

Protokol for opdatering af Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer for de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil udarbejde behandlingsvejledningen eller opdatere en eksisterende vejledning. Formålet med behandlingsvejledningerne er i de fleste tilfælde at nå frem til en rangering af lægemidler og et klinisk sammenligningsgrundlag, som danner grundlag for den efterfølgende omkostningsanalyse (hvis relevant) og lægemiddelrekommandationen (pba. udbudsprocessen i Amgros).

Behandlingsvejledningen indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, og i protokollen beskrives formål med behandlingsvejledningen, herunder relevante metoder til besvarelse af de(t) kliniske spørgsmål. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, de lægemidler, Medicinrådet vurderer, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i [Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde](#).

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	24. april 2024
Dokumentnummer	191368
Versionsnummer	2.0

©Medicinrådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 25. april 2024



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	3
1. Baggrund	4
2. Introduktion	4
2.1 Moderat til svær plaque psoriasis	4
2.1.1 Patienter med psoriasis og ledgener	5
2.2 Behandling af moderat til svær plaque psoriasis	5
2.3 Lægemidlerne	6
3. Medicinrådets kliniske spørgsmål	11
3.1 Kliniske spørgsmål	11
3.1.1 Klinisk spørgsmål 1	11
3.2 Valg af effektmål	11
3.2.1 Kritiske effektmål	12
3.2.2 Vigtige effektmål	12
3.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler	12
3.3.1 Valg af lægemiddel til patienter med moderat til svær psoriasis og ledgener	12
3.3.2 Sekventiel behandling	13
3.3.3 Patientværdier og præferencer	13
4. Øvrige forhold vedrørende behandlingen	13
4.1 Monitorering af effekt	13
4.2 Kriterier for opstart, skift og seponering	13
5. Klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyser	14
6. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	14
6.1 Strategi for litteratursøgning efter primærstudier	14
6.2 Strategi for litteratursøgning efter systematiske oversigtsartikler	15
6.3 Søgning efter kliniske retningslinjer	15
6.4 Øvrige søgninger eller anden indhentning af viden	15
6.5 Virksomhedsbidrag	15
6.6 Udvalgelse af litteratur	16
7. Kvalitetsvurdering	17
8. Databehandling og analyse	17
9. Referencer	18
10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	19
11. Versionslog	20



Begreber og forkortelser

ACR:	<i>American College of Rheumatology</i>
BSA:	<i>Body Surface Area</i>
CINeMA:	<i>Confidence in Network Meta-Analysis</i>
DDS:	Dansk Dermatologisk Selskab
DLQI:	Dermatologisk livskvalitetsindex (<i>Dermatology Life Quality Index</i>)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
IL:	Interleukin
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MeSH:	<i>Medical Subject Headings</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
MTX	Methotrexat
PASI:	<i>Psoriasis area and severity index</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PRISMA:	<i>Preferred Reporting items for Systematic Reviews and meta-Analyses</i>
PUVA:	PUVA er en kombinationsbehandling med lys (ultraviolet lys type A) samt et lægemiddel (8-Methoxypsoralen).
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse effect</i>)
TNF:	<i>Tumor necrosis factor</i>
UVB:	Ultraviolet lys type B
WHO:	<i>World Health Organization</i>



1. Baggrund

Protokollen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener, fordi Medicinrådet den 31. august 2023 besluttede at opdatere behandlingsvejledningen vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis. Medicinrådet besluttede dette, fordi:

- Der er offentliggjort nye data for flere af de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen, og der er foretaget flere vurderinger af nye lægemidler, med efterfølgende direkte indplacering i behandlingsvejledningen. Det vil være en fordel at foretage en samlet analyse.
- Beskrivelsen ift. sekventiel behandling og behandlingslinjer bør opdateres for at give en bedre vejledning efter forholdene i dansk klinisk praksis.

Væsentligste ændringer ift. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis version 1.0

I version 1.0 indgik to kliniske spørgsmål for hhv. patienter med psoriasis uden ledgener og patienter med psoriasis med ledgener. De kvantitative analyser blev foretaget på hele ITT-populationen og ikke specifikt for patienter med ledgener. Ligeledes var det ikke muligt at finde effektestimater for effektmålet ACR50 (American College of Rheumatology), som skulle belyse lægemidlernes effekt på patienternes ledgener.

Derfor har Medicinrådet i denne opdatering besluttet følgende:

- Der indgår kun ét klinisk spørgsmål, hvor populationen er patienter med moderat til svær psoriasis.
- Effekten af lægemidler for patienter med moderat til svær psoriasis med ledgener vil stadig blive belyst under andre overvejelser. I lægemiddelrekommandationen vil der fremgå to anbefalingstabeller; en for patienter med ledgener og en for patienter uden ledgener.
- Effektmålet ACR50 udgår som effektmål.

2. Introduktion

2.1 Moderat til svær plaque psoriasis

I Danmark får ca. 3-4 % af befolkningen psoriasis i løbet af livet. Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor plaque psoriasis, også kaldet psoriasis vulgaris, er den mest almindelige (ca. 80 %) [1,2].

Der findes ikke et definitivt mål for sværhedsgraden af psoriasis vulgaris. Dog anses sygdommen som moderat til svær, hvis enten *psoriasis area and severity index (PASI)* er over 10, eller det påvirkede overfladeareal (*body surface area, (BSA)*) er over 10, eller



hvis patientens vurdering af livskvalitet, sædvanligvis vurderet ved *dermatology life quality index (DLQI)*, er over 10. Samlet betegnes dette "10-reglen" [3,4]. Omkring 80 % af patienter med psoriasis har mild til moderat psoriasis, og hovedparten af disse patienter vil kunne behandles med topikale lægemidler[5].

I Dansk Dermatologisk Selskab (DDS) klassificeres patienter som kandidater til systemisk terapi, hvis de opfylder mindst et af følgende kriterier:

- legemsoverfladeareal (BSA) /PASI > 10 %,
- sygdom, der involverer specielle områder (fx negle, genitalier og hænder)
- svigt af lokal behandling.

I 2014 blev psoriasis anerkendt af World Health Organisation (WHO) som en alvorlig kronisk sygdom, der ofte er yderst smertefuld og invaliderende. Det skyldes blandt andet den stigmatisering, som ofte er forbundet med sygdommen [6].

Livskvalitetsundersøgelser viser, at mænd og kvinder er ligeligt påvirket af psoriasis, og at psoriasis kan påvirke patienten på linje med diabetes og hjertekarsygdomme [6].

2.1.1 Patienter med psoriasis og ledgener

Ca. 20 % af patienter med psoriasis vil i løbet af deres sygdomsforløb opleve ledgener såsom ømme, røde og opsvulmede led, begrænset bevægelighed og stivhed i leddene [7]. Omfanget kan være meget forskelligt og påvirke ét eller flere led i varierende sværhedsgrad. Hvis der opstår ledgener, vil patienten blive opfordret til at blive udredt for psoriasisgigt. Patienter med psoriasis og ledgener behandles af dermatologer, så længe psoriasis er den primære sygdom. Hvis psoriasisartrit er den dominerende sygdom, behandles patienten af reumatologer.

I dansk klinisk praksis behandles patienter med psoriasis og ledgener med lægemidler, der er godkendt til psoriasis og psoriasisartrit. Der behandles med de doseringer, der er godkendt til psoriasis, se afsnit 2.3.1.

2.2 Behandling af moderat til svær plaque psoriasis

Patienter med moderat til svær psoriasis behandles typisk med lysbehandling og/eller systemisk behandling i form af methotrexat (førstevalg i Danmark), acitretin eller ciclosporin (sidstnævnte anvendes ofte kun som korttidsbehandling pga. risiko for irreversibel nyrepåvirkning ved langtidsbrug). I de Nationale Kliniske Retningslinjer fra 2016 [8] anbefales ved svær psoriasis eller svigt af lokalbehandling at tilbyde lys- eller methotrexat-behandling. Hvis patienterne oplever manglende effekt af disse behandlinger og/eller bivirkninger, kan behandling med 2. generations immunmodulerende behandling (se lægemidlerne i afsnit 2.3) igangsættes efter kriterier defineret i retningslinjer fra Dansk Dermatologisk Selskab (DDS) [9]:

- Voksne patienter (alder > 18 år) diagnosticeret med moderat til svær plaque psoriasis, defineret ved 10-reglen (PASI > 10, DLQI > 10 eller BSA > 10 %).



- Patienter, som ikke responderer på eller har kontraindikationer over for eller er intolerant (uacceptable bivirkninger) over for lokalbehandling og methotrexat.

Alle patienter med psoriasis, som sættes i 2. generations immunmodulerende behandling, skal registreres i Dermbio-databasen.

For ganske få patienter med ustabil, svær psoriasis defineret ved PASI > 10 og manglende forventning om, at sygdommen kan bringes i ro med methotrexat, kan 1. generations biologisk behandling (alle anti-TNF-behandlinger i rækkefølge som angivet af Medicinrådet) startes direkte.

Effekt af biologisk behandling monitoreres efter 12 til 16 ugers behandling og derefter mindst én gang årligt. psoriasis

Jf. Dermbios seneste årsrapport fra 2022 er antallet af patienter med psoriasis, der er i biologisk behandling i Danmark, fortsat stigende. Der var i 2022 ca. 3.150 patienter i behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler [10]. Det forventede antal nye patienter på landsplan er pr. år ca. 300-400 patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Derudover forventes det, at ca. 300 patienter pr. år vil blive skiftet i biologisk behandling, enten som følge af biosimilært skifte eller manglende effekt af et 2. generations immunmodulerende lægemiddel [5].

For patienter med moderat til svær psoriasis har de biologiske præparater medført en betydelig bedring i behandlingsrespons og langt bedre livskvalitet.

2.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 2-1. Til behandling af moderat til svær psoriasis anvendes 2. generations immunmodulerende behandlinger med forskellige virkningsmekanismer:

- TNF-hæmmere
- anti-IL-12/23
- anti-IL-17
- anti-IL-17RA
- anti-IL-23
- PDE4-hæmmer
- TYK2-hæmmer
- Glutathion interaktor – dimethylfumarat.

Dimethylfumarat har EMA-indikation til behandling af moderat til svær plaque psoriasis, men er ikke vurderet i Medicinrådets proces for nye lægemidler, men har været inkluderet i Medicinrådets behandlingsvejledning version 1.0.



I dansk klinisk praksis vil flertallet af patienter med overvejende kutan psoriasis have modtaget methotrexat (MTX) før opstart af biologisk behandling. Behandling med MTX seponeres i forbindelse med opstart af den biologiske behandling, og derfor vil kombinationsbehandling med MTX ikke indgå i behandlingsvejledningen.



Tablet 2-1. Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen

ATC-kode	Lægemiddel* Generisk navn	Virkningsmekanisme	Administration og dosering	Indikation til psoriasisartrit
L04AX07	Dimethylfumarat ¹	Virkningsmekanisme ikke fuldt afklaret	Oral administration. Initialt anbefales lav startdosis med efterfølgende gradvise stigninger som beskrevet i produktresuméet.	Nej
L04AA32	Apremilast	PDE4-hæmmer (Phosphodiesterase 4 hæmmer)	Oral administration. Initielt titreringsforløb som beskrevet i produktresuméet.	Ja
L04AB01	Etanercept	TNF-hæmmer	Subkutan injektion. 25 mg 2 gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen.	Ja
L04AB01	Etanercept	TNF-hæmmer	Subkutan injektion. 25 mg 2 gange ugentligt eller 50 mg 1 gang ugentligt.	Ja
L04AB02	Infliximab	TNF-hæmmer	Intravenøs infusion. 5 mg pr. kg legemsvægt i uge 0, 2 og 6. Herefter hver 8. uge. Hvis behandlingen ikke har effekt på psoriasis efter 14 uger (4 doser), bør den stoppes.	Ja



ATC-kode	Lægemiddel* Generisk navn	Virkningsmekanisme	Administration og dosering	Indikation til psoriasisartrit
L04AB04	Adalimumab	TNF-hæmmer	Injektionsvæske. 80 mg i uge 0, 40 mg i uge 1 og 40 mg hver 2. uge herefter.	Ja
L04AC05	Ustekinumab	Anti-interleukin 12/23 (antistof)	Injektionsvæske. Voksne (< 100 kg). 45 mg i uge 0 og 4. Herefter hver 12. uge. Voksne (> 100 kg). 90 mg i uge 0 og 4. Herefter hver 12. uge. Børn (< 60 kg). 0,75 mg/kg i uge 0 og 4. Herefter hver 12. uge.	Ja
L04AC10	Secukinumab	Anti-interleukin 17 (antistof)	Subkutan injektion. 300 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4. Herefter 300 mg én gang om måneden.	Ja
L04AC13	Ixekizumab	Anti-interleukin 17 (antistof)	Subkutan injektion. 160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Herefter 80 mg hver 12. uge.	Ja
L04AC	Guselkumab	Anti-interleukin (IL)-23	Subkutan injektion. 100 mg i uge 0 og 4. Herefter hver 8. uge.	Ja
L04AC12	Brodalumab	Anti-interleukin-17 receptor A (IL-17RA)	Subkutan injektion. 210 mg i uge 0, 1 og 2. Herefter hver 2. uge.	Nej



ATC-kode	Lægemiddel* Generisk navn	Virkningsmekanisme	Administration og dosering	Indikation til psoriasisartrit
L04AB05	Certolizumab pegol	Antigen-bindende fragment (Fab fragment) af et TNF-alfa antistof	Subkutan injektion. 400 mg i uge 0, 2 og 4. Herefter 200 mg hver 2. uge.	Ja
L04AC17	Tildrakizumab	Anti-interleukin (IL)-23	Subkutan injektion. 100 mg i uge 0 og 4. Herefter hver 12. uge.	Nej
L04AC	Risankizumab	Anti-interleukin (IL)-23	Subkutan injektion. 150 mg i uge 0 og 4. Herefter hver 12. uge.	Ja
L04AC21	Bimekizumab	anti-IL-17	Subkutan injektion. 320 mg i uge 0, 4, 8, 12 og 16. Herefter hver 8. uge.**	Ja
L04AA56	Deucravacitinib	TYK2-hæmmer	6 mg oralt én gang dagligt	Nej

*Hvis der er flere generiske præparater, anføres lægemidlet kun én gang. ¹Virkningsmekanismen for dimethylfumarat er ikke helt klarlagt, men det er et immundæmpende lægemiddel, som menes at virke ved at interagere med glutathion, som indgår i patogenesen af psoriasis.



3. Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.

3.1 Kliniske spørgsmål

3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandling af voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling?

Population

Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling.

Interventioner

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 2-1.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes eller med placebo (som indgår for at muliggøre indirekte sammenligninger af interventionerne).

Effektmål

Se afsnit 3.2.

3.2 Valg af effektmål

Medicinrådet vurderer, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 3-1.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I behandlingsvejledningen inddrager Medicinrådet som udgangspunkt kun MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler, for at belyse størrelsesordenen af effekten, og hvorvidt denne er klinisk relevant. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.



Tabel 3-1. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed (kritisk eller vigtigt), måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
PASI90	Kritisk	Andelen af patienter, der opnår respons	10 %-points forskel
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	Andelen af patienter, der får SAEs	5 %-points forskel
PASI75	Vigtig	Andelen af patienter, der opnår respons	15 %-points forskel
Livskvalitet målt ved DLQI	Vigtig	Andelen af patienter, der opnår 0-1	15 %-points forskel
Behandlingsophør pga. manglende effekt	Vigtig	Ændring fra baseline DLQI-skalaen	5 %-points forskel
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	Vigtig	Andelen af patienter, der ophører med behandling	5 %-points forskel

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

3.2.1 Kritiske effektmål

For en nærmere beskrivelse af de kritiske effektmål henvises til [Medicinrådets protokol vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis – version 1.1](#).

3.2.2 Vigtige effektmål

For en nærmere beskrivelse af de vigtige effektmål henvises til [Medicinrådets protokol vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis – version 1.1](#).

3.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som Medicinrådet vurderer har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

3.3.1 Valg af lægemiddel til patienter med moderat til svær psoriasis og ledgener

Til patienter med psoriasis og ledgener er det nødvendigt at behandle med et lægemiddel, der har god effekt på både patientens hudsymptomer og patientens ledgener. Af denne grund er det kun lægemidler, som har indikation til både psoriasis og psoriasisartrit, der benyttes til patienter med psoriasis og ledgener. Analysen vil dog blive foretaget, så den svarer til patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICO) i klinisk spørgsmål 1, og der vil ikke blive udført en separat gennemgang af resultater.



Konklusioner fra Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til behandling af psoriasisartrit kan blive inddraget. Der vil i lægemiddelrekommandationen blive udarbejdet en særskilt tabel for lægemidler til behandling af patienter med psoriasis og ledgener.

3.3.2 Sekventiel behandling

I [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis – version 1.2](#), blev der foretaget en systematisk litteratursøgning for at belyse evidensen for sekventiel behandling til patienter med moderat til svær psoriasis. Medicinrådet konkluderede, at det var sandsynligt, at sekventiel behandling kan være effektivt for alle overordnede virkningsmekanismer. Medicinrådet forventer ikke, at der er kommet væsentlig evidens, som kan ændre denne konklusion. Derfor vil Medicinrådet ikke opdatere den systematiske litteratursøgning i forbindelse med opdateringen af behandlingsvejledningen. Sekventiel behandling er dog stadig relevant at beskrive i behandlingsvejledningen for at beskrive dansk klinisk praksis retvisende, og den nuværende praksis vil derfor blive beskrevet i behandlingsvejledningen.

3.3.3 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer for behandling i behandlingsvejledningens kliniske rangering. Tilgangen er tilsvarende den linje, der blev lagt i protokollen version 1.1

4. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

4.1 Monitorering af effekt

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

4.2 Kriterier for opstart, skift og seponering

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift og seponering for de udvalgte lægemidler. Dette inkluderer, at fagudvalget skal forholde sig til skift af lægemidler på baggrund af manglende effekt, bivirkninger og/eller økonomisk indikation.



5. Klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyser

Medicinrådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der evt. bliver ligestillede i behandlingsvejledningen (for de lægemidler, som ligestilles i kategorien "anvend" og kategorien "overvej").

På baggrund af sammenligningsgrundlaget udarbejder Medicinrådets sekretariat sammen med fagudvalget en omkostningsanalyse. I omkostningsanalyserne indgår omkostninger til ressourceforbrug, der er forskellige ved de ligestillede lægemidler, hvilket fx kan være monitorering, utensilier og personalets tidsforbrug. Medicinrådet anvender en omkostningsanalyse til at tage stilling til forholdet mellem effekt og omkostninger for det enkelte lægemiddel, når der udarbejdes en lægemiddelrekommandation. Medicinrådet kan vurdere, at et lægemiddel, som er indplaceret i behandlingsvejledningen, ikke skal anbefales i rekommandationen, hvis der ikke er et rimeligt forhold mellem effekt og omkostninger.

Medicinrådet ønsker at vurdere samtlige lægemidler på en tidshorisont på 18-måneders behandling (svarende til ca. 78 uger).

6. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Det er de(t) kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af PICO's, der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

Opdateringen tager udgangspunkt i samme litteratursøgning efter primærstudier som beskrevet i protokollen version 1.1.

6.1 Strategi for litteratursøgning efter primærstudier

Medicinrådet vil søge efter primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf:

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Primærstudier		X	X	



Medicinrådet inkluderer stoffernes generiske navne i søgningen sammen med deres handelsnavne kombineret med termer fra terapiområdet. Hvor der er relevante indekseringstermer (fx Medical Subject Headings, MeSH), inkluderer Medicinrådet disse i søgningen, ligesom Medicinrådet tager højde for alternative stavemåder og forskellige endelser i ord.

For at se, om der er kommet nyere data for de studier/lægemidler, som er inkluderet i den nuværende behandlingsvejledning, version 1.2., søges der udelukkende efter publikationer offentliggjort efter 27. juni 2019.

6.2 Strategi for litteratursøgning efter systematiske oversigtsartikler

Medicinrådet vil *ikke* søge efter systematiske oversigtsartikler, fordi opdateringen begrænses til søgning efter opdaterede data vedrørende primærstudierne, jf. afsnit 6.1.

6.3 Søgning efter kliniske retningslinjer

Medicinrådet forventer ikke, at der foreligger opdaterede kliniske retningslinjer, der vedrører lægemidler til moderat til svær psoriasis, da opdateringen fokuserer på opdaterede data vedrørende primærstudierne, jf. afsnit 6.1. Derfor søger Medicinrådet ikke efter kliniske retningslinjer.

6.4 Øvrige søgninger eller anden indhentning af viden

Patienternes værdier og præferencer

Medicinrådet søger ikke efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for terapiområdet. Medicinrådet vurderer, at evidensen for patientværdier og præferencer inden for dette behandlingsområde er sparsom. Medicinrådet inddrager i stedet viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.

Øvrige forhold

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet, jf. kapitel 4.

6.5 Virksomhedsbidrag

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data, jf. [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#). Medicinrådet vil inddrage disse data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og hvis data kan styrke evidensgrundlaget markant.



6.6 Udvalgelse af litteratur

Medicinerådet vil screene artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål og effektmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r), jf. nedenstående:

	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
<i>Klinisk spørgsmål 1: Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandling af voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling?</i>		
Population	Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling	Børn og unge under 18 år med moderat til svær plaque psoriasis Studier udelukkende med asiatiske populationer
Intervention	Se Tabel 2-1.	Øvrige interventioner
Komparator	Intervention som angivet i Tabel 2-1 eller placebo som grundlag for indirekte sammenligning mellem interventionerne	Øvrige komparatorer
Effektmål (outcomes)	Se Tabel 3-1.	Øvrige effektmål
Studiedesign	Randomised Controlled Trial (RCT)-studier Abstract med opfølgning på RCT-studierne	Oversigtsartikler med systematisk udførte metaanalyser Kliniske retningslinjer Observationelle studier Sundhedsøkonomiske analyser Ikke-systematiske (narrative) reviews Editorials og letters mv. Single-arm-studier
Øvrige afgrænsninger (fx sprog og dato)	Publikationerne offentliggjort efter 27. juni 2019	

To personer vil, uafhængigt af hinanden, ud fra titel- og abstract screene de primærartikler, som fremkommer ved søgningen. Uenighed om inklusion vil blive afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl vil artiklen blive læst i sin helhed. To personer vil uafhængigt af hinanden gennemlæse de udvalgte primærartikler i deres fulde længde og



vurdere, hvorvidt de skal inkluderes. Er der uoverensstemmelser, vil disse blive drøftet med en tredje part.

Medicinerådet vil redegøre for udvælgelsen af litteratur i PRISMA-flowdiagrammer.

7. Kvalitetsvurdering

Primærstudier

Medicinerådet foretager en kvalitetsvurdering, hvis der inkluderes nye randomiserede studier, hvor estimerne indgår til at besvare de kliniske spørgsmål, jf. afsnit 3. To personer vil udarbejde en vurdering af risk of bias for nye inkluderede studier ved hjælp af [Cochrane Risk of bias tool 2.0](#). Herefter laves en endelig vurdering af risk of bias ved konsensus. Der foretages ikke en ny kvalitetsvurdering af de RCT-studier, som er inkluderet i Medicinerådets behandlingsvejledning version 1.2.

Medicinerådet vil anvende Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) ([GRADE](#)) til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført nye parvise metaanalyser, og Confidence in Network Meta-Analysis ([CINeMA](#)) til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført nye netværksmetaanalyser.

8. Databehandling og analyse

Two personer vil uafhængigt af hinanden ekstrahere data fra eventuelle nye studier. Er der uoverensstemmelser, vil disse blive drøftet.

Medicinerådet vil – hvor det er hensigtsmæssigt – udarbejde nye netværksmetaanalyser ud fra de opdaterede langtidsdata. Metoden er beskrevet mere detaljeret i Medicinerådets metodehåndbog vedr. behandlingsvejledninger.



9. 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. *British Journal of Dermatology*. 2005;152(5):861–7.
4. DDS (Dansk Dermatologisk Selskab). Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling. 2017.
5. Papp KA, Gniadecki R, Beecker J, Dutz J, Gooderham MJ, Hong C-H, et al. Psoriasis Prevalence and Severity by Expert Elicitation. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(3):1053–64.
6. WHO (World Health Organization). Global Report on Psoriasis. 2016;36.
7. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251-265.e19.
8. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for psoriasis. 2016.
9. Dansk Dermatologisk Selskab. Guideline 2. generations immunomodulatorisk behandling. 2021.
10. DERMBIO. Dermbio Årsrapport 2022. 2022.
11. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for 2 . generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2016;



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

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

Medicinrådets fagudvalg vedr. psoriasis og psoriasis med ledgener	
Formand	Indstillet af
Diljit Kaur Knudsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Dermatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
<i>Udpegning i gang</i>	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Mathias Tiedemann Svendsen (næstformand) <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Udpegning i gang</i>	Region Sjælland
Lone Skov <i>Professor, overlæge</i>	Region Hovedstaden
Lotte Aggergaard <i>Cand.pharm., farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Maija Bruun Haastrup <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Eli Glückstadt <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Andreas H. M. Jensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
2.0	24. april 2024	Simplificering til ét klinisk spørgsmål vedr. patienter med moderat til svær psoriasis ACR50 indgår ikke længere som effektmål.
1.1	20. august 2019	Rettelse vedrørende ordlyden i forhold til dosering af tildrakizumab i tabel 1. Tilføjelse af ATC-kode for dimethylfumarat i tabel 1. Rettelse af henvisning til tabel 2 på side 9.
1.0	1. juli 2019	Godkendt af Medicinrådet.