

Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til psoriasisartrit

*Anbefalinger og det kliniske
sammenligningsgrundlag*

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet udarbejder blandt andet fælles regionale behandlingsvejledninger, som giver en sundhedsfaglig vurdering af de lægemidler, der er sammenlignet inden for et sygdomsområde. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- Rådet indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- Sekretariatet er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- Fagudvalgene består blandt andet af læger, farmakologer og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, som allerede er i behandling
- hvilke kriterier der er for stop af behandling
- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. lige gode til den relevante patientgruppe.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning omfatter følgende dokumenter: Evidensgennemgang, opsummering, lægemiddelrekommandation og eventuelt en omkostningsanalyse.

I *Medicinrådets opsummering* (dette dokument) præsenteres hovedresultatet af den senest opdaterede evidensgennemgang. Desuden indgår det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.

I *Medicinrådets evidensgennemgang* er datagrundlaget og analyserne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der er godkendt af Rådet tidligere. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet stilling til,



om der er klinisk betydelige forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

For yderligere information se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	18. september 2024
-------------------------	--------------------

Dokumentnummer	202272
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.1
-----------------------	-----

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 7. oktober 2024



Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang

Vedrørende biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til psoriasisartrit

Medicinrådet har udarbejdet denne opsummering på baggrund af evidensgennemgangen vedrørende biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til psoriasisartrit version 1.0, som er tilgængelig på Medicinrådets hjemmeside: [Psoriasisartrit \(PsA\) \(medicinraadet.dk\)](https://www.medicinraadet.dk/psoriasisartrit). Opsummeringen blevet opdateret på baggrund af et notat vedrørende godkendelse af ligestilling af infliximab s.c. med infliximab i.v ([Psoriasisartrit \(PsA\) \(medicinraadet.dk\)](https://www.medicinraadet.dk/psoriasisartrit)). I nedenstående dækker infliximab derfor over både infliximab s.c. og infliximab i.v.

Psoriasisartrit (PsA) er en kronisk inflammatorisk ledsygdom, der ofte, men ikke nødvendigvis, optræder sammen med den kroniske hudsygdom psoriasis (PsO) [1]. Der findes ingen behandling, som kan kurere PsA. Den nuværende behandling er i stedet målrettet patienternes smerter og symptomer. Behandlingen sigter mod remission, hvor symptomer og inflammation er under kontrol, alternativt at patienterne opnår så lav sygdomsaktivitet som muligt [2].

I Danmark er der ca. 3.500 patienter med PsA i biologisk behandling med antistoffer eller targeteret syntetisk behandling med små molekyler (b/tsDMARDs). Medicinrådet vurderer, at der om året er ca. 350 nye patienter, der opstartes i behandling med b/tsDMARDs, og ca. 400 patienter, der skifter behandling fra et b/tsDMARD til et andet.

Metode

Medicinrådet har vurderet, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne for hhv. b/tsDMARD-behandlingsnaive voksne patienter med og uden moderat til svær PsO og b/tsDMARD-behandlingserfarne voksne patienter med og uden moderat til svær PsO. Der indgår fire kliniske spørgsmål:

Klinisk spørgsmål 1: *Er der klinisk betydende forskelle mellem de angivne b/tsDMARDs til voksne patienter med psoriasisartrit uden moderat til svær psoriasis, der ikke tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs?*

Klinisk spørgsmål 2: *Er der klinisk betydende forskelle mellem de angivne b/tsDMARDs til voksne patienter med psoriasisartrit uden moderat til svær psoriasis, som skal skifte behandling fra et b/tsDMARDs?*

Klinisk spørgsmål 3: *Er der klinisk betydende forskelle mellem de angivne b/tsDMARDs til voksne patienter med psoriasisartrit med moderat til svær psoriasis, der ikke tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs?*



Klinisk spørgsmål 4: *Er der klinisk betydende forskelle mellem de angivne b/tsDMARDs til voksne patienter med psoriasisartrit med moderat til svær psoriasis, som skal skifte behandling fra et b/tsDMARDs?*

Evidensens kvalitet er vurderet delvist ved anvendelse af en systematisk litteraturgennemgang. Netværksmetaanalyser og kvalitative sammenligninger er anvendt til vurdering af lægemidlernes effekt og sikkerhed. I enkelte tilfælde er resultaterne fra de primære artikler inddraget for at kvalificere sammenligningen af interventionerne.

For alle kliniske spørgsmål har det kritiske effektmål ACR50 og bivirkninger vægtet højest i sammenligningen mellem lægemidlerne. De vigtige effektmål Minimal Disease Activity (MDA), Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA), Sharp-van der Heijde Score modified for PsA (SvdH) og PASI90 (for spørgsmål 3 og 4) har understøttet vurderingen.

Datausikkerhed

Datamængden for b/tsDMARDs-erfarne og patienter med PsA med moderat til svær PsO er begrænset. Den kliniske rækkefølge for b/tsDMARDs-erfarne uden moderat til svær PsO (spørgsmål 2) og patienter med moderat til svær PsO (spørgsmål 3 og 4) inddrager derfor rækkefølgen fra b/tsDMARDs-naive +/- PsO i vurderingen, og resultatet skal tolkes med forbehold for dette.

Usikkerheder ved de enkelte studier og ved netværksmetaanalyserne er taget i betragtning i overvejelserne vedrørende den kliniske rækkefølge af lægemidlerne.

Anbefalingskategorier

Medicinerådet har inddelt lægemidlerne i fire kategorier: "Anvend", "Overvej", "Anvend ikke rutinemæssigt" og "Anvend ikke".

- Medicinerådet vurderer, at lægemidler angivet under "Anvend" betragtes som klinisk ligestillede, og de er dermed mulige førstevalgspræparater.
- Lægemidler angivet under "Overvej" er ikke at betragte som klinisk ligestillede med de lægemidler, som er angivet under "Anvend". Medicinerådet anbefaler derfor kun at anvende lægemidler angivet under "Overvej", hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede præparater under "Anvend".
- Lægemidler angivet under "Anvend ikke rutinemæssigt" er forbundet med flere ulemper eller færre positive effekter end lægemidlerne under "Anvend" og "Overvej". Derfor anbefaler Medicinerådet, at disse lægemidler kun anvendes i særlige tilfælde.
- Lægemidler angivet under "Anvend ikke" er forbundet med væsentlige ulemper i form af høj forekomst af alvorlige uønskede hændelser. Derfor anbefaler Medicinerådet, at lægemidlerne angivet under "Anvend ikke" ikke anvendes.

Lægemidler i samme kategori er opfattet som ligestillede, medmindre andet er beskrevet.



Procentsatsen i "Anvend" beskriver den andel af patientpopulationen i de kliniske spørgsmål, der som minimum bør starte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. For alle fire kliniske spørgsmål er procentsatsen på 80 %. Medicinrådet vurderer, at der kan være patienter, for hvem et eller flere af lægemidlerne ikke er et muligt valg på grund af kontraindikationer, bivirkninger eller andre faktorer. Medicinrådet vurderer, at denne gruppe højst udgør 20 %.

Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Medicinrådets vurdering af b/tsDMARDs til PsA kan ses i nedenstående. Den kliniske rækkefølge er baseret på Medicinrådets samlede vurdering af lægemidernes effekt og sikkerhed og andre overvejelser om valg mellem lægemidlerne, jf. kapitlerne Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler og Andre overvejelser.

Klinisk spørgsmål 1 – b/tsDMARD-behandlingsnaive uden moderat til svær psoriasis

På baggrund af sammenligning på effekt og sikkerhed vurderer Medicinrådet, at lægemidlerne adalimumab, bimekizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab og secukinumab angivet i "Anvend" i Tabel 1 er klinisk ligestillede for b/tsDMARD-behandlingsnaive uden moderat til svær PsO.

Medicinrådet vurderer, at lægemidlerne tofacitinib og upadacitinib er forbundet med flere ulemper i form af flere alvorlige/generede bivirkninger, og de er derfor placeret i kategorien "Anvend ikke rutinemæssigt". Apremilast placeres i kategorien, da Medicinrådet vurderer, at det har en mere usikker effekt sammenlignet med lægemidler under "Anvend".

Medicinrådet vurderer, at lægemidlet certolizumab er forbundet med væsentlige ulemper i form af høj forekomst af alvorlige uønskede hændelser og stor usikkerhed på effekten af lægemidlet. Lægemidlerne abatacept, guselkumab, risankizumab og ustekinumab har minimale positive effekter, og de er derfor, sammen med certolizumab, placeret under "Anvend ikke".

Tabel 1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til b/ts DMARD-naive uden moderat til svær psoriasis

	Lægemiddel	Administration og dosis
Anvend til minimum 80 % af populationen*	Adalimumab	S.c. 40 mg hver 2. uge
	Bimekizumab	S.c. 160 mg hver 4. uge
	Etanercept	S.c. 50 mg én gang ugentligt
	Golimumab	S.c. 50 mg månedligt på den samme dato i måneden
	Infliximab (i.v. + s.c.)	I.v. 5 mg/kg legemsvægt uge 0 og 2 herefter opstart af s.c. 120 mg hver 2. uge 4 uger efter sidste i.v. administration



	Lægemiddel	Administration og dosis
	Infliximab (i.v.)	I.v. 5 mg/kg legemsvægt uge 0, 2 og 6, herefter 5 mg/kg hver 8. uge
	Ixekizumab	S.c. 160 mg uge 0, herefter 80 mg hver 4. uge
	Secukinumab 150 mg	S.c. 150 mg ugentligt i uge 0-4, herefter en gang hver måned
Overvej	-	
Anvend ikke rutinemæssigt	Apremilast	P.o. tablet, 10 mg morgen på dag 1, herefter titreres op med 10 mg pr. dag til vedligeholdelsesdosis på 30 mg x 2 på dag 6
	Tofacitinib	P.o. 5 mg to gange dagligt eller depottablet 11 mg én gang dagligt
	Upadacitinib	P.o. 15 mg én gang dagligt
Anvend ikke	Abatacept	S.c. 125 mg subkutan ugentligt startende uge 0 Alternativt: <u>Intravenøst regime</u> Induktionsdosis uge 0: Legemsvægt ≤ 60 kg: 500 mg Legemsvægt > 60 < 100 kg: 750 mg Legemsvægt ≥ 100 kg: 1.000 mg Herefter administreres ovenstående vægtjusterede induktionsdosis i uge 2 og 4, og herefter hver 4. uge
	Certolizumab	S.c. 400 mg uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge Ved bekræftet klinisk respons kan 400 mg hver 4. uge overvejes
	Guselkumab	S.c. 100 mg uge 0 og 4, herefter 100 mg hver 8. uge 100 mg hver 4. uge kan overvejes ved klinisk vurderet høj risiko for ledske
	Risankizumab	S.c. 150 mg uge 0 og 4, herefter 150 mg hver 12. uge
	Ustekinumab	S.c. legemsvægt ≤ 100 kg. 45 mg s.c. efterfulgt af en dosis på 45 mg i uge 4 og derefter hver 12. uge Ved legemsvægt > 100 kg kan der alternativt gives en dosis på 90 mg

*Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.



Klinisk spørgsmål 2 – b/ts DMARD-behandlingserfarne uden moderat til svær psoriasis

På baggrund af effekt- og sikkerhedssammenligninger vurderer Medicinrådet, at lægemidlerne adalimumab, bimekizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab og secukinumab angivet i "Anvend" i Tabel 2 er klinisk ligestillede for b/tsDMARD-behandlingserfarne uden moderat til svær PsO.

Medicinrådet vurderer, at lægemidlerne tofacitinib og upadacitinib har en sammenlignelig effekt med lægemidler i "Anvend", men en mere alvorlig bivirkningsprofil, og de er derfor placeret i "Overvej".

Medicinrådet vurderer, at apremilast har en mere usikker effekt sammenlignet med lægemidler under "Anvend" og "Overvej" og er derfor placeret i kategorien "Anvend ikke rutinemæssigt".

Medicinrådet vurderer, at lægemidlet certolizumab er forbundet med væsentlige ulemper i form af høj forekomst af alvorlige uønskede hændelser og stor usikkerhed på effekten af lægemidlet. Lægemidlerne abatacept, guselkumab, risankizumab, tofacitinib og ustekinumab har minimale positive effekter, og de er derfor, sammen med certolizumab, placeret under "Anvend ikke".

Tabel 2. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til b/ts DMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis

	Lægemiddel	Administration og dosis
Anvend til minimum 80 % af populationen*	Adalimumab	S.c. 40 mg hver 2. uge
	Bimekizumab	S.c. 160 mg hver 4. uge
	Etanercept	S.c. 50 mg én gang ugentligt
	Golimumab	S.c. 50 mg månedligt på den samme dato i måneden
	Infliximab (i.v. + s.c.)	I.v. 5 mg/kg legemsvægt uge 0 og 2 herefter opstart af s.c. 120 mg hver 2. uge 4 uger efter sidste i.v. administration
	Infliximab (i.v.)	I.v. 5 mg/kg legemsvægt uge 0, 2 og 6, herefter 5 mg/kg hver 8. uge
	Ixekizumab	S.c. 160 mg uge 0, herefter 80 mg hver 4. uge
	Secukinumab 300 mg	300 mg ugentligt i uge 0-4, herefter en gang hver måned
Overvej	Tofacitinib	P.o. 5 mg to gange dagligt eller depottablet 11 mg én gang dagligt
	Upadacitinib	P.o. 15 mg én gang dagligt



	Lægemiddel	Administration og dosis
Anvend ikke rutinemæssigt	Apremilast	P.o. tablet, 10 mg morgen på dag 1, herefter titreres op med 10 mg pr. dag til vedligeholdelsesdosis på 30 mg x 2 på dag 6
Anvend ikke	Abatacept	S.c. 125 mg subkutant ugentligt startende uge 0 Alternativt: <u>Intravenøst regime</u> Induktionsdosis uge 0: Legemsvægt ≤ 60 kg: 500 mg Legemsvægt > 60 < 100 kg: 750 mg Legemsvægt ≥ 100 kg: 1.000 mg Herefter administreres ovenstående vægtjusterede induktionsdosis i uge 2 og 4, og herefter hver 4. uge
	Certolizumab	S.c. 400 mg uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge Ved bekræftet klinisk respons kan 400 mg hver 4. uge overvejes
	Guselkumab	S.c. 100 mg uge 0 og 4, herefter 100 mg hver 8. uge 100 mg hver 4. uge kan overvejes ved klinisk vurderet høj risiko for ledsade
	Risankizumab	S.c. 150 mg uge 0 og 4, herefter 150 mg hver 12. uge
	Ustekinumab	S.c. legemsvægt ≤ 100 kg. 45 mg s.c. efterfulgt af en dosis på 45 mg i uge 4 og derefter hver 12. uge. Ved legemsvægt > 100 kg kan der alternativt gives en dosis på 90 mg

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Klinisk spørgsmål 3 og 4 – b/ts DMARD-behandlingsnaive og -erfarne med moderat til svær psoriasis

Da den kliniske rækkefølge er den samme for spørgsmål 3 og 4, er anbefalingen samlet i én tabel. Abatacept, golimumab, tofacitinib og upadacitinib er ikke indplaceret i lægemiddelrækkefølgen, da de ikke har indikation til behandling af moderat til svær PsO.

På baggrund af sammenligning på effekt og sikkerhed vurderer Medicinrådet, at lægemidlerne adalimumab, bimekizumab, ixekizumab og secukinumab angivet i



”Anvend” i Tabel 3 er klinisk ligestillede for b/tsDMARD-behandlingsnaive og -erfarne med moderat til svær PsO.

Medicinerådet vurderer, at infliximab placeres i ”Overvej”. Vurderingen beror på ekstrapolation fra studier, der har vist effekt på populationer, som ikke har været stratificeret på +/- svær moderat til svær PsO, da der ikke er særskilt data for patienter med moderat til svær PsO.

Medicinerådet vurderer, at apremilast har en mere usikker effekt og er derfor placeret i kategorien ”Anvend ikke rutinemæssigt”. Det vurderes, at etanercept har mindre effekt på hudkomponenten end infliximab, der er placeret i ”Overvej”, og derfor placeres etanercept i ”Anvend ikke rutinemæssigt”.

Medicinerådet vurderer, at lægemidlet certolizumab er forbundet med væsentlige ulemper i form af høj forekomst af alvorlige uønskede hændelser og stor usikkerhed på effekten af lægemidlet. Lægemidlerne guselkumab, risankizumab og ustekinumab har minimale positive effekter, og de er derfor, sammen med certolizumab, placeret under ”Anvend ikke”.

Tabel 3. Medicinerådets kliniske rækkefølge af lægemidler til b/ts DMARD-naive og -erfarne med moderat til svær psoriasis

	Lægemiddel	Administration og dosis
Anvend til minimum 80 % af populationen*	Adalimumab	S.c. 40 mg hver 2. uge
	Bimekizumab	S.c. 320 mg ved uge 0, 4, 8, 12 og 16, herefter hver 8. uge
	Ixekizumab	S.c. 160 mg uge 0, herefter 80 mg hver 2 uge til og med uge 12, herefter 80 mg hver 4. uge
	Secukinumab 300 mg	300 mg ugentligt i uge 0-4, herefter en gang hver måned
Overvej	Infliximab (i.v. + s.c.)	I.v. 5 mg/kg legemsvægt uge 0 og 2 herefter opstart af s.c. 120 mg hver 2. uge 4 uger efter sidste i.v. administration
	Infliximab (i.v.)	I.v. 5 mg/kg legemsvægt uge 0, 2 og 6, herefter 5 mg/kg hver 8. uge
Anvend ikke rutinemæssigt	Apremilast	P.o. tablet, 10 mg morgen på dag 1, herefter titreres op med 10 mg pr. dag til vedligeholdelsesdosis på 30 mg x 2 på dag 6
	Etanercept	50 mg én gang ugentligt
Anvend ikke	Certolizumab	S.c. 400 mg uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge



Lægemiddel	Administration og dosis
	Ved bekræftet klinisk respons kan 400 mg hver 4. uge overvejes
Guselkumab	S.c. 100 mg uge 0 og 4, herefter 100 mg hver 8. uge 100 mg hver 4. uge kan overvejes ved klinisk vurderet høj risiko for ledsade
Risankizumab	S.c. 150 mg uge 0 og 4, herefter 150 mg hver 12. uge
Ustekinumab	S.c. legemsvægt ≤ 100 kg. 45 mg s.c. efterfulgt af en dosis på 45 mg i uge 4 og derefter hver 12. uge Ved legemsvægt > 100 kg kan der alternativt gives en dosis på 90 mg

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Andre overvejelser

For en mere detaljeret beskrivelse se afsnit: *3.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler i evidensgennemgangen* ([Psoriasisartrit \(PsA\) \(medicinraadet.dk\)](#)).

Kontraindikationer og forsigtighedsregler

- Alle b/tsDMARDs: Allergi over for indholdsstoffer og betydende pågående infektion.
- TNF-hæmmere: Hjertesvigt NYHA-klasse III/IV.
- Janus-kinase (JAK)-hæmmerne må for følgende patientgrupper kun anvendes, hvis der ikke er behandlingsalternativer: Alder 65 år og derover, nuværende eller tidligere mangeårige rygere, kardiovaskulære eller maligne risikofaktorer. JAK-hæmmere bør anvendes med forsigtighed hos patienter med andre venøs tromboemboli (VTE)-risikofaktorer end de ovenfor anførte.
- TNF-hæmmere og abatacept: Forsigtighed tilrådes ved demyeliniserende sygdom.
- Generelt betragtes malign sygdom ikke som en absolut kontraindikation for b/tsDMARD-behandling.
- Monitorering af leverenzymmer: Alle b/tsDMARDs undtagen interleukin 17 (IL-17)-hæmmere, interleukin 12/23 (IL-12/23)-hæmmere, abatacept og apremilast.
- Monitorering af lipider: JAK-hæmmere.

Bivirkninger

- Udvikling af inflammatoriske tarmsygdomme er en risiko ved behandling med IL-17-hæmmere.



- Diverticulitis er en risiko ved behandling med JAK-hæmmere.
- Cytopeni er en risiko ved behandling med TNF-hæmmere og JAK-hæmmere.
- Depression er en risiko ved behandling med apremilast.
- Risikoen for arteriel og venøs tromboembolisme er en risiko ved behandling med JAK-hæmmere.

Samtidig behandling med csDMARDs

RCT-studier for de enkelte b/tsDMARDs hos PsA-patienter har ikke vist bedre effekt ved kombinationsbehandling med konventionelle sygdomsmodificerende behandling (csDMARDs), hvorfor kombinationsbehandling ikke indgår i anbefalingstabellen.

Enkelte registerstudier har vist forlænget behandlingsvarighed (drug survival) og bedre klinisk effekt for især infliximab og adalimumab ved samtidig behandling med csDMARDs [3,4], hvorfor fagudvalget anbefaler, at csDMARD-behandlingen fortsættes hos patienter, der har behov for tillæg af b/tsDMARDs.

Patientværdier og -præferencer

Ved intravenøs behandling (abatacept og infliximab) får patienten en infusion hver 4.-8. uge på en sygehusafdeling over 1-3 timer, afhængigt af indløbstid, observationstid mv. Ved opstart gives infusionen typisk hyppigere, og infusionstiden kan være længere, end hvis patienten har fået lægemidlet gennem længere tid. Specielt for erhvervsaktive og patienter med nedsat mobilitet er transporttid og transportform (sygetransport, offentlig transport, egen bil) væsentlig.

Nogle patienter kan ikke selv anvende sprøjte/pen og har derfor behov for at få medicinen administreret hos egen læge eller få hjælp fra hjemmesygeplejerske.

Særlige patientpopulationer

Patienter med ekstra-muskuloskeletale manifestationer

Præparatvalg bør afhænge af sygdommens muskuloskeletale og ekstra-muskuloskeletale manifestationer så som PsO, uveit og inflammatoriske tarmsygdomme samt eventuelle komorbiditeter. I flere tilfælde vil det være relevant, at der samarbejdes mellem specialer vedr. behandling af PsA-patienten, idet det bør prioriteres at vælge præparat med indikation til alle betydningsfulde manifestationer.

Patienter med graviditetsønske og konstateret graviditet

Hos fertile kvinder bør muligheden for graviditet overvejes ved præparatvalg. Det anbefales, at PsA'en har været i remission/LDA i minimum et halvt år inden konception.

Anbefalinger vedr. de enkelte lægemidler er angivet i Dansk Reumatologisk Selskabs nationale behandlingsvejledning for "Graviditet, amning og mandlig reproduktion ved autoimmune reumatologiske sygdomme", der løbende opdateres [5].

TNF-hæmmere, infliximab, etanercept, adalimumab og certolizumab kan anvendes under graviditet, mens øvrige b/tsDMARDs ikke bør anvendes eller kun anvendes,



såfremt alle andre behandlingsmuligheder er udtømte og efter konference med højt specialiseret enhed.

Patienter med øget infektionsrisiko

Til patienter med hyppige indlæggelseskrævende infektioner bør præparater med kort halveringstid (hyppig administration) prioriteres, da der ved pausering af disse præparater i forbindelse med svær infektion vil være en kortere varighed af immunsuppression.

Øvrige forhold

Kriterier for opstart af behandling

Behandlingen bør påbegyndes i henhold til den nationale behandlingsvejledning for PsA udarbejdet af Dansk Reumatologisk Selskab [2], der tager udgangspunkt i The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)-rekommendationerne for behandling af PsA [6].

Monitorering af behandling

Behandlingen af PsA sigter mod remission, alternativt lav sygdomsaktivitet (LDA) inden for 3-6 måneder, og der anbefales tæt monitorering, indtil dette er opnået iht. Treat-to-Target (T2T)-princippet [6].

Ved opstart af behandling anbefales det at vælge og dokumentere behandlingsmål (remission eller LDA).

Til monitorering af sygdomsaktivitet anbefales brug af sygdomsscores med fokus på vurdering af henholdsvis arthritis, entesitis og daktylitis. Følgende tre scores anbefales benyttet:

- DAPSA 66/68 score [7]
- SPARCC index (The SPondyloArthriitis Research Consortium of Canada [8])
- Leeds Daktylitis score [9].

Det anbefales, at der ved høj/moderat sygdomsaktivitet ved DAPSA monitoreres og dokumenteres jævnligt med justering af behandlingen hver 3.-4. måned, indtil det ønskede behandlingsmål er nået, jf. T2T-strategien. Dette indebærer, at behandlingen intensiveres/skiftes, indtil behandlingsmålet er nået.

Når behandlingsmålet er opnået, skal dette fastholdes i det fremtidige sygdomsforløb, hvorfor patienten følges op ved behov, men som minimum hver 12. måned.

Skift mellem præparater

Skift ved manglende effekt

Hvis der ikke opnås det ønskede behandlingsmål i løbet af 3-4 måneder (primært behandlingssvigt), bør behandlingen justeres. På samme vis skal behandlingen justeres,



hvis effekten aftager, efter at behandlingsmålet har været opnået i en kortere eller længere periode (sekundært behandlingssvigt).

For patienter, som har oplevet primært eller sekundært behandlingssvigt på et b/tsDMARD, gentages behandling med lægemidlet ikke. For patienter, som har oplevet primært behandlingssvigt på et b/tsDMARD, bør lægemidler med anden virkningsmekanisme anvendes. Derimod kan patienter med sekundært behandlingssvigt behandles med et andet lægemiddel med samme virkningsmekanisme.

Skift ved bivirkninger

For patienter, som har oplevet intolerans/toksicitet på et b/tsDMARD, kan præparater med samme virkningsmekanisme forsøges.

For patienter, som er i kombinationsbehandling med csDMARDs og b/tsDMARDs, hvor csDMARD-terapi må opgives pga. bivirkninger, men hvor der er god effekt af behandlingen med b/tsDMARDs, anbefaler fagudvalget at fortsætte med den iværksatte b/tsDMARDs.

Skift ved ændring af priserne og nyt rekommanderet førstevalg

Patienter, som er i behandling med et b/tsDMARD, kan som udgangspunkt fortsætte denne behandling, og skift anbefales ikke ved ændring i pris. Ved et skift til et nyt præparat vil patienten skulle møde til monitorering af effekt og sikkerhed hyppigere det første år efter skiftet. Dette kan være u hensigtsmæssigt for patienten, og patienten kan også have et ønske om at forblive på en effektiv behandling fremfor at skifte til et præparat, som måske kan vise sig ikke at være lige så effektivt eller veltolereret for patienten. Endelig kan der være tale om en stor patientgruppe, og overvejelser vedr. ressourcer for de kliniske afdelinger bør også tages i betragtning, i forhold til skift af præparat udelukkende af økonomiske hensyn.

Skift mellem biosimilære lægemidler anses ikke for at være et skift til nyt præparat.

Kriterier for seponering

Seponering under aktiv sygdom gennemføres ved uacceptable bivirkninger eller manglende effekt som anført under skiftekriterier og ved kritisk komorbiditet i henhold til produktresuméer: infektion, svær hjerteinsufficiens, demyeliniserende lidelser, cancer m.m.

Der er stor risiko for genopblussen af sygdom ved abrupt seponering af b/tsDMARDs.

Kriterier for dosisreduktion

Enkelte studier tyder på, at der er mulighed for nedtrapning til halv eller kvart dosis ved forlængelse af behandlingsintervallet hos en stor andel af patienter i remission [10,11]. Behandling kan derfor forsøges udtrappet efter 12 måneders remission/lav sygdomsaktivitet uden ledhævelser efter aftale med patienten.



Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler i kategorien "Anvend" " " med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode for hver population i de kliniske spørgsmål. Det kliniske sammenligningsgrundlag skal anvendes i den efterfølgende omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation, jf. afsnittet Omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

For alle fire kliniske spørgsmål er perioden for sammenligningen fastlagt til 18 måneders behandling (78 uger), som fagudvalget estimerer, er den gennemsnitlige behandlingsvarighed før præparatskift.

De kliniske sammenligningsgrundlag for de klinisk ligestillede lægemidler under "Anvend" fremgår af Tabel 4, Tabel 5 og Tabel 6 nedenfor. Mængde og antal hætteglas for infliximab (i.v.) er udregnet ved brug af en estimeret gennemsnitvægt for en patient med PsA. Gennemsnitvægten for en patient med PsA er estimeret til at være 85 kg på baggrund af observationelle studier med danske, islandske og norske patienter med PsA, der har angivet gennemsnitvægten for studiepopulationerne ved baseline [12–14].



Klinisk spørgsmål 1

Tabel 4. Klinisk sammenligningsgrundlag for ligestillede lægemidler til behandling af psoriasisartrit for behandlingsnaive patienter uden moderat til svær psoriasis (klinisk spørgsmål 1). Sammenligningsperioden er 18 måneder.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Mængde	Antal sprøjter/hætteglas
Adalimumab (s.c.)	Induktion og vedligeholdelse: 40 mg hver 2. uge	1.560 mg	39 penne/sprøjter af 40 mg
Bimekizumab (s.c.)	Induktion og vedligeholdelse: 160 mg hver 4. uge	3.120 mg	19,5 penne/sprøjter af 160 mg
Etanercept (s.c.)	Induktion og vedligeholdelse: 25 mg to gange ugentligt eller 50 mg én gang ugentligt	3.900 mg	78 penne/sprøjter af 50 mg
Golimumab (s.c.)	Induktion og vedligeholdelse: 50 mg månedligt på den samme dato i måneden	900 mg	18 penne/sprøjter af 50 mg
Infliximab (i.v. + s.c.)	Induktion: I.v. 5 mg/kg legemsvægt uge 0 og 2* Vedligeholdelse: Opstart af s.c. 120 mg hver 2. uge 4 uger efter sidste i.v. administration*	850 mg i.v. 4.320 mg s.c.	8,5 hætteglas af 100 mg og 36 penne/sprøjter af 120 mg
Infliximab (i.v.)	Induktion: 5 mg/kg legemsvægt i uge 0, 2 og 6* Vedligeholdelse: 5 mg/kg legemsvægt hver 8. uge*	4.675 mg	46,75 hætteglas af 100 mg
Ixekizumab (s.c.)	Induktion: 160 mg i uge 0 Vedligeholdelse: 80 mg hver 4. uge	1.640 mg	20,5 penne/sprøjter af 80 mg
Secukinumab (s.c.)	Induktion: 150 mg ugentligt i uge 0-4 Vedligeholdelse: Én gang hver måned	3.150 mg	21 penne/sprøjter af 150 mg

*Gennemsnitsvægt for en patient er 85 kg.



Klinisk spørgsmål 2

Tabel 5. Klinisk sammenligningsgrundlag for ligestillede lægemidler til behandling af psoriasisartrit for behandlingserfarne patienter uden moderat til svær psoriasis (klinisk spørgsmål 2). Sammenligningsperioden er 18 måneder.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Mængde	Antal sprøjter/hætteglas
Adalimumab (s.c.)	Induktion og vedligeholdelse: 40 mg hver 2. uge	1.560 mg	39 penne/sprøjter af 40 mg
Bimekizumab (s.c.)	Induktion og vedligeholdelse: 160 mg hver 4. uge	3.120 mg	19,5 penne/sprøjter af 160 mg
Etanercept (s.c.)	Induktion og vedligeholdelse: 25 mg to gange ugentligt eller 50 mg én gang ugentligt	3.900 mg	78 penne/sprøjter af 50 mg
Golimumab (s.c.)	Induktion og vedligeholdelse: 50 mg månedligt på den samme dato i måneden	900 mg	18 penne/sprøjter af 50 mg
Infliximab (i.v. + s.c.)	Induktion: I.v. 5 mg/kg legemsvægt uge 0 og 2* Vedligeholdelse: Opstart af s.c. 120 mg hver 2. uge 4 uger efter sidste i.v. administration*	850 mg i.v. 4.320 mg s.c.	8,5 hætteglas af 100 mg og 36 penne/sprøjter af 120 mg
Infliximab (i.v.)	Induktion: 5 mg/kg legemsvægt uge 0, 2 og 6* Vedligeholdelse: 5 mg/kg legemsvægt hver 8. uge*	4.675 mg	46,75 hætteglas af 100 mg
Ixekizumab (s.c.)	Induktion: 160 mg uge 0 Vedligeholdelse: 80 mg hver 4. uge	1.640 mg	20,5 penne/sprøjter af 80 mg
Secukinumab (s.c.)	Induktion: 300 mg ugentligt i uge 0-4 Vedligeholdelse: En gang hver måned	6.300 mg	21 penne/sprøjter af 300 mg

*Gennemsnitsvægt for en patient er 85 kg.



Klinisk spørgsmål 3 og 4

Tabel 6. Klinisk sammenligningsgrundlag for ligestillede lægemidler til behandling af psoriasisartrit for behandlingsnaive og -erfarne patienter med psoriasis (klinisk spørgsmål 3 og 4). Sammenligningsperioden er 18 måneder.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Mængde	Antal sprøjter/hætteglas
Adalimumab (s.c.)	Induktion og vedligeholdelse: 40 mg hver 2. uge	1.560 mg	39 penne/sprøjter af 40 mg
Bimekizumab (s.c.)	Induktion: 320 mg ved uge 0, 4, 8, 12 og 16 Vedligeholdelse: 320 mg hver 8. uge	3.760 mg	23,5 penne/sprøjter af 160 mg
Ixekizumab (s.c.)	Induktion: 160 mg uge 0, herefter 80 mg hver 2. uge til og med uge 12 Vedligeholdelse: 80 mg hver 4. uge	1.880 mg	23,5 penne/sprøjter af 80 mg
Secukinumab (s.c.)	Induktion: 300 mg ugentligt i uge 0-4 Vedligeholdelse: 300 mg en gang hver måned	6.300 mg	21 penne/sprøjter af 300 mg

Note: Gennemsnitsvægt for en patient er 85 kg.

Omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation

En kommende lægemiddelrekommandation vil basere sig på totalomkostninger (lægemiddelpriserne og øvrige omkostninger, som vil blive beskrevet i Medicinrådets omkostningsanalyse). I omkostningsanalysen værdisættes de behandlingsrelaterede omkostninger, der er knyttet til lægemidlerne i det kliniske sammenligningsgrundlag for PsA, og som er forskellige imellem lægemidlerne.



Referencer

1. McArdle A, Pennington S, FitzGerald O. Clinical Features of Psoriatic Arthritis: a Comprehensive Review of Unmet Clinical Needs. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):271–94.
2. National Behandlingsvejledning. Psoriasis artrit 2023 [internet]. Dansk Reumatologi.dk. [citeret 12. februar 2024]. Tilgængelig fra: <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/psoriasis-arthritis/>
3. Fagerli KM, Lie E, Van Der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg ÅS, Rødevand E, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study.
4. Lindström U, Giuseppe D Di, Delcoigne B, Glintborg B, Möller B, Ciurea A, et al. Effectiveness and treatment retention of TNF inhibitors when used as monotherapy versus comedication with csDMARDs in 15 332 patients with psoriatic arthritis. Data from the EuroSpA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2021;0:32.
5. Graviditet, amning og mandlig reproduktion ved autoimmune, reumatologiske sygdomme | Dansk Reumatologi.dk [internet]. [citeret 22. november 2023]. Tilgængelig fra: <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/graviditet-amning-og-mandlig-reproduktion-ved-autoimmune-reumatologiske-sygdomme/>
6. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, Wit M de, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700–12.
7. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity states of the DAPSA, a psoriatic arthritis specific instrument, are valid against functional status and structural progression. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):418–21.
8. Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, Shojania K, Olszynski WP, Wong RL, et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):948–53.
9. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASSES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res*. 2011;63 Suppl 11:S64-85.
10. Araujo EG, Finzel S, Englbrecht M, Schreiber DA, Faustini F, Hueber A, et al. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):655–60.



11. Uhrenholt L, Christensen R, Dreyer L, Hauge E-M, Schlemmer A, Loft AG, et al. Disease activity-guided tapering of biologics in patients with inflammatory arthritis: a pragmatic, randomized, open-label, equivalence trial. *Scand J Rheumatol*. 2023;52(5):481–92.
12. Højgaard P, Glintborg B, Kristensen LE, Gudbjornsson B, Love TJ, Dreyer L. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- α inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology*. 2016;55(12):2191–9.
13. Glintborg B, Gudbjornsson B, Steen Krogh N, Omerovic E, Manilo N, Holland-Fischer M, et al. Impact of different infliximab dose regimens on treatment response and drug survival in 462 patients with psoriatic arthritis: results from the nationwide registries DANBIO and ICEBIO. *Rheumatology*. 2014;53(11):2100–9.
14. Osman AA, Hoff M, Videm V. High physical activity in persons with psoriatic arthritis is associated with reduced visceral fat mass and percentage body fat: the Trøndelag Health study. *Rheumatol Int*. 2023;43(9):1685–93.



Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	18. september 2024	Den kliniske rækkefølge og det kliniske sammenligningsgrundlag er opdateret på baggrund af et notat, der ligestiller intravenøs og subkutan formulering af infliximab.
1.0	20. marts 2024	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk