

# Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

## Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

## Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	1. juli 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. august 2019
Dokumentnummer	49930
Versionsnummer	1.1

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 20. august 2019

## Indhold

1	Forkortelser.....	3
2	Formål.....	4
3	Baggrund.....	4
3.1	Moderat til svær plaque psoriasis .....	4
3.2	Behandling af moderat til svær plaque psoriasis .....	4
3.3	Lægemidlerne .....	6
4	Kliniske spørgsmål .....	7
4.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	7
4.2	Klinisk spørgsmål 2.....	8
4.3	Valg af effektmål.....	9
5	Andre overvejelser .....	11
6	Øvrige forhold .....	11
7	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....	12
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	12
7.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier.....	12
7.3	Udvælgelse af litteratur .....	13
8	Kvalitetsvurdering .....	13
9	Databehandling og analyse .....	13
10	Referencer.....	15
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	16
12	Versionslog.....	17

## 1 Forkortelser

ACR:	<i>American College of Rheumatology</i>
CI:	Konfidensinterval
DDS:	Dansk Dermatologisk Selskab
DLQI:	Dermatologisk livskvalitetsindex ( <i>Dermatology Life Quality Index</i> )
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IL:	Interleukin
OR:	<i>Odds ratio</i>
PASI:	<i>Psoriasis area and severity index</i>
PGA:	<i>Physician's Global Assessment</i>
PUVA:	PUVA er en kombinationsbehandling med lys (ultraviolet lys type A) samt et lægemiddel (8-methoxypsoralen).
RR:	Relativ risiko
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>

## 2 Formål

Medicinrådet betragter lægemidlet adalimumab som 1. linjebehandling til alle patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Dette skyldes lægemidlets veldokumenterede og gode effekt hos en stor del af patienter med moderat til svær plaque psoriasis sammenholdt med en begrænset bivirkningsprofil og lave omkostninger. Denne regionale behandlingsvejledning vil derfor kun omhandle patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling i efterfølgende linjer.

Medicinrådet ønsker i denne behandlingsvejledning at redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed samt angive retningslinjer for anvendelse af eksisterende og nye lægemidler på terapiområdet. Herunder redegøre for om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, og om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles. Medicinrådet begrundede sin indstilling til en gennemgang af området, som følger:

- Terapiområdet udgør en væsentlig udgiftspost.
- Flere nye lægemidler har modtaget markedsføringsgodkendelse og er blevet anbefalet af Medicinrådet.

## 3 Baggrund

### 3.1 Moderat til svær plaque psoriasis

I Danmark, som i det meste af den vestlige verden, 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.

I 2014 blev psoriasis anerkendt af World Health Organisation (WHO) som en alvorlig kronisk sygdom, der ofte er yderst smertefuld og invaliderende. Dette skyldes blandt andet den stigmatisering, som ofte er forbundet med sygdommen [5]. Livskvalitetsundersøgelser viser, at mænd og kvinder er ligeligt påvirket af psoriasis, og at psoriasis kan påvirke patienten på linje med diabetes og hjertekarsygdomme [5].

### 3.2 Behandling af moderat til svær plaque psoriasis

Patienter med moderat til svær psoriasis behandles typisk med lokalbehandling, lysbehandling 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). Flere patienter end tidligere starter systemisk behandling, men studier viser fortsat, at patienterne ikke altid får tilbudt systemisk behandling, samt at de ofte ikke er tilfredse med deres behandling [6,7]. I de Nationale Kliniske Retningslinjer fra 2016 [8] anbefales ved svær psoriasis eller svigt af lokalbehandling at tilbyde lys- eller methotrexatbehandling og ved svigt af lysbehandling at tilbyde methotrexatbehandling. Hvis

patienterne oplever svigt af disse behandlinger eller ikke tåler dem, er der indikation for 2. generations immunmodulerende behandling efter nedennævnte kriterier.

2. generations immunmodulerende behandling igangsættes efter kriterier defineret i retningslinjer fra Dansk Dermatologisk Selskab (DDS) [9]. Kriterierne er: 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 hvis der er kontraindikationer for methotrexat, bør man, før biologisk behandling påbegyndes, overveje, om patienten kan være kandidat til ultraviolet lys type B (UVB)/PUVA<sup>1</sup>-behandling eller acitretinbehandling [9].

Til behandling af moderat til svær psoriasis anvendes 2. generations immunmodulerende behandlinger med forskellige virkningsmekanismer: fire TNF-hæmmere (infliximab, certolizumab pegol, etanercept og adalimumab), et IL-12/23 (ustekinumab), to anti-IL-17 (secukinumab og ixekizumab), et anti-IL-17RA (brodalumab), to anti-IL-23 (guselkumab og tildrakizumab) og en PDE4-inhibitor (apremilast). Medicinrådet forventer desuden at vurdere den kliniske merværdi af risankizumab (anti-IL-23) i løbet af 2019. Derudover er dimethylfumarat godkendt af EMA til behandling af moderat til svær plaque psoriasis men ikke vurderet af Medicinrådet, da det markedsførende firma ikke har ansøgt Medicinrådet. Dimethylfumarat er et immundæmpende lægemiddel, som menes at virke ved at interagere med glutathion, som indgår i patogenesen af psoriasis. Da dimethylfumarat ikke er vurderet af Medicinrådet, kan lægemidlet ikke umiddelbart blive indplaceret i en kommende lægemiddelrekommandation. Dog ønsker fagudvalget at inkludere dimethylfumarat i behandlingsvejledningen, da lægemidlet er indiceret til moderat til svær plaque psoriasis og indgår i Dansk Dermatologisk Selskabs retningslinjer vedr. 2. generations immunmodulerende behandling.

Af ovenstående lægemidler er infliximab, certolizumab pegol, etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab og apremilast desuden godkendt til patienter med psoriasisartrit og kan dermed anvendes til patienter, der har psoriasis med ledgener. 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. Patienter med psoriasis og ledgener behandles med lægemidler, der er godkendt til psoriasis og psoriasisartrit i de doser, der er godkendt til psoriasis.

Det gælder for de ovenstående behandlinger til psoriasis (med og uden ledgener) at ingen af fase 3 afprøvninger med vurdering af effekt på psoriasis er udført i kombination med methotrexat. Desuden vil de fleste patienter før start have været gennem methotrexat behandling med manglende effekt eller svære bivirkninger. For hovedparten af patienter med psoriasis seponeres behandling med methotrexat i forbindelse med opstart af den biologiske behandling. Kombinationsbehandling med methotrexat vil derfor ikke blive vurderet.

Patienterne vurderes før opstart af behandling, efter 12 til 16 ugers behandling og derefter mindst én gang årligt. Der er i DDS' retningslinjer opstillet kriterier for den forventede effekt på PASI, og hvornår behandlingsskift er nødvendigt [9]. Disse er dog baseret på behandling i klinikken og kan ikke sammenlignes med resultater fra kliniske afprøvninger. Alle patienter med psoriasis, som sættes i 2. generations immunmodulerende behandling, skal registreres i DermBio-databasen.

Bedømt på DermBios seneste årsrapport fra 2018 er antallet af patienter, der er i biologisk behandling i Danmark, fortsat stigende. Der har i 2018 været knap 2500 aktive patienter, som har modtaget behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler [10]. Det forventede antal nye patienter på landsplan er pr. år ca. 150-200 patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Derudover

---

<sup>1</sup> PUVA er en kombinationsbehandling med lys (UVA) samt et lægemiddel (8-methoxypsoralen).

forventes det, at ca. 200 patienter pr. år oplever svigt på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel [5].

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

### 3.3 Lægemidlerne

I tabel 1 ses de lægemidler, der er godkendt af EMA.

**Tabel 1. Oversigt over lægemidler, der er godkendt til psoriasis**

ATC-kode	Indholdsstof	Virkningsmekanisme	Godkendt dosering til psoriasis*	Godkendt til psoriasisartrit
L04AX07	Dimethylfumarat	Virkningsmekanisme ikke fuldt afklaret	Oral administration. Initialt anbefales lav startdosis med efterfølgende gradvise stigninger: 1. uge: 30 mg én gang dgl. om aftenen. 2. uge: 30 mg to gange dgl. 3. uge: 30 mg tre gange dgl. 4. uge: 120 mg om aftenen. 5. uge: 120 mg to gange dgl. 6. uge: 120 mg tre gange dgl. 7. uge: 120 mg morgen, 120 mg middag og 240 mg aften. 8. uge: 240 mg morgen, 120 mg middag og 240 mg aften Fra 9. uge: 240 mg tre gange dgl. Den maksimalt tilladte daglige dosis er 720 mg.	Nej
L04AA32	Apremilast	PDE4-hæmmer (Phosphodiesterase 4-hæmmer)	Oral administration. Initialt titreringsforløb: Dag 1: 10 mg; dag 2: 10 mg morgen og 10 mg aften; dag 3: 10 mg morgen og 20 mg aften; dag 4: 20 mg morgen og 20 mg aften; dag 5: 20 mg morgen og 30 mg aften. Herefter daglig dosis á 30 mg morgen og 30 mg aften.	Ja
L04AB01	Etanercept	TNF-hæmmer	Subkutan injektion. 25 mg 2 gange om ugen eller 50 mg 1 gang om ugen. Evt. kan behandling med 50 mg 2 gange ugentligt i de første 12 uger overvejes, om nødvendigt efterfulgt af 25 mg 2 gange ugentligt eller 50 mg 1 gang ugentligt.	Ja
L04AB01	Etanercept	TNF-hæmmer	Subkutan injektion. 25 mg 2 gange ugentligt eller 50 mg 1 gang ugentligt. Evt. kan behandling med 50 mg 2 gange ugentligt i de første 12 uger overvejes, om nødvendigt efterfulgt af 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, og hver 8. uge herefter. Hvis behandlingen ingen effekt har på psoriasis efter 14 uger (4 doser), bør den stoppes.	Ja
L04AB04	Adalimumab	TNF-hæmmer	Injektionsvæske. 80 mg i uge 0, 40 mg i uge 1 og 40 mg hver 2. uge herefter. Ved manglende effekt kan nogle patienter have gavn af øget doseringshyppighed til 40 mg hver uge eller 80 mg hver 2. uge.	Ja
L04AC05	Ustekinumab	Anti-interleukin 12/23 (antistof)	Injektionsvæske. <b>Voksne (&lt; 100 kg).</b> 45 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter.	Ja

			<b>Voksne (&gt; 100 kg).</b> 90 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. <b>Børn (&lt; 60 kg).</b> 0,75 mg/kg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Ved manglende effekt efter 28 uger bør behandlingen stoppes.	
L04AC10	Secukinumab	Anti-interleukin 17 (antistof)	Subkutan injektion med 300 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4. Herefter 300 mg 1 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, 4 og herefter hver 8. uge.	Nej
L04AC12	Brodalumab	Anti-interleukin-17 receptor A (IL-17RA)	Subkutan injektion 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge.	Nej
L04AB05	Certolizumab pegol	Antigen-bindende fragment (Fab fragment) af et TNF-alfa antistof	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.	Ja
L04AC17	Tildrakizumab	Anti-interleukin (IL)-23	Subkutan injektion 100 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Hos patienter med visse karakteristika (eksempelvis relateret til sygdomsgrad eller legemsvægt $\geq 90$ kg) kan 200 mg eventuelt give større effekt.	Nej
L04AC	Risankizumab	Anti-interleukin (IL)-23	Subkutan injektion 150 mg i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge**.	Nej

\*Jf. lægemidlernes produktresuméer. \*\*Jf. ansøgers foreløbige ansøgning.

## 4 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes).

### 4.1 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 og ikke har ledgener?*

#### *Population*

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



### *Interventioner*

Dimethylfumarat  
Apremilast  
Etanercept  
Infliximab  
Ustekinumab  
Secukinumab  
Ixekizumab  
Guselkumab  
Brodalumab  
Certolizumab pegol  
Tildrakizumab  
Risankizumab

### *Komparatorer*

Interventionerne som angivet ovenfor samt placebo, som medtages som grundlag for indirekte sammenligning mellem interventionerne.

### *Effektmål*

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, herunder deres vigtighed, kategori og mindste klinisk relevante forskel. Begrundelsen er uddybet i afsnit 4.3.

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

## 4.2 Klinisk spørgsmål 2

*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 og har ledgener?*

### *Population*

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

### *Interventioner*

Apremilast  
Etanercept  
Infliximab

Ustekinumab  
 Secukinumab  
 Ixekizumab  
 Certolizumab pegol

### Komparatorer

Interventionerne som angivet ovenfor samt placebo, som medtages som grundlag for indirekte sammenligning mellem interventionerne.

### Effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, herunder deres vigtighed, kategori og mindste klinisk relevante forskel. Begrundelsen er uddybet i afsnit 4.3.

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

## 4.3 Valg af effektmål

Tabel 2: **Liste over effektmål.** For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer samt bivirkninger)

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskel	Justerede mindste klinisk relevante forskelle	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
PASI90	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	10 %-point forskel i andelen af patienter, der opnår respons	5 %-point	Klinisk faglig vurdering
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 %-point forskel i andelen af patienter der får SAE's	2,5 %-point	Klinisk faglig vurdering
PASI75	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	15 %-point forskel i andelen af patienter, der opnår respons	7,5 %-point	Klinisk faglig vurdering
Livskvalitet målt ved DLQI	Vigtig	Livskvalitet	15 %-point forskel i andelen af patienter, der opnår 0-1	7,5 %-point	Klinisk faglig vurdering
			Ændring på 4 point på DLQI-skalaen	2 point på DLQI-skalaen	Reference [12]
Behandlingsophør pga. manglende effekt	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 %-point forskel i andelen af patienter der ophører med behandling	2,5 %-point	Klinisk faglig vurdering
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 %-point forskel i andelen af patienter der ophører med behandling	2,5 %-point	Klinisk faglig vurdering

ACR50**	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	15 %-point forskel i andelen af patienter der opnår respons	7,5 %-point	Klinisk faglig vurdering
---------	--------	-------------------------------------	---	-------------	--------------------------

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid for at muliggøre en vurdering af langtidseffekten og vedligeholdelsen af den kliniske effekt samt bivirkninger. De mindste klinisk relevante forskelle er dog fastsat med en forventning om, at der for hovedparten af lægemidlerne kun vil være placebokontrollerede data frem til uge 12-16.

\*\* Kun aktuelt for klinisk spørgsmål 2.

### Kritiske effektmål

#### PASI90

PASI90 reflekterer reduktion i PASI-værdi med 90 %. 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. Det ideelle langsigtede behandlingsmål for patienter med hudpsoriasis er en fuldstændig eller næsten fuldstændig afglatning af huden, og fagudvalget ønsker derfor at se data på PASI90 og tillægger effektmålet kritisk vigtighed. I kliniske studier af lægemidler, der er anbefalet af Medicinrådet (brodalumab, certolizumab pegol, guselkumab og tildrakizumab), opnår ca. 35-70 % af patienterne PASI90 ved uge 12-16. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en absolut forskel i opnået respons (opnået PASI90) mellem interventions- og komparatorgruppe på 10 % er klinisk relevant.

#### Alvorlige uønskede hændelser

Alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events, SAE*) indbefatter enhver alvorlig hændelse eller bivirkning opstået i de kliniske studier ved behandling med lægemidlet. I kliniske studier af lægemidler, der er anbefalet af Medicinrådet (brodalumab, certolizumab pegol, guselkumab og tildrakizumab), får ca. 1-2 % af patienterne alvorlige uønskede hændelser ved uge 12-16. 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.

### Vigtige effektmål

#### PASI75

PASI75 reflekterer reduktion i PASI-værdi med 75 %. Længst mulig opfølgningstid med komparator er valgt som tidsenhed for at afspejle langtidseffekten og vedligeholdelsen af den kliniske effekt. I kliniske studier af lægemidler, der er anbefalet af Medicinrådet, opnår ca. 60-85 % af patienterne PASI75 ved uge 12-16. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den mindste klinisk relevante forskel er en absolut forskel i opnået respons (opnået PASI75) mellem interventions- og komparatorgruppe på 15 %.

#### DLQI

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 [12]. En DLQI-score på 0 eller 1, hvilket svarer til, at patienten ikke oplever påvirkning af livskvaliteten [13], anses imidlertid af fagudvalget som det ultimative behandlingsmål.

Eftersom DLQI dog ikke er et psoriasis-specifikt måleinstrument og dermed 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.

### **Behandlingsophør grundet uønskede hændelser**

Effektmålet reflekterer hvor mange patienter, som afbryder behandlingen i de kliniske studier pga. uønskede hændelser. Det er fagudvalgets vurdering, at uønskede hændelser, der fører til ophør af behandlingen, er et brugbart surrogatmål for bivirkninger ved langtidsbehandling. I kliniske studier af lægemidler, der er anbefalede af Medicinrådet, stopper mindre end 2 % af patienterne med behandling pga. uønskede hændelser ved uge 12-16. Fagudvalget finder på denne baggrund, at en absolut forskel på 5 % er klinisk relevant.

### **Behandlingsophør grundet manglende effekt**

Effektmålet reflekterer, hvor mange patienter som afbryder behandlingen i de kliniske studier pga. manglende effekt. Fagudvalget mener, dette er et vigtigt effektmål, da forskelle i manglende effekt af lægemidler med potentielle bivirkninger skal afdækkes, så patienterne ikke behandles unødigt med et lægemiddel, der ikke virker. I kliniske studier af lægemidler, der er anbefalet af Medicinrådet, stopper mindre end 1 % af patienterne med behandling pga. manglende effekt ved uge 12-16. Fagudvalget finder på denne baggrund, at en absolut forskel på 5 % er klinisk relevant.

### **American College of Rheumatology 50 % respons (ACR50)**

ACR50 er defineret som en 50 % forbedring i både ømme og hævede led, samt 50 % forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering, patientens vurdering af smerter, lægens overordnede vurdering, HAQ-DI score og C-Reaktivt Protein (CRP). Fagudvalget vurderer, at en 50 % forbedring er et patientrelevant effektmål og betragtes her som tilstrækkeligt for at definere respons. En absolut værdi for den mindste klinisk relevante forskel for ACR50 er defineret som en forskel i opnået respons mellem interventions- og komparatorgruppe på 15 procentpoint.

## **5 Andre overvejelser**

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Herunder om der er forskel i præferencer for behandlingskrævende bivirkninger, administrationsformer, hvor ofte og hvordan der monitoreres. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra patienter i fagudvalget og fra den søgte litteratur til besvarelse af de kliniske spørgsmål. Der vil således ikke blive udarbejdet en separat litteratursøgning på dette område.

## **6 Øvrige forhold**

Fagudvalget udarbejder anbefalinger for opstart, skift, dosisreduktion og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den fundne litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

I forbindelse med indstillingen tilkendegav Medicinrådet, at fagudvalget bedes belyse evidensen for at behandle sekventielt med samme virkningsmekanisme. Sekventiel behandling med samme virkningsmekanisme vil sige, at der efter behandlingssvigt med et lægemiddel genbehandles med et andet lægemiddel, som har samme virkningsmekanisme som det første. Med virkningsmekanisme menes lægemidlets overordnede måde at virke på, og på psoriasisområdet behandles med følgende virkningsmekanismer: tumor nekrose faktor (TNF)-hæmmere, interleukin 17 (IL17)-hæmmere, interleukin 12/23 (IL12/23)-hæmmere, interleukin 23 (IL23)-hæmmere, phosphodiesterase 4 (PDE4)-hæmmere og dimethylfumarat (virkningsmekanisme ikke fuldt afklaret). Fagudvalget blev bedt om at vurdere:

- Hvilke lægemidler/grupper af lægemidler er der evidens for at behandle sekventielt med? Herunder behandling af:
  - Patienter med primært svigt (patienter, der aldrig har haft effekt af lægemidlet).
  - Patienter med sekundært svigt (patienter, der har haft effekt af lægemidlet, men hvor effekten er tabt).
  - Patienter somophører behandling grundet bivirkninger

Der vil blive søgt systematisk efter litteratur, der kan belyse evidensen for sekventiel behandling med samme virkningsmekanisme.

## 7 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde.

### 7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Fagudvalget forventer, at der ikke foreligger opdaterede kliniske retningslinjer, og der vil derfor ikke indgå en søgning efter kliniske retningslinjer.

### 7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	
Primærartikler		X	X	X

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser. Søgning efter patientpræferencer og -værdier udføres ved anvendelse af et valideret søgefilter.

### 7.3 Udvælgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser drøftes med en tredje part.

## 8 Kvalitetsvurdering

To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidenskvalitet vurderes vha. GRADE.

## 9 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol (PP)) samt anvendt statistisk metode. Resultater for ITT-populationen skal, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis de ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

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

For dikotome effektmål (dvs. effektmål som kun har to mulige udfald, f.eks. enten ”ja” eller ”nej”) vil alle statistiske analyser foregå på den relative skala (Relativ risiko eller hazard ratio).

Eventuelle omregninger til absolutte forskelle vil blive baseret på den estimerede relative forskel anvendt på et antaget niveau på hændelsesraten for et af de relevante behandlingsalternativer, som er defineret af fagudvalget. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med det valgte relevante behandlingsalternativ.

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, skal der foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For alle kliniske spørgsmål vil der blive foretaget netværksmetaanalyser, hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk med mindst fire alternativer (inklusive en eventuel fælles komparator). Hvis det vurderes, at netværksmetaanalyser ikke vil være metodisk forsvarlige at gennemføre, vil den tilgængelige evidens blive opsummeret ved hjælp af parvise metaanalyser og indirekte justerede analyser (Buchers metoder), i det omfang det vurderes forsvarligt fra et metodisk ståsted.

Netværksmetaanalyser vil blive baseret på den arm-baserede netværksmetaanalysemetode som beskrevet i Salanti [13]. Alle netværksmetaanalyser gennemføres i WinBUGS version 1.4.3 (Imperial College and MRC, UK). De statistiske analyser baseres på binomial likelihoods for dikotome effektmål. Der vil for hver enkelt analyse blive foretaget en vurdering af, om de inkluderede studier er tilstrækkelig ens til at forsvare brug af en fixed effects model; hvis dette ikke er tilfældet, vil analyserne blive baseret på random effects modeller. For hvert effektmål rangeres de relevante alternativer i henhold til sandsynligheden for at give det bedste resultat for hvert effektmål. Disse rangeringer er baseret på arealet under den kumulative

rangeringskurve. De fremkomne rangeringer skal tolkes med varsomhed under hensyntagen til estimerer på effekt og vurderingen af evidensens kvalitet.

For kontinuerlige effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser for den foretrukne skala i de inkluderede studier.

Data fra observationelle studier vil ikke blive kombineret med data fra randomiserede og ikke-randomiserede studier i metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser).

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 10 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* (London, England). 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 immunomodulatorisk behandling. 2017.
5. WHO (World Health Organization). Global Report on Psoriasis. 2016;36.
6. Rasmussen MK, Enger M, Dahlborn AK, Juvik S, Fagerhed L, Dodge R, et al. The importance of achieving clear or almost clear skin for patients: Results from the nordic countries of the global "clear about psoriasis" patient survey. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(2):158–63.
7. Tveit KS, Duvetorp A, Østergaard M, Skov L, Danielsen K, Iversen L, et al. Treatment use and satisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORdic PATient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP). *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019;33(2):340–54.
8. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for psoriasis. 2016.
9. DDS. Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling. 2019.
10. Dermbio (Database for Biologisk Behandling i Dermatologi). Dermbio Årsrapport 2017. 2017.
11. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for 2 . generations immunomodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2016;
12. Basra MKA, 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.
13. Salanti G, Higgins JP, Ades A, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res*. 2008;17(3):279–301.



## 11 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Diljit Kaur Knudsen Speciallæge	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Trine Høgsberg Afdelingslæge	Region Midtjylland
<i>Dermatologi ikke repræsenteret</i>	Region Nordjylland
Sumangali Chandra Prasad Speciallæge	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Sjælland
Lone Skov Klinisk professor, overlæge	Region Hovedstaden
Thomas Loof Hedegård Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Maija Bruun Hastrup Klinisk farmakolog	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Eli Glückstadt Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Andreas H.M. Jensen 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>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jeppe Schultz Christensen (projekt- og metodeansvarlig) Mette Hollensted (projektdeltager) Susanne Thiesen Gren (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgskordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Diana Odrobináková (biostatistiker) Bettina Fabricius Skov Christensen (informationsspecialist) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

## 12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	1. juli 2019	Godkendt af Medicinrådet.
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.