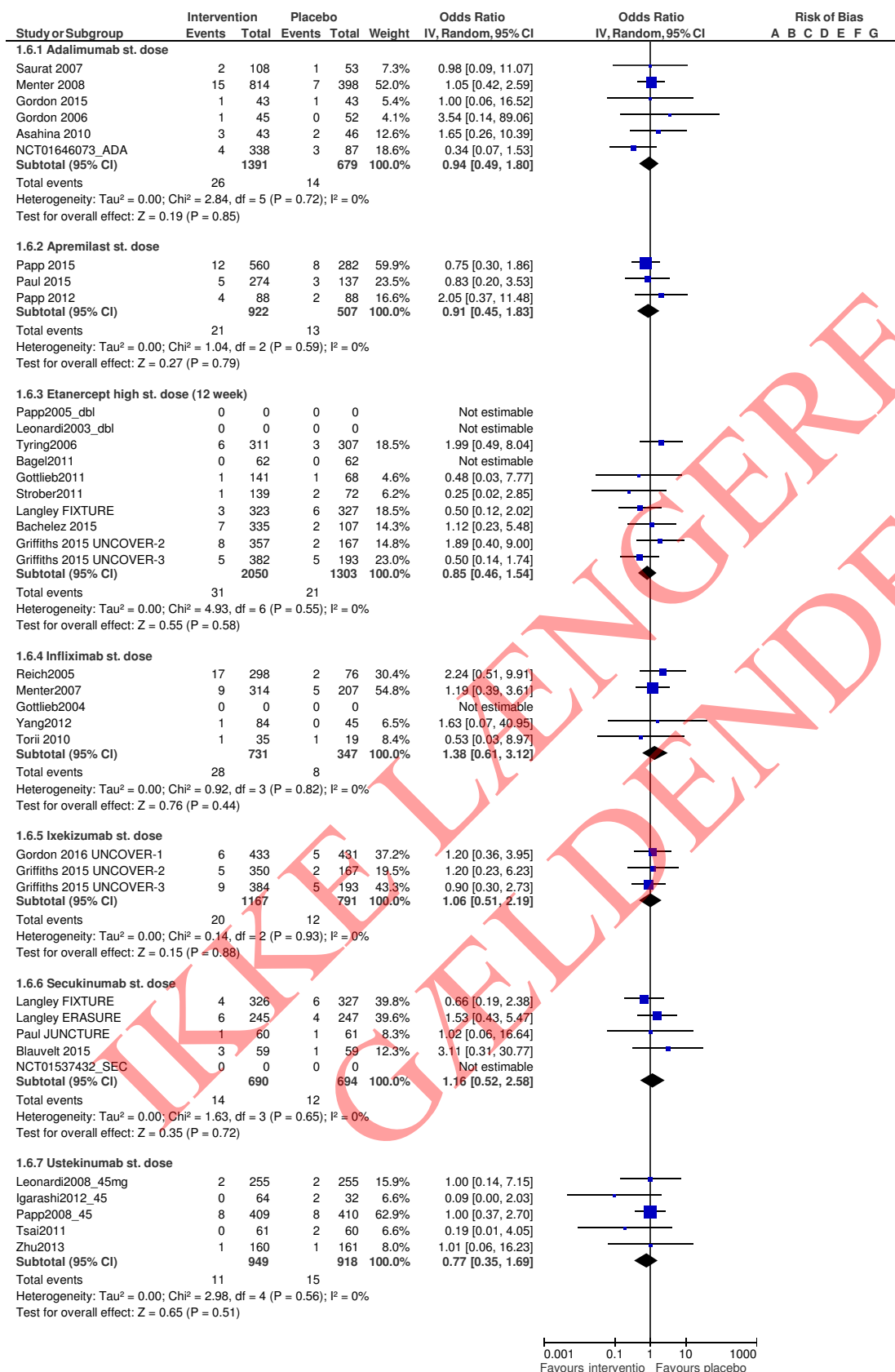
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

1.5 WD d/t AE



1.6 SAE



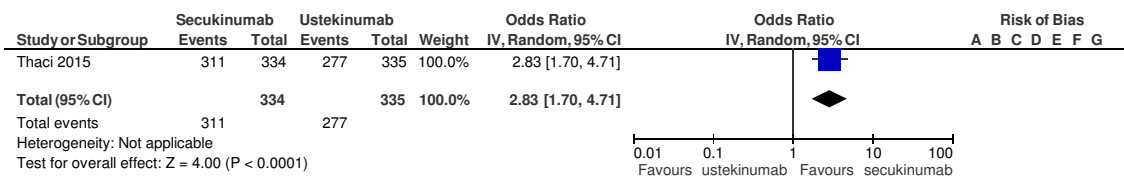
Test for subgroup differences: Chi² = 1.52, df = 6 (P = 0.96); I² = 0%

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

4 Secukinumab vs. ustekinumab

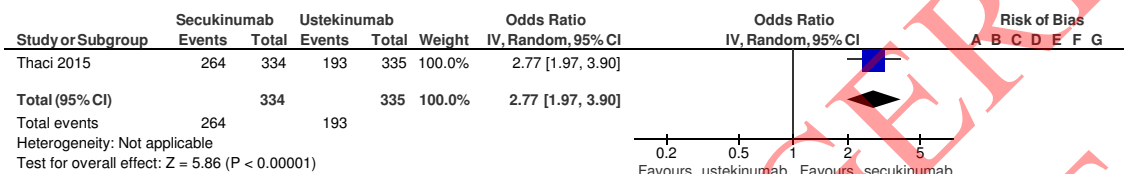
4.1 PASI75~3md



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

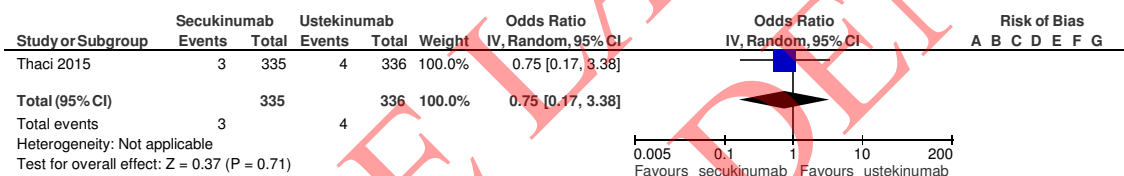
4.2 PASI90~3md



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

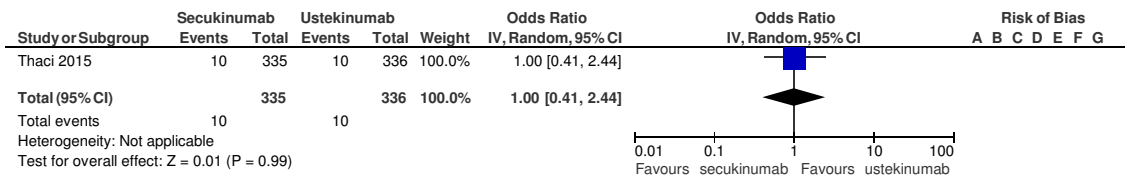
4.3 WD d/t AE



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

4.4 SAE



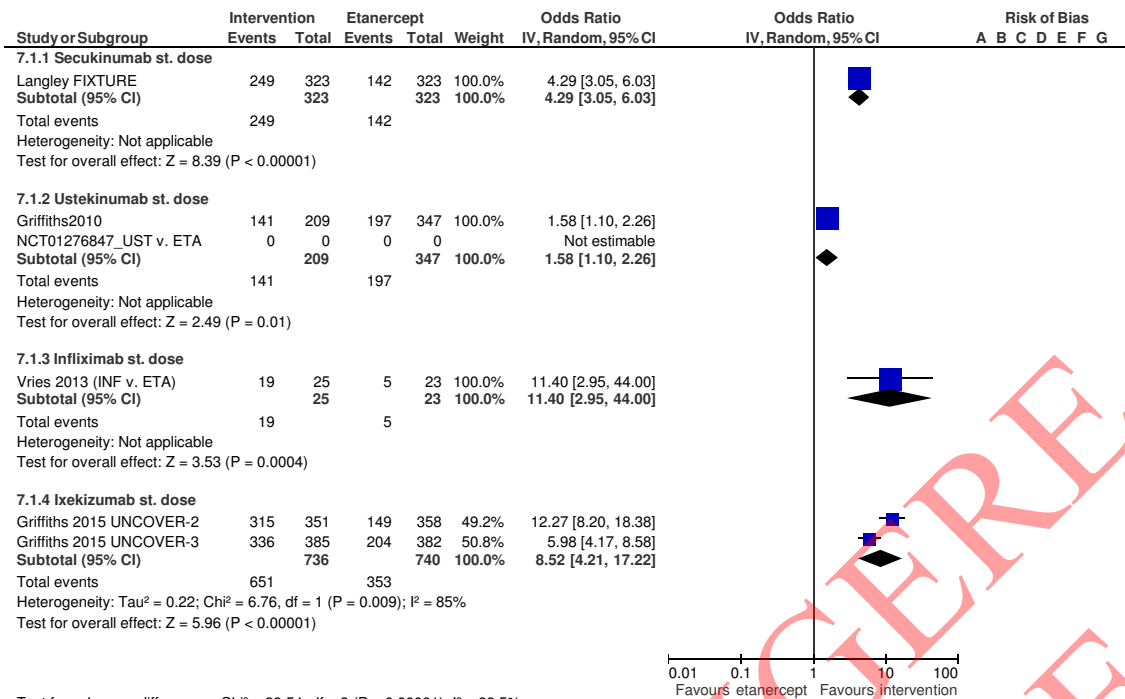
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

7 Biological st. dose vs. Etanercept high st. dose (12 week)

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

7.1 PASI75 ~3md

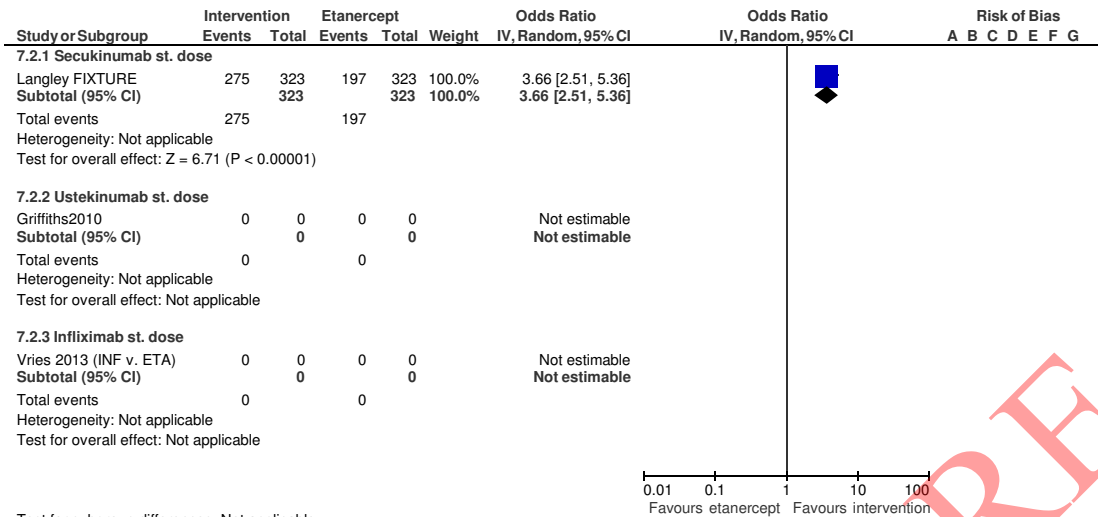


Test for subgroup differences: Chi² = 28.54, df = 3 (P < 0.00001), I² = 89.5%

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

7.2 PASI75 ~6md



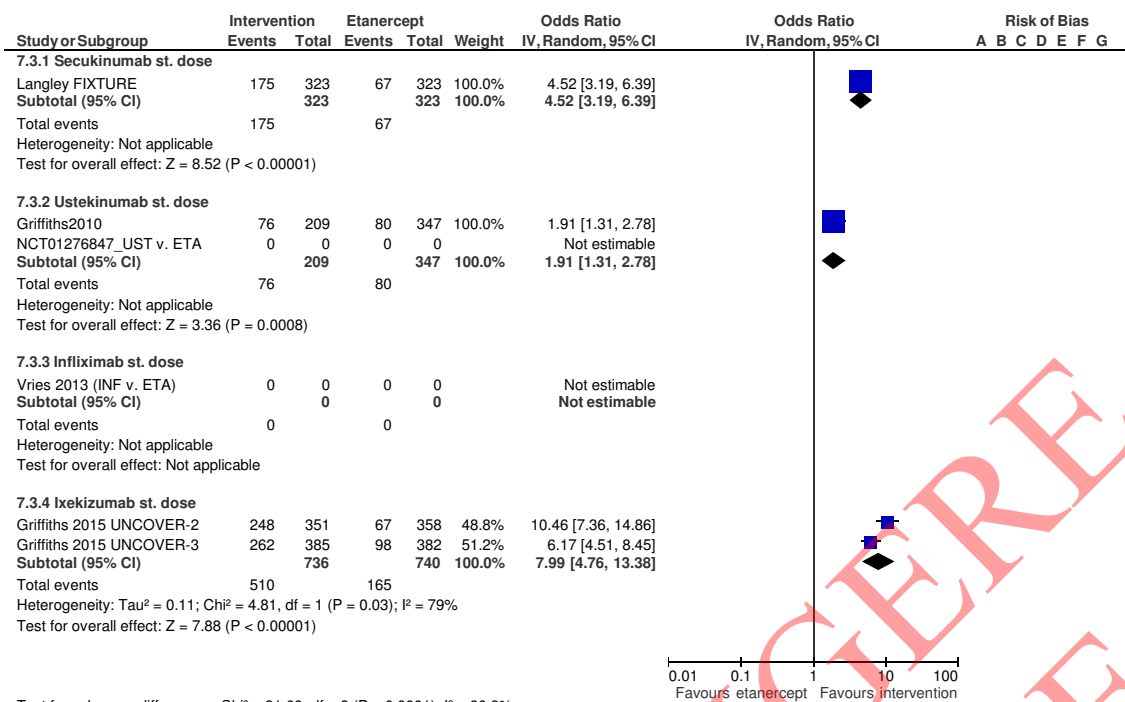
Test for subgroup differences: Not applicable

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

IKKE GÆLDENDE

7.3 PASI90 ~3md



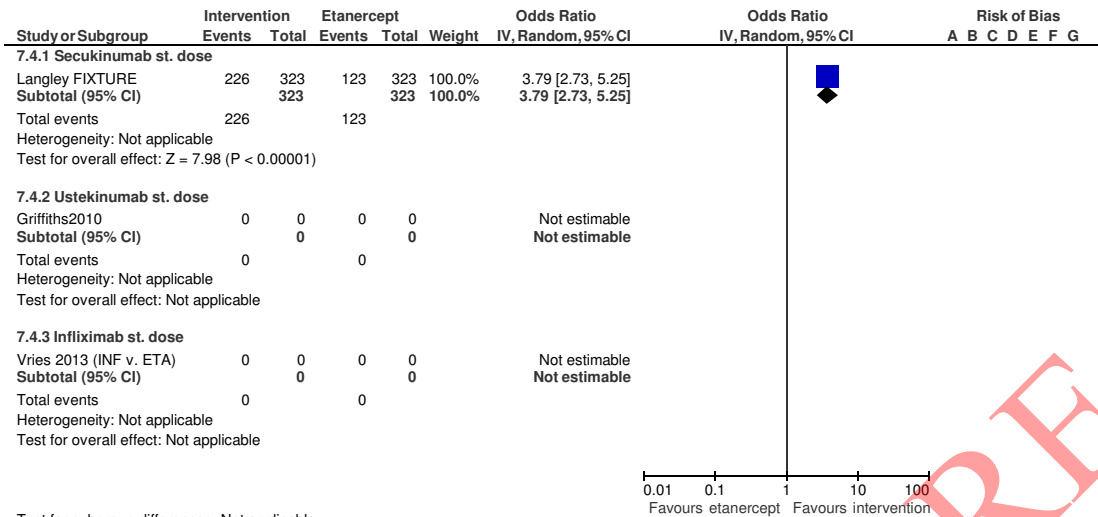
Test for subgroup differences: Chi² = 21.69, df = 2 (P < 0.0001), I² = 90.8%

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

IKKE GÆLDENDE

7.4 PASI90 ~6md

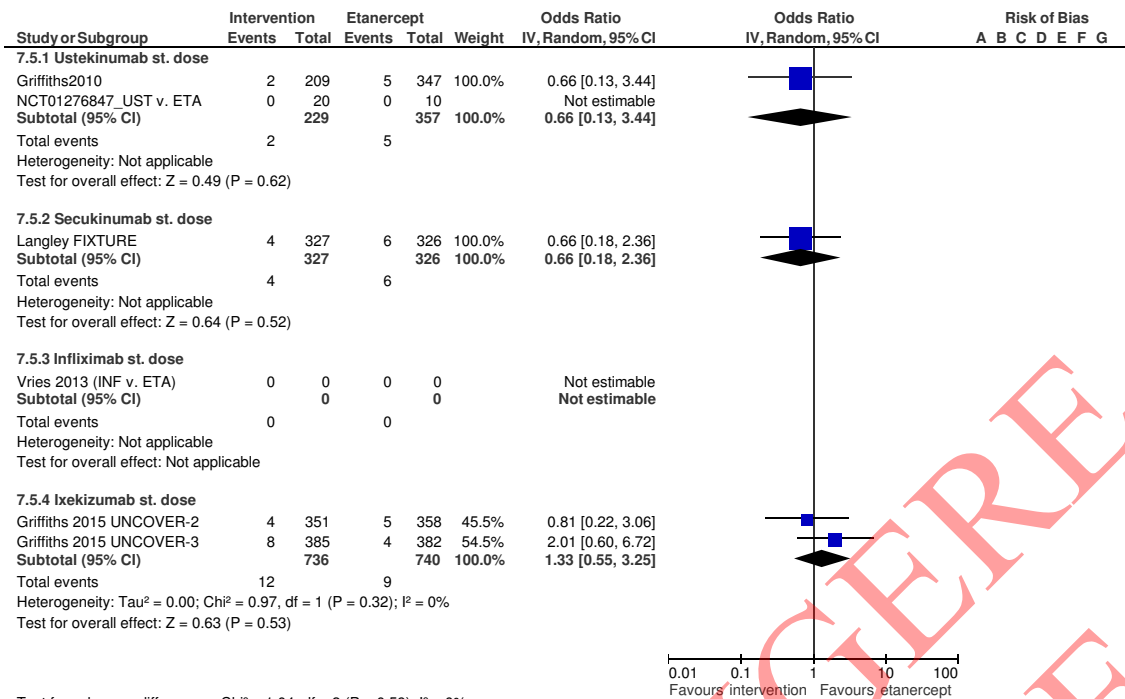


Test for subgroup differences: Not applicable

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

7.5 WD d/t AE



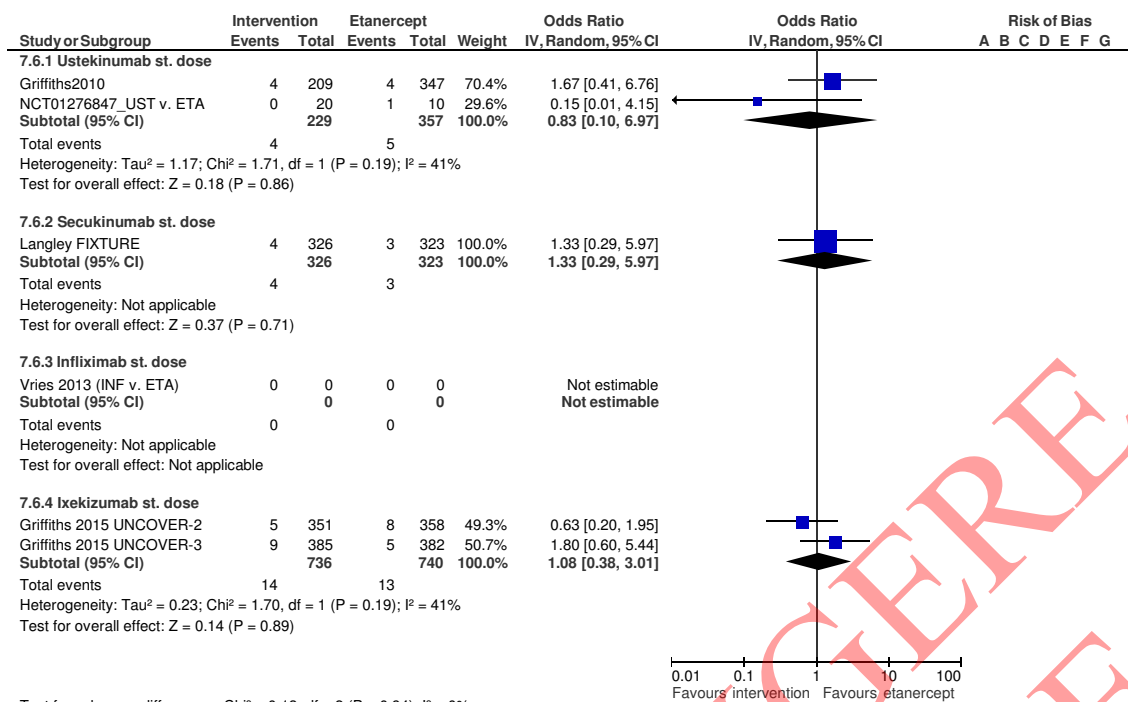
Test for subgroup differences: Chi² = 1.04, df = 2 (P = 0.59), I² = 0%

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

IKKE GÆLDENDE

7.6 SAE



Test for subgroup differences: Chi² = 0.13, df = 2 (P = 0.94), I² = 0%

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

IKKE GÆLDENDE

Bilag 4
Dok. nr.: 260041

Table 1. Primary Findings

Outcome	Drug#1	Drug#2	Direct evidence			QoE	Network meta-analysis			QoE	Absolute Effect*		
			OR	(95% CI)			OR	(95% CI)			RD pr. 100	(95% CI)	
PASI75 3 months	Adalimumab	Placebo	30,17	22,06	41,24	High	38,266	28,34	51,663	High	61	54	68
	Apremilast	Placebo	8,45	5,63	12,69	High	9,039	6,204	13,17	High	27	19	35
	Etanercept	Placebo	18,19	14,29	23,15	High	19,653	16,1	23,996	High	45	40	50
	Infliximab	Placebo	143,12	74,85	273,67	High	88,488	61,24	127,85	Moderate ²	77	71	82
	Ixekizumab	Placebo	170,79	81,19	359,28	Moderate ³	163,356	120,6	221,3	Moderate ⁴	84	81	87
	Secukinumab	Placebo	83,53	54,92	127,04	High	95,438	70,28	129,6	High	78	73	82
PASI90 3 months	Ustekinumab	Placebo	46,42	32,96	65,38	High	41,369	31,99	53,498	High	63	57	68
	Adalimumab	Placebo	50,52	34,25	74,53	High	25,43	12,55	51,54	Moderate ²	39	30	48
	Apremilast	Placebo	7,96	4,76	13,33	High	11,15	4,01	31,01	High	8	5	14
	Etanercept	Placebo	20,41	14,97	27,83	High	16,97	11,14	25,86	High	20	15	26
	Infliximab	Placebo	83,98	54,67	129,00	High	98,97	36,42	268,93	High	51	41	62
	Ixekizumab	Placebo	162,48	109,41	241,29	Moderate ³	210,59	46,25	958,81	Moderate ⁴	67	58	75
WD d/t AE(s)	Secukinumab	Placebo	113,02	76,72	166,51	High	95,76	48,73	188,16	High	58	49	67
	Ustekinumab	Placebo	53,88	37,94	76,51	High	51,75	30,37	88,17	High	40	32	49
	Adalimumab	Placebo	1,29	0,69	2,41	Moderate ¹	1,22	0,60	2,46	Moderate ¹	0	-1	2
	Apremilast	Placebo	1,87	1,08	3,24	Moderate ¹	1,41	0,71	2,79	High	1	0	4
	Etanercept	Placebo	1,17	0,77	1,76	Moderate ¹	1,45	0,81	2,60	Moderate ¹	0	0	1
	Infliximab	Placebo	1,95	1,05	3,64	Moderate ¹	1,53	0,76	3,11	High	2	0	4
SAE(s)	Ixekizumab	Placebo	1,32	0,74	2,34	Moderate ¹	1,79	0,81	3,97	Moderate ¹	1	0	2
	Secukinumab	Placebo	0,60	0,28	1,29	Moderate ¹	1,01	0,37	2,73	Moderate ¹	-1	-1	0
	Ustekinumab	Placebo	0,38	0,19	0,78	High	0,27	0,10	0,73	High	-1	-1	0
	Adalimumab	Placebo	1,03	0,64	1,66	Moderate ¹	0,94	0,49	1,8	Moderate ¹	0	-1	1
	Apremilast	Placebo	1,25	0,75	2,09	Moderate ¹	0,91	0,45	1,83	Moderate ¹	0	0	2
	Etanercept	Placebo	0,85	0,59	1,23	Moderate ¹	0,85	0,46	1,54	Moderate ¹	0	-1	0
*Estimated from the network meta-analysis	Infliximab	Placebo	2,13	1,34	3,38	Moderate ¹	1,38	0,61	3,12	High	2	1	4
	Ixekizumab	Placebo	0,94	0,56	1,58	Moderate ¹	1,06	0,51	2,19	Moderate ¹	0	-1	1
	Secukinumab	Placebo	1,29	0,79	2,09	Moderate ¹	1,16	0,52	2,58	Moderate ¹	1	0	2
	Ustekinumab	Placebo	0,90	0,56	1,44	Moderate ¹	0,77	0,35	1,69	Moderate ¹	0	-1	1
	PASI75: CER=	0,048	(median cross all placebo arms)	1 Imprecision									
	PASI90: CER=	0,013	(median cross all placebo arms)	2 Incoherence - differences between direct and indirect estimates of effect									
WD d/t AE(s): CER=	0,017	(median cross all placebo arms)	3 Inconsistency										
SAE(s): CER=	0,019	(median cross all placebo arms)	4 Inconsistency in direct evidence										

Table 2. All comparisons

Outcome	Drug#1	Drug#2	Direct evidence				Network meta-analysis				Absolute Effect*			
			OR (95% CI)			QoE	OR (95% CI)			QoE	RD pr. 100 (95% CI)			
PASI75 3 months	Adalimumab	Apremilast						4,23	2,67	6,72	Moderate ¹	22	17	26
	Adalimumab	Etanercept						1,95	1,40	2,71	Moderate ¹	13	7	18
	Adalimumab	Infliximab						0,43	0,28	0,68	Moderate ¹	-20	-31	-9
	Adalimumab	Ixekizumab						0,23	0,16	0,35	Moderate ¹	-35	-43	-26
	Adalimumab	Secukinumab						0,40	0,27	0,60	Moderate ¹	-22	-32	-12
	Adalimumab	Ustekinumab						0,93	0,64	1,34	Low ^{1,2}	-2	-10	6
	Apremilast	Etanercept						0,46	0,31	0,69	Moderate ¹	-19	-29	-9
	Apremilast	Infliximab						0,10	0,06	0,17	Moderate ¹	-50	-56	-41
	Apremilast	Ixekizumab						0,06	0,04	0,09	Moderate ¹	-57	-60	-52
	Apremilast	Secukinumab						0,10	0,06	0,15	Moderate ¹	-51	-56	-44
	Apremilast	Ustekinumab						0,22	0,14	0,34	Moderate ¹	-36	-45	-26
	Etanercept	Infliximab	0,09	0,02	0,34	High		0,22	0,15	0,33	Moderate ³	-36	-43	-27
	Etanercept	Ixekizumab	0,12	0,06	0,24	High		0,12	0,09	0,16	High	-47	-52	-43
	Etanercept	Secukinumab	0,23	0,17	0,33	High		0,21	0,15	0,28	High	-38	-43	-31
	Etanercept	Ustekinumab	0,63	0,44	0,91	High		0,48	0,36	0,62	High	-18	-24	-11
	Infliximab	Ixekizumab						0,54	0,35	0,85	Moderate ¹	-15	-26	-4
	Infliximab	Secukinumab						0,93	0,59	1,45	Low ^{1,2}	-2	-12	8
	Infliximab	Ustekinumab						2,14	1,41	3,24	Moderate ¹	14	7	20
	Ixekizumab	Secukinumab						1,71	1,15	2,54	Moderate ¹	11	3	17
	Ixekizumab	Ustekinumab						3,95	2,75	5,68	Moderate ¹	22	18	25
Secukinumab	Ustekinumab	2,83	1,70	4,71	High		2,31	1,65	3,22	High	15	10	20	
PASI90 3 months	Adalimumab	Apremilast						6,34	3,64	11,06	Moderate ¹	40	30	47
	Adalimumab	Etanercept						2,48	1,71	3,59	Moderate ¹	22	13	30
	Adalimumab	Infliximab						0,60	0,38	0,96	Moderate ¹	-12	-21	-1
	Adalimumab	Ixekizumab						0,31	0,20	0,48	Moderate ¹	-24	-29	-16
	Adalimumab	Secukinumab						0,45	0,29	0,69	Moderate ¹	-18	-25	-9
	Adalimumab	Ustekinumab						0,94	0,62	1,41	Low ^{1,2}	-2	-11	9
	Apremilast	Etanercept						0,39	0,24	0,65	Moderate ¹	-20	-27	-10
	Apremilast	Infliximab						0,10	0,05	0,17	Moderate ¹	-36	-38	-31
	Apremilast	Ixekizumab						0,05	0,03	0,09	Moderate ¹	-39	-40	-36
	Apremilast	Secukinumab						0,07	0,04	0,12	Moderate ¹	-37	-39	-34
	Apremilast	Ustekinumab						0,15	0,09	0,25	Moderate ¹	-32	-36	-27
	Etanercept	Infliximab	NR					0,24	0,16	0,36	Moderate ¹	-27	-31	-21
	Etanercept	Ixekizumab	0,13	0,075	0,21	High		0,13	0,09	0,18	High	-34	-36	-31
	Etanercept	Secukinumab	0,22	0,16	0,31	High		0,18	0,13	0,26	High	-30	-33	-26
	Etanercept	Ustekinumab	0,52	0,36	0,76	High		0,38	0,28	0,52	High	-20	-25	-15
	Infliximab	Ixekizumab						0,52	0,32	0,84	Moderate ¹	-15	-23	-4
	Infliximab	Secukinumab						0,74	0,47	1,18	Low ^{1,2}	-7	-17	4
	Infliximab	Ustekinumab						1,56	1,01	2,41	Moderate ¹	11	0	22
	Ixekizumab	Secukinumab						1,44	0,92	2,24	Low ^{1,2}	9	-2	20
	Ixekizumab	Ustekinumab						3,02	1,99	4,58	Moderate ¹	27	17	35
Secukinumab	Ustekinumab	2,77	1,97	3,90	High		2,10	1,45	3,03	High	18	9	27	

Outcome	Drug#1	Drug#2	Direct evidence			Network meta-analysis				Absolute Effect*			
			OR (95% CI)			QoE	OR (95% CI)			QoE	RD pr. 100 (95% CI)		
WD d/t AE(s)	Adalimumab	Apremilast					0,69	0,31	1,54	Low ^{1,2}	0	-1	1
	Adalimumab	Etanercept					1,11	0,55	2,25	Low ^{1,2}	0	-1	2
	Adalimumab	Infliximab					0,66	0,28	1,55	Low ^{1,2}	0	-1	1
	Adalimumab	Ixekizumab					0,98	0,44	2,20	Low ^{1,2}	0	-1	1
	Adalimumab	Secukinumab					2,15	0,83	5,58	Low ^{1,2}	1	0	5
	Adalimumab	Ustekinumab					3,40	1,36	8,54	Moderate ¹	3	0	9
	Apremilast	Etanercept					1,61	0,83	3,11	Low ^{1,2}	1	0	3
	Apremilast	Infliximab					0,96	0,43	2,15	Low ^{1,2}	0	-1	1
	Apremilast	Ixekizumab					1,42	0,66	3,08	Low ^{1,2}	1	0	3
	Apremilast	Secukinumab					3,12	1,25	7,81	Moderate ¹	3	0	8
	Apremilast	Ustekinumab					4,94	2,05	11,91	Moderate ¹	5	1	12
	Etanercept	Infliximab	NR				0,60	0,29	1,22	Low ^{1,2}	-1	-1	0
	Etanercept	Ixekizumab	0,75	0,308	1,82	Moderate ²	0,88	0,49	1,61	Moderate ²	0	-1	1
	Etanercept	Secukinumab	1,52	0,42	5,56	Moderate ²	1,94	0,86	4,36	Moderate ²	1	0	4
	Etanercept	Ustekinumab	1,52	0,29	7,69	Moderate ²	3,07	1,42	6,67	High	3	1	7
	Infliximab	Ixekizumab					1,48	0,65	3,37	Low ^{1,2}	1	0	3
	Infliximab	Secukinumab					3,25	1,25	8,45	Moderate ¹	3	0	9
	Infliximab	Ustekinumab					5,15	2,05	12,93	Moderate ¹	5	1	13
	Ixekizumab	Secukinumab					2,20	0,87	5,53	Low ^{1,2}	1	0	5
	Ixekizumab	Ustekinumab					3,48	1,43	8,46	Moderate ¹	3	1	9
Secukinumab	Ustekinumab	0,75	0,17	3,38	Moderate ²	1,58	0,62	4,07	Moderate ²	1	0	4	
SAE(s)	Adalimumab	Apremilast					0,83	0,44	1,55	Low ^{1,2}	0	-1	1
	Adalimumab	Etanercept					1,21	0,72	2,04	Low ^{1,2}	0	-1	2
	Adalimumab	Infliximab					0,49	0,27	0,87	Moderate ¹	-1	-1	0
	Adalimumab	Ixekizumab					1,10	0,58	2,07	Low ^{1,2}	0	-1	2
	Adalimumab	Secukinumab					0,80	0,44	1,47	Low ^{1,2}	0	-1	1
	Adalimumab	Ustekinumab					1,15	0,63	2,08	Low ^{1,2}	0	-1	2
	Apremilast	Etanercept					1,46	0,84	2,56	Low ^{1,2}	1	0	3
	Apremilast	Infliximab					0,59	0,32	1,09	Low ^{1,2}	-1	-1	0
	Apremilast	Ixekizumab					1,33	0,68	2,58	Low ^{1,2}	1	-1	3
	Apremilast	Secukinumab					0,97	0,51	1,83	Low ^{1,2}	0	-1	1
	Apremilast	Ustekinumab					1,38	0,74	2,59	Low ^{1,2}	1	0	3
	Etanercept	Infliximab	NR				0,40	0,24	0,67	Moderate ¹	-1	-1	-1
	Etanercept	Ixekizumab	0,93	0,33	2,63	Moderate ²	0,91	0,52	1,57	Moderate ²	0	-1	1
	Etanercept	Secukinumab	0,75	0,17	3,45	Moderate ²	0,66	0,39	1,12	Moderate ²	-1	-1	0
	Etanercept	Ustekinumab	1,20	0,14	10,00	Moderate ²	0,95	0,56	1,58	Moderate ²	0	-1	1
	Infliximab	Ixekizumab					2,26	1,21	4,23	Moderate ¹	2	0	6
	Infliximab	Secukinumab					1,65	0,91	3,00	Low ^{1,2}	1	0	3
	Infliximab	Ustekinumab					2,36	1,32	4,24	Moderate ¹	2	1	6
	Ixekizumab	Secukinumab					0,73	0,39	1,39	Low ^{1,2}	0	-1	1
	Ixekizumab	Ustekinumab					1,04	0,56	1,96	Low ^{1,2}	0	-1	2
Secukinumab	Ustekinumab	1,00	0,41	2,44	Moderate ²	1,43	0,79	2,60	Moderate ²	1	0	3	

*Estimated from the network meta-analysis

PASI75: CER=	0,67 (median cross all active arms)	1	Intransitivity - differences in study characteristics that may modify treatment effect
PASI90: CER=?	0,42 (median cross all active arms)	2	Imprecision
WD d/t AE(s): CER=	0,013 (median cross all active arms)	3	Incoherence - differences between direct and indirect estimates of effect
SAE(s): CER=	0,019 (median cross all active arms)		

Table 3. Sensitivitets analyse

Outcome	Drug#1	Drug#2	Direct evidence				Network meta-analysis				Absolute Effect*		
			OR (95% CI)			QoE	OR (95% CI)			QoE	RD pr. 100 (95% CI)		
PASI75 6 months													
	Adalimumab	Apremilast					4,74	2,91	7,71	Moderat ¹	21	17	24
	Adalimumab	Etanercept					1,36	0,84	2,18	Low ^{1,2}	6	-4	13
	Adalimumab	Infliximab					0,37	0,21	0,66	Moderat ¹	-23	-37	-9
	Adalimumab	Ixekizumab					0,26	0,15	0,44	Moderat ¹	-32	-44	-19
	Adalimumab	Secukinumab					0,37	0,23	0,62	Moderat ¹	-23	-35	-11
	Adalimumab	Ustekinumab					0,70	0,45	1,09	Low ^{1,2}	-8	-19	2
	Adalimumab	Placebo	35,55	25,35	49,86	High	43,27	31,50	59,45	High	64	57	70
	Apremilast	Etanercept					0,29	0,17	0,48	Moderat ¹	-30	-42	-17
	Apremilast	Infliximab					0,08	0,04	0,14	Moderat ¹	-55	-62	-45
	Apremilast	Ixekizumab					0,06	0,03	0,10	Moderat ¹	-59	-64	-51
	Apremilast	Secukinumab					0,08	0,05	0,14	Moderat ¹	-55	-61	-46
	Apremilast	Ustekinumab					0,15	0,09	0,24	Moderat ¹	-45	-53	-34
	Apremilast	Placebo	8,61	5,18	14,29	High	9,13	6,18	13,50	High	27	19	36
	Etanercept	Infliximab					0,28	0,15	0,50	Moderat ¹	-31	-44	-16
	Etanercept	Ixekizumab					0,19	0,11	0,35	Moderat ¹	-39	-50	-25
	Etanercept	Secukinumab	0,27	0,19	0,40	High	0,28	0,19	0,40	High	-31	-39	-21
	Etanercept	Ustekinumab					0,51	0,32	0,83	Moderat ¹	-15	-27	-4
	Etanercept	Placebo	33,15	21,44	51,26	High	31,94	22,00	46,37	High	57	48	65
	Infliximab	Ixekizumab					0,70	0,36	1,36	Low ^{1,2}	-8	-24	6
	Infliximab	Secukinumab					1,00	0,54	1,87	Low ^{1,2}	0	-14	11
	Infliximab	Ustekinumab					1,87	1,06	3,31	Moderat ¹	11	1	18
	Infliximab	Placebo	167,99	81,54	346,10	High	116,19	70,74	190,85	High	81	73	86
	Ixekizumab	Secukinumab					1,44	0,78	2,65	Low ^{1,2}	7	-5	16
	Ixekizumab	Ustekinumab					2,68	1,52	4,70	Moderat ¹	16	8	21
	Ixekizumab	Placebo	176,63	110,80	281,59	Moderat ⁵	166,23	104,84	263,55	Moderat ⁶	85	79	88
	Secukinumab	Ustekinumab					1,86	1,12	3,11	Moderat ¹	11	2	17
	Secukinumab	Placebo	114,26	72,85	179,22	High	115,72	76,86	174,22	High	81	75	85
	Ustekinumab	Placebo	65,55	45,78	93,86	High	62,13	44,43	86,87	High	71	64	77
PASI90 6 months													
	Adalimumab	Apremilast					6,94	3,50	13,77	Moderat ¹	38	28	44
	Adalimumab	Etanercept					1,83	0,92	3,66	Low ^{1,2}	15	-2	29
	Adalimumab	Infliximab					0,69	0,34	1,40	Low ^{1,2}	-9	-24	8
	Adalimumab	Ixekizumab					0,28	0,15	0,53	Moderat ¹	-28	-36	-15
	Adalimumab	Secukinumab					0,47	0,24	0,92	Moderat ¹	-18	-30	-2
	Adalimumab	Ustekinumab					0,87	0,49	1,54	Moderat ¹	-3	-17	11
	Adalimumab	Placebo	48,15	28,13	82,41	High	75,01	46,85	120,08	High	52	40	63
	Apremilast	Etanercept					0,26	0,12	0,58	Moderat ¹	-29	-39	-13
	Apremilast	Infliximab					0,10	0,05	0,22	Moderat ¹	-40	-45	-32
	Apremilast	Ixekizumab					0,04	0,02	0,09	Moderat ¹	-45	-47	-41
	Apremilast	Secukinumab					0,07	0,03	0,15	Moderat ¹	-43	-46	-37
	Apremilast	Ustekinumab					0,13	0,06	0,25	Moderat ¹	-38	-43	-30
	Apremilast	Placebo	13,08	4,72	36,22	High	10,80	5,83	20,03	High	13	7	22
	Etanercept	Infliximab					0,38	0,17	0,84	Moderat ¹	-23	-35	-4
	Etanercept	Ixekizumab					0,15	0,07	0,35	Moderat ¹	-36	-43	-24
	Etanercept	Secukinumab	0,26	0,19	0,37	High	0,26	0,16	0,41	High	-29	-36	-21
	Etanercept	Ustekinumab					0,47	0,24	0,94	Moderat ¹	-18	-30	-1
	Etanercept	Placebo	51,96	18,61	145,07	High	40,91	22,14	75,59	High	37	24	52
	Infliximab	Ixekizumab					0,41	0,18	0,95	Moderat ¹	-21	-35	-1
	Infliximab	Secukinumab					0,68	0,31	1,50	Low ^{1,2}	-9	-26	10
	Infliximab	Ustekinumab					1,26	0,62	2,55	Low ^{1,2}	6	-12	22
	Infliximab	Placebo	137,12	38,70	485,89	High	108,91	56,56	209,71	High	61	45	75
	Ixekizumab	Secukinumab					1,66	0,75	3,70	Low ^{1,2}	12	-7	29
	Ixekizumab	Ustekinumab					3,08	1,50	6,34	Moderat ¹	26	10	37
	Ixekizumab	Placebo	307,06	152,51	618,22	Moderat ⁵	265,93	143,13	494,08	Moderat ⁶	79	67	87
	Secukinumab	Ustekinumab					1,85	0,95	3,62	Low ^{1,2}	15	-1	29
	Secukinumab	Placebo	163,42	79,47	336,03	High	160,05	89,03	287,70	High	69	56	80
	Ustekinumab	Placebo	76,99	44,98	131,78	High	86,34	53,52	139,31	High	55	43	66

Outcome	Drug#1	Drug#2	Direct evidence			Network meta-analysis				Absolute Effect*			
ACR20 6 months (PsA trials)													
	Adalimumab	Apremilast					2,69	1,30	5,55	Low ^{1,4}	22	7	33
	Adalimumab	Etanercept					1,08	0,49	2,40	Very low ^{1,2,4}	2	-18	20
	Adalimumab	Infliximab					0,96	0,48	1,92	Very low ^{1,2,4}	-1	-18	15
	Adalimumab	Secukinumab					1,43	0,78	2,65	Very low ^{1,2,4}	9	-6	22
	Adalimumab	Ustekinumab					1,94	1,05	3,58	Low ^{1,4}	16	1	27
	Adalimumab	Placebo	8,01	5,01	12,81	Moderat ⁴	7,03	4,16	11,88	Moderat ⁴	41	28	53
	Apremilast	Etanercept					0,40	0,17	0,94	Low ^{1,4}	-22	-37	-2
	Apremilast	Infliximab					0,36	0,17	0,76	Low ^{1,4}	-24	-37	-7
	Apremilast	Secukinumab					0,53	0,27	1,05	Very low ^{1,2,4}	-15	-30	1
	Apremilast	Ustekinumab					0,72	0,37	1,42	Very low ^{1,2,4}	-8	-24	9
	Apremilast	Placebo	3,59	2,07	6,22	Moderat ⁴	2,61	1,43	4,76	Moderat ⁴	17	5	32
	Etanercept	Infliximab					0,89	0,39	2,02	Very low ^{1,2,4}	-3	-23	17
	Etanercept	Secukinumab					1,33	0,62	2,83	Very low ^{1,2,4}	7	-12	23
	Etanercept	Ustekinumab					1,79	0,84	3,83	Very low ^{1,2,4}	14	-4	28
	Etanercept	Placebo	5,03	2,72	9,29	Moderat ⁴	6,51	3,28	12,93	Moderat ⁴	39	23	55
	Infliximab	Secukinumab					1,50	0,78	2,88	Very low ^{1,2,4}	10	-6	24
	Infliximab	Ustekinumab					2,03	1,06	3,89	Low ^{1,4}	17	1	29
	Infliximab	Placebo	11,08	3,05	40,27	Low ^{4,5}	7,35	4,16	12,98	Moderat ⁴	42	28	55
	Secukinumab	Ustekinumab					1,35	0,77	2,37	Very low ^{1,2,4}	7	-7	20
	Secukinumab	Placebo	5,06	3,47	7,39	Moderat ⁴	4,90	3,09	7,78	Moderat ⁴	32	21	44
	Ustekinumab	Placebo	2,67	1,88	3,79	Moderat ⁴	3,63	2,29	5,76	Moderat ⁴	25	14	36

*Estimated from the network meta-analysis		
PASI75: CER=	0,712 (median cross all active arms)	1 Intransitivity - differences in study characteristics that may modify treatment effect
PASI75: CER=	0,048 (median cross all placebo arms)	2 Imprecision
PASI90: CER=	0,492 (median cross all active arms)	3 Incoherence - differences between direct and indirect estimates of effect
PASI90: CER=	0,015 (median cross all placebo arms)	4 Indirectness because of questionable comparability of trial populations (PsA) to target population (PsO with joint involvement)
ACR20 CER=	0,525 (median cross all active arms)	5 Inconsistency
ACR20 CER=	0,162 (median cross all placebo arms)	6 Inconsistency in direct evidence

Bilag 5 – Søgestrategi

Dok. nr.: 228310

PUBMED

("Randomized Controlled Trial"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR "Multicenter Study"[ptyp] OR "random*"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "trial"[tiab] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh]) AND ("Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Psoriasis"[Mesh] OR Psoria*[TIAB]) AND ("Phosphodiesterase 4 Inhibitors"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal"[Mesh] OR "Monokines"[Mesh] OR "Receptors, Tumor Necrosis Factor"[nm] OR TNFR : Fc OR "TNFR-Fc fusion protein"[Supplementary Concept] OR "TNFR-Fc fusion protein"[All Fields] OR "etanercept"[All Fields] OR "enbrel"[All Fields] OR "infliximab"[Supplementary Concept] OR "infliximab"[All Fields] OR "Remsima"[All Fields] OR "Inflectra"[All Fields] OR "remicade"[All Fields] OR "CT-P13"[All Fields] OR "mab ca2"[All Fields] OR "monoclonal antibody ca2"[All Fields] OR "adalimumab"[Supplementary Concept] OR "adalimumab"[All Fields] OR "humira"[All Fields] OR "golimumab"[All Fields] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR "simponi"[All Fields] OR "cnto-148"[All Fields] OR "certolizumab"[All Fields] OR "certolizumab pegol"[Supplementary Concept] OR "CDP870"[All Fields] OR "cimzia"[All Fields] OR "tofacinib"[Supplementary Concept] OR "tofacinib"[All Fields] OR "Ustekinumab"[All Fields] OR "ustekinumab"[Supplementary Concept] OR "CNTO-1275"[All Fields] OR "Stelara"[All Fields] OR "Interleukin-23"[Mesh] OR "Interleukin-12"[Mesh] OR "Secukinumab"[All Fields] OR "AIN457"[All Fields] OR "secukinumab"[Supplementary Concept] OR "Interleukin-17"[Mesh] OR "Cosentyx"[All Fields] OR "apremilast"[Supplementary Concept] OR "Otezla"[All Fields] OR "CC-10004"[All Fields] OR "apremilast"[All Fields])

COCHRANE

Search	#26	Xeljanz:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#1 MeSH descriptor: [Recombinant Fusion Proteins] explode all trees	#27	MeSH descriptor: [Phosphodiesterase 4 Inhibitors] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees	#28	Ustekinumab
#3 MeSH descriptor: [Receptors, Tumor Necrosis Factor] explode all trees	#29	CNTO-1275
#4 MeSH descriptor: [Monokines] explode all trees	#30	Stelara
#5 monoclonal antibody ca2	#31	MeSH descriptor: [Interleukin-23] explode all trees
#6 TNFR-Fc fusion protein	#32	MeSH descriptor: [Interleukin-12] explode all trees
#7 etanercept	#33	MeSH descriptor: [Interleukin-17] explode all trees
#8 enbrel	#34	Secukinumab
#9 infliximab	#35	AIN457
#10 remicade	#36	Cosentyx
#11 Inflectra	#37	apremilast
#12 Remsima	#38	Otezla
#13 adalimumab	#39	CC-10004
#14 humira	#40	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39
#15 D2E7	#41	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees
#16 idec c2b8	#42	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees
#17 golimumab	#43	Psoria*
#18 simponi	#44	#41 or #42 or #43
#19 cnto-148	#45	#40 and #44
#20 certolizumab	#46	#45 in Trials
#21 CDP870		
#22 cimzia		
#23 "TNFR:Fc":ti,ab,kw (Word variations have been searched)		
#24 tofacitinib:ti,ab,kw (Word variations have been searched)		
#25 MeSH descriptor: [Janus Kinases] explode all trees		

Clinicaltrials.gov

Study Type (Interventional); Conditions (Psoriatic OR Psoriasis); Interventions (adalimumab OR D2E7 OR certolizumab OR CDP870 OR etanercept OR TNFR:Fc OR golimumab OR CNTO148 OR infliximab OR tofacitinib OR CP-690,550 OR apremilast OR CC-10004 OR Secukinumab OR AIN457 OR CNTO-1275 OR Ustekinumab).

Søgedatoen var d. 23.09.2015. Der blev fundet 971, 811 og 269 referencer i de tre databaser henholdsvis. Efter frasortering af dubletter var der samlet 1651 unikke referencer. På baggrund af titel og abstract blev 368 udvalgt til full-text læsning, hvoraf 49 studier blev fundet egnede (35 PsO studier og 14 PsA studier) (17,21,35,43,44,47-90).

Supplerende søgning juli 2016 vedr. opdatering med ixekizumab

("Randomized Controlled Trial"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR "Multicenter Study"[ptyp] OR "random*"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "trial"[tiab] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh]) AND ("Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Psoriasis"[Mesh] OR Psoria*[TIAB]) AND (Ixekizumab OR LY2439821 OR "LY2439821" [Supplementary Concept])

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE