

## Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af certolizumab pegol til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling

Handelsnavn	Cimzia
Generisk navn	Certolizumab pegol
Firma	UCB
ATC-kode	L04AB05
Virkningsmekanisme	Antigenbindende fragment (Fab fragment) af et monoklonalt rekombinant humaniseret antistof rettet mod tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ).
Administration/dosis	Subkutan injektion à 400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 200 mg hver 2. uge. Ved utilstrækkelig respons kan der behandles med 400 mg hver 2. uge.
EMA Indikation	Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne ( $\geq 18$ år), som er kandidater til systemisk behandling.
Vurderet population ved Medicinrådet	Voksne ( $\geq 18$ år) med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener (psoriasisartropati), som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling: <ol style="list-style-type: none"> <li>Den generelle patientpopulation herunder subpopulation af patienter med tidligere behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje TNF<math>\alpha</math>-hæmmer</li> <li>Gravide kvinder samt kvinder, der aktuelt ønsker at blive gravide</li> <li>Ammende kvinder.</li> </ol>
Godkendelsesdato	18. maj 2018
Offentliggørelsesdato	18. maj 2018
Dokumentnummer	19105
Versionsnummer	1.0
(Fagudvalgets sammensætning se bilag)	

## Indhold

Indhold.....	2
1 Formål.....	4
2 Baggrund.....	4
2.1 Nuværende behandling.....	5
2.2 Certolizumab pegol.....	6
3 Kliniske spørgsmål .....	6
3.1 Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol til voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?.....	6
3.2 Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol hos gravide kvinder samt kvinder med aktuelt ønske om at blive gravide med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?.....	8
3.3 Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol hos ammende kvinder med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?.....	10
3.4 Valg af effektmål.....	11
4 Litteratursøgning .....	13
5 Databehandling/analyse.....	15
6 Andre overvejelser .....	16
7 Referencer .....	17
9 Bilag: Fagudvalgets sammensætning .....	19

## Forkortelser

BSA:	<i>Body Surface Area</i>
CZP:	Certolizumab pegol
Dermbio:	National database for patienter i biologisk behandling oprettet under Dansk Dermatologisk Selskab (DDS)
DLQI:	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
IL:	Interleukin
PASI:	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>
PsA:	Psoriasisartropati, inflammation af led og bindevæv, der kan optræde i relation til psoriasis. Inflammationen kan manifestere sig som artrit.
PEG:	Polyethylenglycol
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
RID:	<i>Relativ Infant Dosis</i> , relativ vægtjusteret dosis
SAE:	<i>Serious Adverse Event</i> , alvorlig uønsket hændelse
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNF:	<i>Tumor necrosis factor</i> , tumornekrosefaktorer

## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere hvilke kliniske spørgsmål, der ønskes belyst med henblik på at vurdere den kliniske merværdi af certolizumab pegol (Cimzia) til følgende populationer: Voksne patienter ( $\geq 18$  år), herunder gravide og ammende kvinder med moderat til svær psoriasis uden ledgener, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. I protokollen defineres populationer, komparatorer og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning samt metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning for certolizumab pegol modtaget den 28. marts 2018.

Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal i den endelige ansøgning besvares med en komparativ analyse mellem certolizumab pegol og de valgte komparatorer for både absolutte og relative værdier for de angivne populationer og i de angivne måleenheder (se tabel 1, 2 og 3). Ansøger bedes også rapportere data for de angivne øvrige overvejelser. Litteratursøgning og databehandling skal udføres som beskrevet i protokollen. Den endelige ansøgning skal indeholde informationer i henhold til Medicinrådets ansøgningskema, som findes på Medicinrådets hjemmeside.

## 2 Baggrund

I Danmark som i øvrige dele af verden får ca. 2-3 % af befolkningen psoriasis i løbet af livet. Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor plaque psoriasis, også kaldet psoriasis vulgaris, er den almindeligste (ca. 80 %) [1,2]. Der findes ikke et definitivt mål for sværhedsgraden af psoriasis. Sygdommen anses som moderat til svær, hvis psoriasis area and severity index (PASI) er over 10, det afficerede overfladeareal (body surface area, BSA) er over 10, eller patientens vurdering af livskvalitet, sædvanligvis vurderet ved dermatology life quality index (DLQI), er over 10. Samlet betegnes dette "10-reglen" [3,4].

Bedømt på Dermibios seneste årsrapport (2016) er antallet af patienter, der er i biologisk behandling i Danmark, fortsat stigende. Ved udgangen af 2016 var der registreret 3010 patienter fra 42 indberettende hospitaler og praksis i Danmark [5]. Ca. 40 % af behandlingsregimerne afbrydes, hvor manglende behandlingseffekt er den primære årsag [6]. Desuden ses en del bivirkninger ved behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler, hvorunder øget infektionstendens er den hyppigst forekommende. Opgørelsen af bivirkninger er dog vanskeliggjort af, at patientgruppen har en række komorbiditeter [5,7]. Det forventede antal patienter på landsplan er pr. år ca. 100 nye patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Det drejer sig om psoriasispatienter, der opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som ikke har psoriasisartropati (PsA). Derudover forventes det, at ca. 100 patienter pr. år fejler på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel [7].

I 2014 blev psoriasis anerkendt af World Health Organisation (WHO) som en alvorlig kronisk sygdom, der ofte er yderst smertefuld og invaliderende. Dette er blandt andet grundet den stigmatisering, som ofte er forbundet med sygdommen [8]. Livskvalitetsundersøgelser viser ligeledes, at psoriasis kan påvirke patienten på linje med diabetes og hjertekarsygdomme [8].

Mænd og kvinder er ligeligt påvirket af psoriasis [8]. Psoriasis er almindeligvis ingen hindring for hverken at blive gravid eller amme, og kvinder med moderat til svær plaque psoriasis kan gennemføre et graviditetsforløb og amme efter graviditeten. Psoriasis vil hos kvinder ofte bedres under graviditet, mens andre vil opleve en forværring [9-12].

## 2.1 Nuværende behandling

I Danmark indledes 2. generations immunmodulerende behandling efter kriterier for igangsættelse defineret i RADS behandlingsvejledning [7] og retningslinjerne fra Dansk Dermatologisk Selskab [4]. Disse omfatter bl.a., at patienten skal have psoriasis med svære hudmanifestationer, defineret som PASI  $\geq$  10, BASI  $\geq$  10 % eller DLQI  $\geq$  10. Der anvendes i dag tre tumor necrosis factor (TNF-alfa-hæmmere infliximab, eternacept og adalimumab) samt anti-interleukin(IL)-12/23 (ustekinumab), anti-IL-17A (secukinumab og ixekizumab), anti-IL-17RA (brodalumab), anti-IL-23 (guselkumab) og PDE4 inhibitor (apremilast) til behandling af psoriasis. De fleste af disse behandlinger virker dæmpende på immunsystemet.

Adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab anbefales aktuelt alle som 1. linjebehandlinger til psoriasis begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelig bivirkningsprofil. Lægemidlerne brodalumab og guselkumab er af Medicinrådet (15. marts 2018) vurderet til at udgøre et klinisk ligestillet alternativ til 1. linjebehandlingerne [13,14].

Patienterne vurderes før opstart, efter 12 ugers behandling og derefter 1 gang årligt. Der er i DDS guidelines samt RADS behandlingsvejledning opstillet kriterier for den forventede effekt på PASI, og hvornår behandlingen skiftes afhængigt af behandlingsrespons. Alle patienter med psoriasis, som sættes i 2. generations immunmodulerende behandling, skal registreres i DermBio-databasen. For patienter med moderat til svær psoriasis har de biologiske præparater medført en betydelig bedring i behandlingsrespons.

RADS behandlingsvejledning omfatter ikke gravide eller ammende kvinder. Som udgangspunkt pauseres biologisk behandling ved aktuelt<sup>1</sup> ønske om graviditet og/eller ved konstateret graviditet samt ved amning, idet ingen af de eksisterende lægemidler er godkendt ved EMA til brug under graviditet og amning [7]. Behandling vil så genoptages efter graviditet/når kvinden ikke længere ammer. Ved overvejelser om systemisk behandling under graviditet skal patient og partner omhyggeligt rådgives af en læge. Risikoen for moderen ved aktiv inflammatorisk tilstand under graviditet bør altid afvejes i forhold til potentiel skadelig effekt på fosteret ved medicinsk behandling. Ingen af de nuværende anvendte lægemidler til behandling af psoriasis er godkendt til behandling under hverken graviditet eller amning, da der ikke foreligger tilstrækkelige mængder sikkerhedsdata på nuværende tidspunkt. Ved behov for systemisk behandling af psoriasis under graviditet kan ciclosporin overvejes eller det biologiske lægemiddel adalimumab frem til 3. trimestre, hvor der fra gastroenterologi og reumatologi er en vis erfaring i brug under graviditet. Da adalimumab er et IgG1 antistof, passerer lægemidlet placenta med størst placenta passage i det sidste trimestre af graviditeten. Behandling med adalimumab anses for sikker under graviditet og amning dog med regelmæssig obstetrisk vurdering vedr. fostertilvækst og -udvikling og med det forbehold af børn født af mødre, som har modtaget behandling under graviditeten ikke vaccineres med levende vacciner indenfor de første 12 måneder, med mindre der er påvist umålelige koncentrationer af lægemidlet i barnet. Ciclosporin er ikke en biologisk behandling og vil derfor ikke altid være tilstrækkeligt effektiv til behandling af gravide patienter med meget stor sygdomsaktivitet. Ved behov for systemisk behandling under amning kan der ligeledes overvejes et af de biologiske lægemidler adalimumab eller infliximab, hvor infliximab aktuelt betragtes som første valg grundet datamængden. Evidensen for brug af biologiske lægemidler under graviditet og amning er for flere præparater sparsom og baseret på dyrestudier, case baserede studier samt samlede opgørelser over anvendelse i flere sygdomme. Dette afspejles i modstridende rekommandationer de faglige selskaber imellem og internationalt, hvor anbefalinger går fra ophør af medicin op til ½ år inden graviditet til brug under graviditet. Fagudvalget bemærker, at kontinuitet i den medicinske behandling af en kvinde, som skal behandles både under graviditet og amning, er vigtig og dermed af betydning for valg af medicinsk behandling.

---

<sup>1</sup> Ved aktuelt forstås fagudvalget inden for en tidshorisont på 6 måneder.

## 2.2 Certolizumab pegol

Cimzia er en systemisk biologisk antistofbehandling, der gives som injektion (subkutan med startdosis på 400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter vedligeholdelsesdosis på 200 mg hver 2. uge; ved utilstrækkelig respons kan 400 mg hver 2. uge overvejes). Det aktive stof certolizumab pegol, forkortet CZP, er det antigenbindende fragment (Fab fragmentet) af et monoklonalt rekombinant humaniseret antistof. CZP virker ved at binde til cytokinet tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) og binder således både frit og membranbundet TNF $\alpha$ . Ved binding neutraliseres TNF- $\alpha$ s biologiske funktion, hvorved den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis, kan begrænses. CZP adskiller sig fra de eksisterende biologiske lægemidler pga. sin struktur med et pegyleret (PEG, polyethylenglycol) Fab-fragment og fravær af Fc regionen. Pegyleringen bevirker, at stoffets halveringstid forlænges. Fravær af Fc-regionen medfører, at CZP ikke binder til den neonatale Fc-receptor og derved ikke transporteres over placenta, hvilket ligger til grund for at CZP som det første lægemiddel har fået godkendelse til brug hos gravide og ammende kvinder [15]. CZP er i forvejen godkendt til brug hos patienter med reumatoid arthritis, aksial spondyloarthritis (svær betændelsessygdom i rygsøjlen) samt psoriasisarthritis [15].

## 3 Kliniske spørgsmål

### 3.1 Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol til voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisarthritis?

#### Population

Populationen omfatter:

- Voksne ( $\geq 18$  år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling\* og ikke har psoriasisarthritis.

\*Ved kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling forstås psoriasispatienter, der opfylder de gældende kriterier jf. RADS behandlingsvejledning og Dansk Dermatologisk Selskabs retningslinjer. Kriterierne er: (1) at der er tale om patienter med moderat til svær kronisk psoriasis defineret ved 10-reglen, 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 (2) hvis der er kontraindikationer for methotrexat, bør det, før biologisk behandling påbegyndes, overvejes, om patienten kan være kandidat til acitretin behandling [4].

Populationen omfatter ikke gravide eller ammende kvinder.

Subpopulation omfatter patienter, som har haft behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje TNF $\alpha$ -hæmmer:

- Ved behandlingssvigt er klinisk praksis at skifte til et lægemiddel med et andet target, hvorfor fagudvalget er interesseret i at se behandlingseffekterne specifikt for subgruppen af patienter med behandlingssvigt på tidligere 1. linjelægemidler med samme target som certolizumab pegol (dvs. adalimumab). Dette vil i klinisk praksis betyde flere behandlingsmuligheder.

#### Intervention

Certolizumab pegol, subkutan injektion à 400 mg i uge 0, 2 og 4 herefter 200 mg hver 2. uge.

#### Komparator

Certolizumab pegols effekt er jf. den foreløbige ansøgning undersøgt i et direkte sammenlignet studie med lægemidlet etanercept. Idet etanercept i RADS behandlingsvejledning er placeret i behandlingshierarkiet

efter 1. linjelægemidlerne adalimumab, ustekinumab, secukinumab og ixekizumab begrundet med den ringere effekt på hudsymptomer, finder både fagudvalget og ansøger (jf. deres foreløbige ansøgning) det mere relevantt at sammenligne certolizumab pegol med et af de lægemidler, der aktuelt anbefales som 1. linjebehandling til den generelle patientpopulation med moderat til svær plaque psoriasis.

Fagudvalget definerer komparator som ét af de anbefalede 1. linjelægemidler i standarddoser jf. RADS baggrundsnotat [7] eller et af de to klinisk ligestillede alternativer jf. Medicinrådets anbefaling den 15. marts 2018 [13,14]. Fagudvalget finder ikke, at der er klinisk belæg for at udvælge ét af de pågældende lægemidler fremfor et andet.

### Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. Begrundelsen er uddybet i afsnit 3.4.

Derudover finder fagudvalget, at der er en række lægemiddelbehandlingsmæssige overvejelser, som kan have betydning for patientpræferencer og praktisk håndtering af lægemidler, og som derfor også må tages i betragtning (se afsnit 6).

**Tabel 1: Oversigt over valgte effektmål for klinisk spørgsmål 3.1**

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle	Antaget hændelsesrate i komparator**
<b>For den totale population</b> (inkl. subpopulation)					
PASI75	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter som opnår respons	15 % absolut forskel	75 %
PASI90	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter som opnår respons	15 % absolut forskel	75 %
Livskvalitet målt ved DLQI	Vigtig	<i>Helbredsrelateret livskvalitet</i>	Opnået DLQI score 0-1	15 % absolut forskel	75 %
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter	5 % absolut forskel	4 %
Behandlingsophør	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter	15 % absolut forskel	8 %
<b>For subpopulation</b>					
PASI90 hos patienter med tidligere svigt på 1. linje TNF $\alpha$ -hæmmer	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter	15 % absolut forskel (non-inferiør)#	Ikke aktuelt

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid i et kontrolleret set-up (dvs. ikke open-label).

\*\* De anslåede hændelsesrater for komparator er baseret på de seneste opgjorte data i Dermbio samt data fra kliniske studier ved behandling med nuværende 1. linjelægemidler.

# Den absolutte forskel er angivet i forhold til patienter, der i deres tidligere behandling har oplevet svigt på 1. linje-TNF-hæmmende lægemiddel.

For alle kritiske samt vigtige effektmål ønskes både absolutte og relative værdier. For de relative værdier vurderes den kliniske merværdi på baggrund af tildelt kategori ifølge de væsentlighedskriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. Der ønskes begrundelser, hvis der i den endelige ansøgning afviges fra de angivne effektmål.

**Den samlede kliniske merværdi af certolizumab pegol baseres på en tidshorisont på ét år.**

### 3.2 Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol hos gravide kvinder samt kvinder med aktuelt ønske om at blive gravide med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?

#### *Population*

Populationen omfatter:

- Gravide kvinder samt kvinder, der aktuelt\* ønsker at blive gravide ( $\geq 18$  år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling\*\* og ikke har psoriasisartropati.

\* Ved aktuelt forstås en tidshorisont inden for 6 måneder. \*\*Se definition under 3.1.

Fagudvalget anslår, at behandling vil være relevant for cirka 5 patienter pr. år, idet det er fagudvalgets opfattelse, at de fleste patienter vil foretrække at undvære systemisk behandling under graviditeten.

#### *Intervention*

Certolizumab pegol, subkutan injektion à 400 mg i uge 0, 2 og 4 herefter 200 mg hver 2. uge.

#### *Komparatorer*

Ciclosporin og adalimumab er begge relevante komparatorer for patientpopulationen af gravide kvinder samt kvinder med aktuelt ønske om graviditet:

- Ciclosporin, oral administration. Dosering justeres efter effekt og bivirkninger sædvanligvis 3 mg/kg legemsvægt i døgnet oralt fordelt på én dosis. Der behandles under hele graviditetsperioden.
- Adalimumab, subkutan injektion á 80 mg uge 0, 40 mg uge 1 herefter hver 2. uge. Der behandles frem til 3. trimester, begrundet i

Da ingen af de biologiske lægemidler er godkendt til brug i forbindelse med graviditet, er ciclosporin det eneste relevante systemiske lægemiddel, som under visse forudsætninger kan anvendes under graviditet. Dette beror på data for ca. 900 eksponerede heraf mindst 150 i 1. trimester jf. Promedicin [16].

Idet patientpopulationen grundet deres svære sygdomsgrad er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling, finder fagudvalget det også relevant med en komparator, adalimumab, der afspejler 1. linjebehandling. På baggrund af erfaringer med gastroenterologisk behandling af gravide [17] finder fagudvalget, at behandling med adalimumab til og med 2. trimester er en relevant komparator.



Fagudvalget er bevidste om, at der ikke findes meget data, som er registreret for behandling med adalimumab i 1. trimester.

### Effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. Begrundelsen er uddybet i afsnit 3.4.

**Tabel 2: Oversigt over valgte effektmål for klinisk spørgsmål 3.2**

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle
Plasmakoncentration af lægemiddel i nyfødte ved fødsel**	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	µg/mL	Målbare niveauer
PASI75 under graviditet	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter som opnår respons	15 % absolut forskel
PASI90 under graviditet	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter som opnår respons	15 % absolut forskel
Livskvalitet under graviditet	Vigtig	<i>Helbredsrelateret livskvalitet</i>	Opnået DLQI score 0-1	15 % absolut forskel
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn***	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter	5 % absolut forskel
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i gravide kvinder	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter	5 % absolut forskel

\* For alle effektmål på nær plasmakoncentration ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

\*\* Derudover ønskes placentar passage i 3. trimester beskrevet, herunder hvor lang tid efter fødsel lægemidlet kan detekteres i barnets blod.

\*\*\* Derudover ønskes en opgørelse af samtlige medfødte misdannelser og antal nyfødte med lav fødselsvægt i forhold til gestationsalder ved behandling med lægemidlet og komparator med udgangspunkt i postmarketing data for at kunne vurdere en potentiel overhyppighed af medfødte misdannelser og væksthæmning.

For alle kritiske samt vigtige effektmål ønskes både absolutte og relative værdier. For de relative værdier vurderes den kliniske merværdi på baggrund af tildelt kategori ifølge de væsentligheds-kriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. Der ønskes begrundelser, hvis der i den endelige ansøgning afviges fra de angivne effektmål.

**Den samlede kliniske merværdi af certolizumab pegol baseres på en tidshorisont på ét år.**

### 3.3 Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol hos ammende kvinder med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?

#### Population

Populationen omfatter:

- Ammende kvinder ( $\geq 18$  år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling\* og ikke har psoriasisartropati.

\*Se definition under 3.1.

Fagudvalget anslår, at behandling vil være relevant for cirka 10 patienter per år, hvilket omfatter ammende kvinder, som også er blevet behandlet under graviditet, samt kvinder som først sættes i systemisk behandling i ammeperioden.

#### Intervention

Certolizumab pegol, subkutan injektion à 400 mg i uge 0, 2 og 4 herefter 200 mg hver 2. uge.

#### Komparatorer

Infliximab og adalimumab er begge relevante komparatorer for patientpopulationen af ammende kvinder:

- Infliximab, intravenøs administration. 5 mg/kg legemsvægt (80 kg) i uge 0, 2 og 6 herefter hver 8. uge.
- Adalimumab, subkutan injektion á 80 mg i uge 0, 40 mg i uge 1 og herefter hver 2. uge.

Ligesom for graviditet er ingen af de biologiske lægemidler godkendt til brug i forbindelse med amning. Infliximab er ikke godkendt til brug under amning, men da infliximab er umålelig i modermælk, og da det ikke er biotilgængelig pr. os, kan det formentlig anvendes [4]. Fagudvalget finder derfor, at infliximab er en relevant komparator. Infliximab placeres dog i behandlingshierarkiet efter adalimumab, ustekinumab, secukinumab og ixekizumab begrundet med den ugunstige bivirkningsprofil for infliximab i monoterapi jf. RADS behandlingsvejledning [7].

Ligesom for 3.2 finder fagudvalget det imidlertid relevant med en komparator, som også er 1. linjebehandling, og med baggrund i erfaringer fra gastroenterologisk behandling af ammende kvinder [17] finder fagudvalget, at behandling med adalimumab vil være en relevant komparator.

#### Effektmål

Tabel 3 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. Begrundelsen er uddybet i afsnit 3.4.

**Tabel 3 Oversigt over valgte effektmål for klinisk spørgsmål 3.2**

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle
Relativ vægtjusteret dosis frem til 3-månedersalderen	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Procent	10 %
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn*	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter	5 % absolut forskel
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i ammende kvinder*	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter	5 % absolut forskel

\* For effektmålene alvorlige uønskede hændelser ønskes data med længst mulig opfølgningstid for hele ammeperioden. Idet fagudvalget ikke finder, at populationen af ammende kvinder er stillet anderledes end den totale population med hensyn til PASI og DLQI (se tabel 1), ønskes disse ikke også opgivet for denne population.

For alle kritiske samt vigtige effektmål ønskes både absolutte og relative værdier. For de relative værdier vurderes den kliniske merværdi på baggrund af tildelt kategori ifølge de væsentlighedskriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. Der ønskes begrundelser, hvis der i den endelige ansøgning afviges fra de angivne effektmål.

**Den samlede kliniske merværdi af certolizumab pegol baseres på en tidshorisont på ét år.**

### 3.4 Valg af effektmål

#### *Kritiske effektmål*

**PASI75** reflekterer reduktion i PASI-værdi med 75 %. PASI75 er anvendt i RADS behandlingsvejledning og ligger til grund for de ligestillede lægemidler. For at kunne sammenligne certolizumab pegol med den valgte komparator vurderer fagudvalget, at lægemidlet skal vurderes på samme PASI-grundlag. PASI er et valideret mål for sværhedsgraden af kronisk plaque psoriasis, der kombinerer areal og læsionernes sværhedsgrad på en skala fra 0-72 hvor jo højere score desto sværere grad af psoriasis. Idet PASI-skalaen ikke er lineær, er en ændring i PASI uhensigtsmæssig som måleenhed. Længst mulig opfølgningstid med komparator er valgt som tidsenhed for at afspejle langtidseffekten og vedligeholdelsen af den kliniske effekt. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en absolut forskel i opnået respons (opnået PASI75) mellem interventions- og komparatorgruppe på 15 %.

PASI75 ønskes også særskilt opgjort for behandling under graviditet, da graviditeten i sig selv kan påvirke psoriasisaktiviteten.

**Alvorlige uønskede hændelser** (serious adverse events, SAE) indbefatter enhver alvorlig hændelse eller bivirkning opstået i de kliniske studier ved behandling med lægemidlet. Med tanke på den selekterede studiepopulation i de kliniske studier, og at der rapporteres på korttidsbivirkninger ( $\leq 1$  år), vurderer fagudvalget, at en absolut forskel på 5 % anses for at være klinisk relevant for den samlede forekomst af SAEs.

Alvorlige uønskede hændelser ønskes også opgjort ved behandling under amning og graviditet. Her ønskes hændelserne opgjort for hhv. spædbørn og de gravide/ammende kvinder. Hos ammende kvinder kan der specifikt forekomme andre uønskede effekter, fx påvirkning af mælkeproduktionen eller særlige infektioner som vil medføre antibiotisk behandling, der kan medføre ammepause eller -ophør. For at kunne vurdere en eventuel overhyppighed af medfødte misdannelser og væksthæmning ved behandling under graviditet ønsker fagudvalget, at alvorlige uønskede hændelser hos de nyfødte børn suppleres med en gennemgang af eventuelt forekommende medfødte misdannelser og lav fødselsvægt i forhold til gestationsalder under behandling med lægemidlet/komparatorer med udgangspunkt i postmarketing data.

**Relativ vægtjusteret dosis (relative infant dose, RID)** angiver barnets eksponering som en vægtjusteret procent af moderens dosis (Relative Infant Dose = Infant's dose via milk (mg/kg/day) / Mother's dose (mg/kg/dag)). Det antages for dette estimat, at et barn indtager 150 ml modermælk per kg per døgn. RID er det bedst tilgængelige kvantitative estimat til risikovurdering i forbindelse med amning, da det afspejler hvor meget medicin et spædbarn eksponeres for. Det er en afgørende parameter for, om lægemidlet overhovedet må bruges under amning og effektmålet vægtes derfor som kritisk. Der er ikke international konsensus om niveauet for en acceptabel RID. Med tanke på, at der ikke forventes farmakologisk aktivitet

ved peroral eksponering for TNF-hæmmere, vurderer fagudvalget dog, at en RID på under 10 % vil være forenelig med amning. Frem til 3-måneders alderen er valgt som tidshorisont, begrundet i at barnet primært ernæres af modermælk i denne periode.

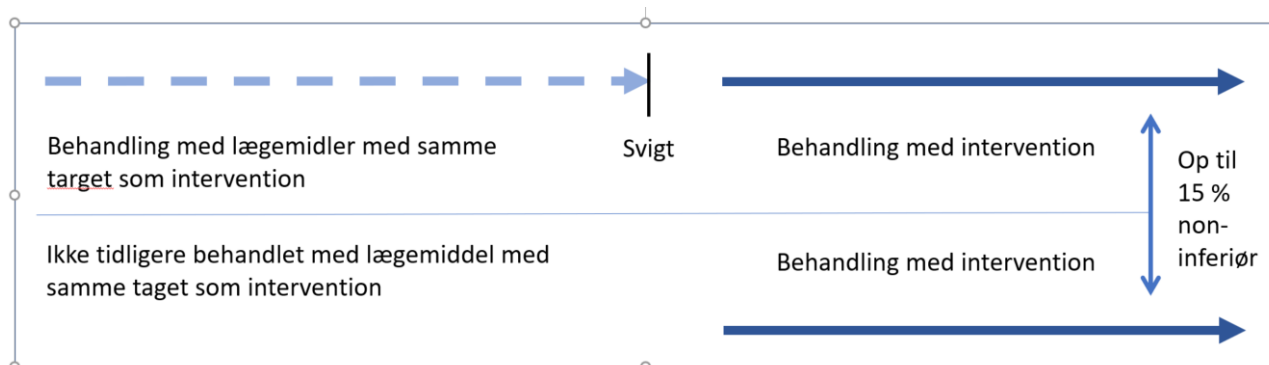
### Vigtige effektmål

**PASI90** reflekterer reduktion i PASI-værdi med 90 %. Det ideelle langsigtede behandlingsmål for patienter med hudpsoriasis er en fuldstændig eller næsten fuldstændig afglatning af huden, hvorfor fagudvalget også ønsker at se data på PASI90 til grund for vurdering af klinisk effekt. Ligesom for PASI75 er længst mulig opfølgningstid med komparator valgt som tidsenhed. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i opnået respons (opnået PASI90) mellem interventions- og komparatorgruppe på 15 % er klinisk relevant.

PASI90 ønskes også særskilt opgjort for behandling under graviditet, da graviditeten i sig selv kan påvirke psoriasisaktiviteten.

**PASI90 i subpopulation:** *for subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på 1. linje TNF- $\alpha$ -hæmmende lægemiddel* ønsker fagudvalget at vurdere, om behandling med certolizumab pegol har den ønskede effekt. En effekt af certolizumab pegol hos patienter, hvor adalimumab ikke har haft tilstrækkelig effekt, vil kunne betyde flere behandlingsmuligheder.

Fagudvalget ønsker dette belyst ved data på PASI90 og med en absolut forskel på op til 15 % (non-inferiør) i forhold til patienter i behandling med adalimumab med samme behandlingstid, som ikke tidligere har haft svigt på adalimumab (se illustration herunder).



**DLQI** reflekterer livskvalitet målt ved dermatologisk life quality index. Spørgeskemaet består af 10 spørgsmål, der berører seks domæner (symptomer og følelsesmæssig påvirkning, påvirkning af dagligdagsaktiviteter, fritid, arbejde og skole, personlige relationer samt gener i forbindelse med behandling), hvor hvert svar graderes på en skala fra 0-3, således at der opnås en scoring på 0-30, hvor 30 repræsenterer størst negativ påvirkning af livskvaliteten. Almindeligvis betragtes en negativ ændring på  $\geq 4$  point som klinisk relevant [18]. En DLQI score på 0 eller 1 anses imidlertid af fagudvalget som det ultimative behandlingsmål, hvilket betyder, at patienten ikke oplever påvirkning af livskvaliteten [19]. Eftersom DLQI dog ikke er et psoriasis-specifikt måleinstrument og ikke afspejler den fulde sygdomsbyrde, vægtes effektmålet af fagudvalget som vigtigt. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i respons (opnået score 0-1) på 15 % er et klinisk patientrelevant mål.

DLQI score 0-1 ønskes også særskilt opgjort for behandling under graviditet, da graviditeten i sig selv kan påvirke livskvaliteten.

**Behandlingsophør** reflekterer hvor mange patienter, som afbryder behandlingen i de kliniske studier uanset årsag herunder bivirkninger og skuffende effekt. Effektmålet er medtaget som indikator for

behandlingskvalitet og tolerancen ved langtidsbehandling. Fagudvalget finder på denne baggrund, at en absolut forskel på 15 % er klinisk relevant.

Behandlingsophør ved behandling under graviditet eller amning vurderes som et mindre relevant effektmål, hvorfor det ikke vil blive tillagt vægt i vurderingen.

**Plasmakoncentration af lægemiddel i nyfødte ved fødsel** reflekterer overførsel af lægemidlet fra mor til barn via placenta og vægtes som et vigtigt effektmål, idet tilstedeværelse af lægemidlet i plasma ikke nødvendigvis afspejler en risiko for spædbarnet. En målbar plasmakoncentration af lægemidlet anses som proxy for bivirkninger og toksicitet. Fagudvalget er interesseret i data for plasmakoncentrationen i spædbarnet ved fødsel dvs. inden for 24 timer. Fagudvalget finder, at den mindste klinisk relevant forskel er et målbart niveau (dikotom variabel, ja/nej) af lægemidlet i løbet af spædbarnets første levedøgn. Fagudvalget vil ved vurdering af resultaterne også forholde sig til den anvendte analysemetode, idet denne er en forudsætning for analysekvaliteten og herved måleusikkerheden.

Fagudvalget ønsker endvidere placental passage i 3. trimester beskrevet, herunder hvor lang tid efter fødsel lægemidlet kan detekteres i barnets blod (både for intervention og komparatorer). Der findes en kasuistik om død pga. dissemineret BCG i 4,5-måneders alderen efter vaccination med BCG (levende vaccine) i 3-måneders alderen. Denne kasuistik samt detektion af TNF $\alpha$ -hæmmer i barnets blod i op til et år efter fødslen og deraf teoretisk mulighed for nedsat immunforsvar er baggrunden for, at det anbefales, at børn af mødre behandlet med TNF $\alpha$ -hæmmer ikke vaccineres med levende vacciner i første leveår, eller indtil TNF $\alpha$ -hæmmeren ikke længere kan måles i barnets blod.

## 4 Litteratursøgning

### *Databaser for søgningen*

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library). Derudover skal EMA's European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både lægemidlet og komparator. EPAR'en for lægemidlet bedes indsendt til Medicinrådet, så snart denne modtages.

### *Søgetermer*

Der skal laves en separat søgning for hvert af de kliniske spørgsmål. Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret- (fx Medical Subject Headings, MeSH og Supplementary Concept) og fritekstsøgning skal anvendes.

I forbindelse med de omfattende litteratursøgninger (især til de kliniske spørgsmål 2 og 3, som ikke er indsnævret på indikationen) kan ansøger vælge at tillægge søgetermer, som tager højde for studietyper samt publikationstyper.

### Klinisk spørgsmål 1:

<p><b>[certolizumab pegol, Cimzia]</b> Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p>	<p>Blokkene til venstre og højre kombineres med <b>AND</b></p>	<p><b>[psoriasis]</b> Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</p>
<p>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med <b>OR</b></p>		
<p><b>[&lt;generisk navn, handelsnavn på valgte komparator blandt 1. linjelægemidler&gt;]</b> Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p>		

Til besvarelse af det første kliniske spørgsmål bedes ansøger også foretage en søgning for subpopulation ift. tidligere behandlingsvigt. Det er dog ikke nødvendigt at udarbejde et separat prisma-flowdiagram.

### Klinisk spørgsmål 2:

<p><b>[certolizumab pegol, Cimzia]</b> Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p>	<p>Blokkene til venstre og højre kombineres med <b>AND</b></p>	<p><b>[pregnancy]</b> Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</p>
<p>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med <b>OR</b></p>		
<p><b>[adalimumab, Humira]</b> Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p>		
<p><b>[cyclosporin, &lt;handelsnavne&gt;]</b> Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p>		

### Klinisk spørgsmål 3:

<b>[certolizumab pegol, Cimzia]</b> <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. <b>AND</b> kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i>	<i>Blokkene til venstre og højre kombineres med <b>AND</b></i>	<b>[breastfeeding, lactation]</b> <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. <b>AND</b> kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i>
<i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med <b>OR</b></i>		
<b>[adalimumab, Humira]</b> <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. <b>AND</b> kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i>		
<b>[infliximab, &lt;handelsnavne&gt;]</b> <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. <b>AND</b> kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i>		

#### Kriterier for udvælgelse af litteratur

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser jf. de tre kliniske spørgsmål. Der skal således udarbejdes separate prisma-flowdiagrammer for udvælgelse af litteratur i henhold til de tre kliniske spørgsmål. Upublicerede data og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i vurderingsrapporten af den kliniske merværdi.

## 5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i henhold til Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, angives hvis muligt en grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra den forhåndsdefinerede PICO-beskrivelse, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.



Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelige for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 6 Andre overvejelser

Som udgangspunkt pauseres behandling ikke i den daglige klinik, da psoriasis er en kronisk sygdom, og der ofte ses effekttab ved opstart efter en behandlingspause. Men da behandlingen af psoriasis er langvarig, kan der alligevel opstå behov for midlertidig pausering af behandlingen eksempelvis i tilfælde af rejser, kirurgiske indgreb og anden sygdom. Derfor ønsker fagudvalget i deres vurdering at lægge vægt på mulighed for behandlingspauser.

Ligeledes ønsker fagudvalget at se data for vedligeholdelsesdosis, eventuelt serumkoncentrationer og hos velbehandlede patienter mulighed for dosisreduktion eller forlængelse af behandlingsintervaller.

Fagudvalget finder forholdet mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis relevant, idet et inferiørt stof kan fremstå som effektivt ved at give meget høj initialdosis. Fagudvalget ønsker derfor behovet for den højere startdosis belyst med henblik på vurdering af, om der kunne anvendes samme dosis i hele behandlingsforløbet.

Fagudvalget finder det desuden relevant at belyse behandlingsrisikoen for mandlig reproduktion.

Fagudvalget vil derfor gerne have oplyst følgende forhold for certolizumab pegol:



- Mulighed for behandlingspause
- Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse
- Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis.
- Fertilitetsrisiko ved behandling af mænd.

## 7 Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af national klinisk retningslinje for psoriasis. Sekretariatet for nationale kliniske retningslinjer. 2015.
2. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263–71.
3. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):861–7.
4. DDS (Dansk Dermatologisk Selskab). Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunmodulatorisk behandling. 2017.
5. Dermbio (Database for Biologisk Behandling i Dermatologi). Årsrapport 2016. 2016.
6. 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*. 2015;172(1):244–52.
7. RADS (Rådet for Anvendt Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2016.
8. WHO (World Health Organization). Global Report on Psoriasis. 2016.
9. Bangsgaard N, Rørbye C, Skov L. Treating Psoriasis During Pregnancy: Safety and Efficacy of Treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(5):389-98.
10. Bröms G, Haerskjold A, Granath F, Kieler H, Pedersen L, Berglind IA. Effect of Maternal Psoriasis on Pregnancy and Birth Outcomes: A Population-based Cohort Study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2018. [Epub ahead of print].
11. Bobotsis R, Gulliver WP, Monaghan K, Lynde C, Fleming P. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):464-72.
12. Harder E, Andersen AN, Kamper-Jørgensen M, Skov L. No increased risk of fetal death or prolonged time to pregnancy in women with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1747-9.
13. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis. 15 marts 2018. Se anbefaling under hudsygdomme på <http://www.medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-nye-indikationer>
14. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis. 15 marts 2018. Se anbefaling under hudsygdomme på

<http://www.medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-nye-indikationer>

15. EMA (European Medicines Agency). Summary of opinion (post authorisation) Cimzia certolizumab pegol. April 26, 2018.
16. Promedicin Ciclosporin. Pro.medicin.dk, 2018.
17. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi. Guideline vedr. Kroniske inflammatoriske tarmsygdomme: behandling under graviditet og amning. 2018. Se guideline på <https://www.dsgh.dk/guidelines>
18. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology*. 2015;230(1):27-33.
19. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA et al. Translating the science of quality of life into practice: what do Dermatology Life Quality Index scores mean? *Br. J. Dermatol*. 2005;125:659-64.

## 9 Bilag: Fagudvalgets sammensætning

### *Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgænger*

Forvaltningslovens § 4, stk. 2 har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

<i>Navn:</i>	<i>Udpeget af:</i>
<b>Lars Erik Bryld</b> Overlæge, ph.d.	LVS og Region Sjælland
<i>Dermatologi ikke repræsenteret</i>	Region Nordjylland
<b>Lars Iversen</b> Professor	Region Midtjylland
<b>Flemming Andersen</b> Ledende overlæge, klinisk lektor, ph.d.	Region Syddanmark
<b>Lone Skov</b> Professor, overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
<b>Maija Bruun Haastrup</b> Klinisk farmakolog	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<b>Thomas Loof Hedegård</b> Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<b>Eli Glückstadt</b> Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
<b>Andreas H.M. Hansen</b> Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### *Medicinrådets sekretariat*

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Madina Saidj (projekt- og metodeansvarlig), Susanne Thiesen Gren (sundhedsvidenskabelig konsulent), Ilse Linde (koordinator), Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker), Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)