

## **Baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis**

(Tidligere kaldt biologisk behandling af dermatologiske lidelser)

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

|                         |   |  |
|-------------------------|---|--|
| <b>Målgruppe</b>        | Relevante afdelinger<br>Lægemiddelkomitéer<br>Sygehusapoteker<br>Andre relevante interesser   |  |
| <b>Udarbejdet af</b>    | Fagudvalget for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin |  |
| <b>Godkendt af RADS</b> | 4. maj 2016   | Version: 3.0<br>Dok.nr: 220676<br>Offentliggjort: Maj 2016 |

### **Indholdsfortegnelse**

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

## 1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

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

## 2 RADS anbefalinger

- Adalimumab, secukinumab og ustekinumab anbefales alle som 1. linjebehandlinger til psoriasis, begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelig gunstig bivirkningsprofil.
- I tilfælde med ledsagende psoriasisartropati anbefales ustekinumab som 2. linje behandling begrundet med relativ svagere effekt på ledssymptomer end adalimumab og secukinumab.
- Infliximab anbefales som 4. linjebehandling (efter adalimumab, ustekinumab og secukinumab) begrundet med den ugunstige bivirkningsprofil ved infliximab i monoterapi.
- Etanercept anbefales som 4. linjebehandling (efter adalimumab, ustekinumab og secukinumab) begrundet med den ringere effekt på hudsymptomer.
- Apremilast anbefales ikke på baggrund af den klinisk relevant dårligere effekt end de øvrige anbefalede lægemidler i vejledningen.

## 3 Forkortelser

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

## 4 Baggrund

### 4.1 Introduktion

Psoriasis er en kronisk, autoimmun multiorgansygdom med prævalens 2-3 % i den vestlige befolkning (150.000 personer i DK). Kliniske manifestationer er hudforandringer (plaques, pustler, neglelæsioner) og hos 20 % af patienterne psoriasisartropati (inflammation af led og det periartikulære bindevæv, som kan manifestere sig som artrit, spondylit, entesit, eller daktylit). Psoriasis er ydermere associeret med metabolisk syndrom, diabetes, hjerte-karsyggdomme og leverpåvirkning (nonalkoholisk fedtlever). Mortaliteten hos patienter med alvorlig psoriasis er forhøjet (standardmortalitetsrate 1,1-1,5, afhængig af psoriasis

RADS Baggrundsnotat:

2. generations immunmodulerende behandling af psoriasis og psoriasisartropati

sværhedsgrad) (1-3).

#### **4.2 Patientgrundlag**

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

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

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

### **5 Lægemidler**

RADS har vurderet følgende lægemidler:

L04AA32, Apremilast, PDE4-hæmmer (Phosphodiesterase 4 hæmmer)

L04AB01, Etanercept, TNF alfa receptorhæmmer

L04AB02, Infliximab, anti TNF-alfa, antistof

L04AB04, Adalimumab, anti TNF-alfa, antistof

L04AC05, Ustekinumab, Interleukin 12/23 hæmmer

L04AC10, Secukinumab, Interleukin 17 hæmmer

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

## 6 Metode

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

### 6.1 Kliniske spørgsmål

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

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

### 6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

#### Population

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

#### Interventioner

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

#### Komparatorer

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

C<sub>1-6</sub> og

C<sub>7</sub> Placebo

#### Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- O<sub>1</sub> PASI 75 efter 10-16 uger (nødvendig pga. anvendelse i tidligere studier) [VIGTIGT]
- O<sub>2</sub> PASI 75 efter ca. 6 månedert (nødvendig pga. anvendelse i tidligere studier) [VIGTIGT]
- O<sub>3</sub> PASI 90 efter 10-16 uger (medtages for at understøtte PASI 75, men er ikke noget absolut krav) [KRITISK]
- O<sub>4</sub> PASI 90 efter ca. 6 månedert (medtages for at understøtte PASI 75, men er ikke noget absolut krav) [KRITISK]
- O<sub>5</sub> Withdrawal due to adverse events (længste placebo kontrolleret periode, eller længste head-to-head periode) [VIGTIGT]
- O<sub>6</sub> Serious adverse events (SAE) (længste placebo kontrolleret periode, eller længste head-to-head komparative periode) [KRITISK]
- O<sub>7</sub> Langtidssafety (3 eller om muligt 5 års data), med fokus på cancer, alvorlige infektioner, alvorlige cardiovaskulære lidelser††[VIGTIGT]

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

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

## Population

P<sub>2</sub> Patienter med moderat til svær psoriasis **med** ledpåvirkning, som har oplevet behandlingssvigt på konventionel 1. generations immunmodulerende behandling med en PASI>10 i henhold til DDS guideline.

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

- I<sub>1</sub> Etanercept (50 mg 2 x ugentligt de første 12 uger, herefter 50 mg 1 x ugentligt)
- I<sub>2</sub> Ustekinumab ( $\leq 100$  kg: 45 mg pr. dosering,  $>100$  kg: 90 mg pr. dosering] en dosis uge 0, uge 4, herefter hver 12. uge)
- I<sub>3</sub> Adalimumab (80 mg uge 0, 40 mg uge 1, herefter 40 mg hver 2. uge])
- I<sub>4</sub> Infliximab (5 mg/kg uge 0, 2, 6, og herefter hver 8. uge) (Remicade®, Inflectra®, Remsima®)
- I<sub>5</sub> Secukinumab (300 mg uge 0, 1, 2, 3, 4 og herefter hver 4. uge)
- I<sub>6</sub> Apremilast (6 dages optitrering med 10 mg dagligt til i alt 2 x 30 mg dagligt)  
(OBS på indirectness eftersom studier på PsA kan variere mht. dosis i forhold til PsO)

## Komparatorer

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

C<sub>1-6</sub> Interventionerne 1-6 og

C<sub>7</sub> Placebo

## Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- O<sub>1</sub> PASI 75 efter 10-16 uger (nødvendig pga. anvendelse i tidlige studier) [VIGTIGT]
- O<sub>2</sub> PASI 75 efter ca. 6 månedert (nødvendig pga. anvendelse i tidlige studier) [VIGTIGT]
- O<sub>3</sub> PASI 90 efter 10-16 uger (medtages for at understøtte PASI 75, men er ikke noget absolut krav) [KRITISK]
- O<sub>4</sub> PASI 90 efter ca. 6 månedert (medtages for at understøtte PASI 75, men er ikke noget absolut krav) [KRITISK]
- O<sub>5</sub> ACR20 efter ca. 6 måneder [VIGTIGT]
- O<sub>6</sub> Withdrawal due to adverse events (længste placebo kontrolleret periode, eller længste head-to-head periode) [VIGTIGT]
- O<sub>7</sub> Serious adverse events (SAE) (længste placebo kontrolleret periode, eller længste head-to-head periode) [KRITISK]
- O<sub>8</sub> Langtidssafety (3 eller om muligt 5 års data), med fokus på cancer, alvorlige infektioner, alvorlige cardiovaskulære lidelser††

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

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

## 6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

En systematisk søgning (se bilag 5) blev foretaget i databaserne PUBMED, COCHRANE og clinicaltrials.gov. Søgedatoen var d. 23.09.2015. Der blev fundet henholdsvis 971, 811 og 269 referencer i de tre databaser. Efter frasortering af dubletter var der samlet 1651 unikke referencer. På baggrund af titel og abstract blev 368 udvalgt til fuldtekst læsning, hvoraf 49 studier blev fundet egnet (35 PsO studier og 14 PsA studier) (17,21,35,43,44,47-90).

## 7 Effekt og bivirkninger

### Overordnet

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

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

### Klinisk effekt

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

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

Netværks metaanalysen af publicerede RCT med PASI75 som endpoint efter 12-16 uger viser, at apremilast er det mindst potente lægemiddel (RD= 27 [95 % CI: 20 til 34] ekstra ud af 100 behandlede i forhold til ingen behandling, høj kvalitet af evidens) fulgt af etanercept (RD= 46 [95 % CI: 41 til 51] ud af 100, høj kvalitet), mens secukinumab (RD=78 [95 % CI: 74 til 81], høj kvalitet) og infliximab (RD= 77 [95 % CI: 71 til 82], moderat kvalitet grundet inkohærens) har den bedste effekt, mens adalimumab (RD= 60 [95 % CI: 54 til 66], høj kvalitet) og ustekinumab (RD= 62 [95 % CI: 57 til 67], høj kvalitet) har sammenlignelig klinisk effekt (Bilag 4, Tabel 1). Sammenligningen mellem de forskellige lægemidler viser at apremilast og etanercept var klinisk relevant dårligere (PASI75) end de øvrige [nedgraderet pga. den indirekte sammenligning: Moderat kvalitet evidens, dog høj kvalitet for etanercept sammenlignet med secukinumab og ustekinumab] (Bilag 4 Tabel 2). Et lignende mønster gjorde sig gældende for PASI90 efter 12-16 uger samt PASI75 og 90 efter 6 måneders behandling (Bilag 4 Tabel 1, 2, og 3).

Evidens for langtidseffekten af 2. generations immunmodulerende lægemidler (1 år eller mere) består primært af longitudinelle cohortestudier på patienter fra fase II-III RCT (8-12). Vurdering af langtidseffekten ved hjælp af PASI værdier eller PASI reduktion er vanskelig på grund af en betydelig patient drop-out. "Drug retention" (eller tolerance ved langtidsbehandling af patienter, som initialet havde en tilfredsstillende behandlingsrespons) har været foreslået som det bedste surrogatmål for langtidseffekt.

På baggrund af observationelle data foreligger der data der viser, at ustekinumab har den laveste rate af patientfrafald, ca. 6 % - 10 % pr. behandlingsår (11,13-16). I kliniske ekstensionsstudier har infliximab en høj drop-out rate på ca. 20 % - 25 % pr. behandlingsår (10,17). I en tidligere dansk opgørelse (Dermbio), havde infliximab en lav drop-out rate på ca. 10 %/år, som formentligt skyldes en hyppig dosisøgning (18). Adalimumab har vedvarende

(minimum 3 år) effekt på >50 % af primært responderede (19) og en drop-out rate på ca. 15 %/år i den danske Dermbio kohorte (20). Data for etanercept er svære at fortolke (meget lav kvalitet evidens), på grund af en diskrepans i drop-out rater i forskellige kohorte studier (nedgraderet pga. inkonsistens) mellem 15 % og 25 %/år (8,10,20), men nye data fra såvel den danske som den britiske database viser, at etanercept har en kortere overlevelse end adalimumab og infliximab (14,15). I opgørelsen fra England (15) fandt man ligeledes, at der var større frafald i gruppen, som blev behandlet med infliximab sammenlignet med adalimumab, hvorimod man ikke fandt nogen signifikant forskel i opgørelsen fra den danske database (14).

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

## Konklusion

Effekten vurderes på nuværende tidspunkt at være sammenlignelig for infliximab, secukinumab, ustekinumab og adalimumab på hudpsoriasis, mens etanercept har lavere responsrater. Apremilast har de laveste responsrater, som ikke vurderes at være klinisk relevante set i sammenhæng med de biologiske lægemidler. Langtidseffekt fra databaser indeholder kun data for ustekinumab, etanercept, adalimumab og infliximab (infliximab dog kun med lavt patient antal) og tyder på, at ustekinumab har en bedre langtidseffekt end TNF alfa blokkere (Meget lav kvalitet evidens). Den eksisterende evidens indikerer også, at etanercept har en dårligere langtidseffekt sammenlignet med adalimumab og infliximab. Det er usikkert, om der er forskel mellem adalimumab og infliximab med hensyn til deres langtidseffekt. For apremilast og secukinumab foreligger der, som angivet ovenfor, endnu kun begrænsede "real life data". Samlet set tages Apremilast ikke i betragtning på grund af manglende klinisk relevant effekt.

Vedr. klinisk effekt i psoriasis artropati blev ACR20 vurderet ved brug af PsA studier. Her blev adalimumab og infliximab vurderet klinisk relevant mere effektiv end ustekinumab samt potentelt mere effektiv end secukinumab (Bilag 4 Tabel 3). Apremilast har også her de laveste responsrater og tages derfor ikke i betragtning på grund af manglende klinisk relevant effekt. For patienter med dominerende ledssymptomer henvises til RADS-behandlingsvejledning for biologisk behandling af psoriasisartrit (PsA) ([www.rads.dk](http://www.rads.dk)) (5).

## Sikkerhed

Korttidsbivirkninger (<1 år) af præparaterne viser sammenlignelig profil for etanercept, adalimumab, secukinumab, apremilast og ustekinumab (Bilag 4 Tabel 1, 2). Fagudvalget har på baggrund af deres metaanalyser vurderet at infliximab er forbundet med højere risiko for potentelt alvorlige bivirkninger (RD=19 [95 %CI: 5 til 41] ud af 1.000 i behandling sammenlignet med placebo, Bilag 4 Tabel 1), samt at der i forhold til adalimumab og ustekinumab er en klinisk relevant forøget risiko for potentelt alvorlige bivirkninger (Bilag 4 Tabel 2). Det er sandsynliggjort at infliximab er mere immunogenet med dannelse af neutraliserende antistoffer og infusionsreaktioner som følge heraf. Infusionsreaktioner forekommer hyppigt (20 % af patienterne og svære infusionsreaktioner hos 1 % af patienterne), som behandles med infliximab (6). Intermitterende behandling med infliximab øger risiko for infusionsreaktioner til 9,2-11,1 % af alle infusioner (21). Infliximab er til psoriasis i modsætning til eks. reumatoid arthritis registeret som monoterapi (altså ikke i kombination med methotrexat), hvilket øger risiko for tab af effekt. Monoterapi med infliximab er også særligt associeret til forekomst af potentelt alvorlige infusionsreaktioner (22,23). Data for langtidsbivirkningsprofil for 2. generations immunmodulerende lægemidler stammer fra longitudinelle cohortestudier (8-11) [lav kvalitet af evidens] eller fra sikkerhedsdatabaser [meget lav kvalitet af evidens] (Tabel 2). Langtids sikkerhedsdata for infliximab behandling hos patienter med psoriasis mangler, et enkelt studie følger patienterne 52 uger, men 3 og 5 års data forligger ikke og cohortestudierne fra forskellige databaser over patienter med psoriasis i biologisk behandling inkluderer ingen eller kun få patienter i behandling med infliximab, da dette stof kun anvendes sparsomt til psoriasis (14-16). Bivirkninger kan være

RADS Baggrundsnotat:

2. generations immunmodulerende behandling af psoriasis og psoriasisartropati

forskellige afhængig af grundsygdom, og fagudvalget har lagt vægt på data fra patienter med psoriasis.

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

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

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

## 8 Adherence

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

## 9 Håndtering af lægemidlerne

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

### Lægemidler til psoriasis og psoriasisartropati

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

## Lægemidler til psoriasis og psoriasisartropati, fortsat

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

### Kilder:

EMA produktresumé Otezla 16/02/2015  
 EMA produktresumé Enbrel 06/11/2015  
 EMA produktresumé Benepali 148/01/2016  
 EMA produktresumé Remicade 27/08/2015

EMA produktresumé Remsima 20/4/2015  
 EMA produktresumé Humira 09/10/2015  
 EMA produktresumé Stelara 13/8/2015  
 EMA produktresumé Cosentyx 11/05/2015  
[www.ProMedicin.dk](http://www.ProMedicin.dk)

## 10 Værdier og præferencer

**Behandlingspauser:** Behandling af psoriasis er langvarig og i den daglige klinik opstår der behov for midlertidig pausering af behandlingen (for eksempel i tilfælde af rejser, graviditet, kirurgiske indgreb, anden sygdom, eller lign.). Derfor har fagudvalget i deres vurdering af præparater lagt vægt på mulighed for behandlingspauser. Det er blevet dokumenteret for adalimumab, etanercept og ustekinumab, at behandlingspauser ikke fører til overfølsomhed for disse lægemidler og at den kliniske effekt sædvanligvis kan genskabes hos 70 - 80 % af patienter efter en behandlingspause [lav kvalitet evidens] (32-34). Dette er ikke tilfældet for infliximab [moderat kvalitet evidens] (34,35). Fagudvalget er enige i, at den intravenøse administrationsform og risikoen for intolerans/allergi ved behandlingspauser, gør infliximab uegnet som førstevalgslægemiddel, undtagen i situationer nævnt under afsnittet omhandlende indikationer.

**Patientpræferencer:** Der mangler generelt studier til at belyse patienters præference hvad angår lægemiddelform og -administration ved psoriasis. De vigtigste forhold for patienten i forhold til behandlingsvalg synes i prioriteret rækkefølge at være:

Behandlingseffekt, sikkerhed, læge-patient-kommunikation, egenudgift og først derefter administrationsform og "convenience" af det givne lægemiddel (36-39). Enkelte studier har indikeret at en subkutan administrationsform foretrækkes frem for en intravenøs, mens der ikke for nuværende foreligger evidens for at tabletbehandling er en foretrukken administrationsform (40).

### **Patientforeningen Psoriasisforeningen lægger vægt på at:**

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

### **RADS lægger vægt på:**

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

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

Ligeledes er der ikke dosisjusteringsdata på secukinumab. Secukinumab har dog været undersøgt i to forskellige doseringer, henholdsvis 150 mg og 300 mg (44). Studiet var ikke designet til at vurdere forskelle mellem de to doser, men det blev konkluderet, at 300 mg

gennem hele studiet var mere effektiv mht. PASI reduktion end 150 mg secukinumab. 300 mg er den registrerede dosis i Europa. Det er den højest undersøgte dosis og der er derfor i øjeblikket ikke holdepunkt for yderligere dosisøgning.

På samme vis foreligger der ikke dosisjusteringsdata for apremilast. I den registrerede dosis rapporteres der en del gastrointestinale bivirkninger, og der er derfor ikke holdepunkt for yderligere dosis opjustering.

## 11 Konklusion vedr. lægemidlerne

**P<sub>1</sub>**

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

Ved tidligere effekttab overfor aktuelt lægemiddel anvendes næstfølgende lægemiddel.

|  |   |
|--|---|
| <b>1. linje, 2. og 3. linje</b> uprioriteret<br>til min. 80 % af populationen (1. linje)<br>(Stærk anbefaling for) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Adalimumab</b><br/>eller</li> <li>• <b>Ustekinumab</b><br/>eller</li> <li>• <b>Secukinumab</b></li> </ul> |
| <b>4. og 5. linje</b><br>(Svag anbefaling for)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Etanercept</b><br/>eller</li> <li>• <b>Infliximab</b></li> </ul>  |
| <b>Anbefales ikke*</b><br>(Svag anbefaling i mod)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Apremilast</b></li> </ul>   |

\* Apremilast anbefales ikke for patientpopulationen P<sub>1</sub> på baggrund af den kliniske relevant dårligere effekt end de anbefalede lægemidler.

**P<sub>2</sub>**

**Naive og skifte patienter med moderat til svær psoriasis med ledpåvirkning\***, som har oplevet behandlingssvigt på konventionel 1. generations immunmodulerende behandling med en PASI > 10 i henhold til DDS guideline.

Ved tidligere effekttab overfor aktuelt lægemiddel anvendes næstfølgende lægemiddel.

|  |   |
|--|---|
| <b>1. og 2. linje</b> uprioriteret<br>til min. 80 % af populationen (1. linje)<br>(Stærk anbefaling for) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Adalimumab</b><br/>eller</li> <li>• <b>Secukinumab</b></li> </ul> |
| <b>3. linje</b><br>(Stærk anbefaling for)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ustekinumab</b></li> </ul>  |
| <b>4. og 5. linje</b> , uprioriteret<br>(Svag anbefaling for)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Etanercept</b><br/>eller</li> <li>• <b>Infliximab</b></li> </ul>  |
| <b>Anbefales ikke**</b><br>(Svag anbefaling i mod)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Apremilast</b></li> </ul>   |

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

\*\* Apremilast anbefales ikke for patientpopulationen P<sub>2</sub> på baggrund af den kliniske relevant dårligere effekt end de anbefalede lægemidler.

## 12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

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

| Patientantal, fagudvalgets skøn    | Incidens | Prævalens  |
|------------------------------------|----------|------------|
| Psoriasis bionaive                 | 102      | 925 (skøn) |
| Psoriasis skiftepatient            | 24       |            |
| Psoriasis artropati, Bionaive      | 26       | 725 (skøn) |
| Psoriasis artropati, skiftepatient | 11       |            |

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

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

### Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

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

## 13 Kriterier for igangsætning af behandling

I overensstemmelse med nationale og internationale guidelines (5) skal patienten have psoriasis med svære hudmanifestationer, defineret som PASI  $\geq 10$ , eller DLQI  $\geq 10$ .

Sværhedsgraden dokumenteres før påbegyndelsen af biologisk behandling. For patienter, som skifter fra 1. generations immunmodulerende behandling til 2. generations immunmodulerende behandling, kan sværhedsgradsmåling fra før påbegyndelse af den første behandling anvendes. Begrundelsen er, at PASI/DLQI påvirkes af behandling, og man som udgangspunkt ikke anvender wash-out periode.

- Psoriasis vulgaris
- Alder > 18 år
- Patienten responderer ikke på, eller har kontraindikationer over for eller er intolerant (unacceptable virkninger) over for lokalbehandling med steroid, lysbehandling i form af smalspektret UVB eller PUVA og methotrexat (MTX). Manglende respons på methotrexat defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, som er behandlet minimum 2 mdr. med højeste tolererede dosis (15-20 mg ugentligt peroralt) (45). Ved utilstrækkelig effekt eller gastrointestinale gener af oral MTX skal subkutan administration forsøges. Manglende vilje til at begrænse alkoholforbruget er en kontraindikation for MTX, men ikke en genvej til biologisk behandling. Patienten bør derfor forsøge en anden oral behandling før biologisk behandling initieres.
- Hvis der er kontraindikationer for methotrexat bør patienten, før biologisk behandling påbegyndes, ligeledes have manglende respons eller have kontraindikationer over for, eller være intolerant (unacceptable bivirkninger) over for ciclosporin eller acitretin. Manglende respons på ciclosporin defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patient, som er behandlet minimum 2 mdr. med ciclosporin i en dosis på 2,5-5 mg/kg daglig. Manglende respons på acitretin defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienten, som er behandlet minimum 3 mdr. med acitretin i en dosis på 25-50 mg dagligt.

## 14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Da al behandling med biologiske lægemidler skal følge fælles kliniske retningslinjer og rapporteres til relevant database, er det et absolut krav fra Sundhedsstyrelsen, at alle behandlinger af dermatologiske patienter med de i denne vejledning omhandlede biologiske lægemidler rapporteres til Dermbio ([www.dermbio.dk](http://www.dermbio.dk)). Rapportering af relevante parametre til Dermbio vil tillige kunne anvendes i forbindelse med analyse af forbrug, skift mellem de biologiske lægemidler og monitorering af efterlevelse af behandlingsvejledning.

Bivirkninger skal som i alle andre tilfælde inrapporteres til Lægemiddelstyrelsen, for eksempel gennem [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk).

## 15 Kriterier for skift af behandling

10 % - 15 % af patienter/år vil have behov for præparatskift på grund af aftagende klinisk effekt af anti-TNF eller en bivirkning (14). 50 % af alle patienter vil stoppe/skifte behandling med anti-TNF inden for 4 år (20). Ustekinumab har et 5 % - 10 % frafald/år.

Skift fra en anti-TNF til en anden anti-TNF er forbundet med en 10 % - 40 % lavere responsrate (PASI50, PASI75) i forhold til effekten hos biologisk naive patienter i fase III kliniske studier (46). Skift fra anti-TNF til ustekinumab er forbundet med et 10 %-20 % lavere initiale respons (moderat kvalitet evidens) (46), men responsen synes at være bevaret for minimum et år (13) (meget lav kvalitet evidens).

Det primære behandlingssvigt synes ofte at være en klasseeffekt og skift til præparat med anden virkningsmekanisme (anti-TNF til anti-p40 og vice versa) er en mere rationel tilgang end skift inden for den samme terapeutiske gruppe (anti-TNF til anden anti-TNF). Dette gælder ikke patienter med psoriasis artrit, hvor behandlinger med anti-TNF-alfa antistof har en bedre dokumenteret effekt.

For apremilast er vist dårligere respons hos patienter som tidligere har fået biologisk behandling (47).

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

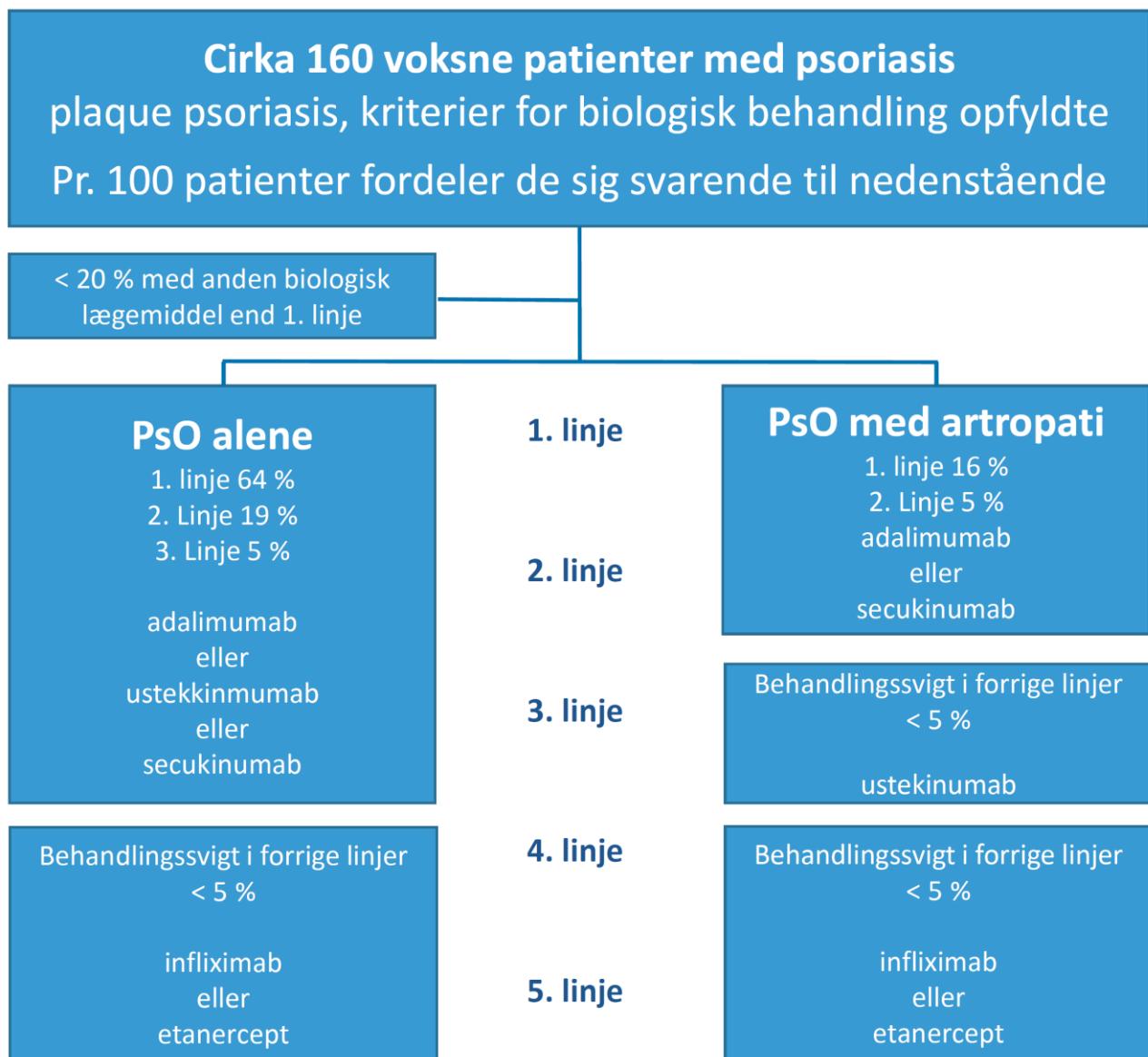
- Behandling modificeres ved at tilføje en konventionel behandling (methotrexat, kortvarig UVB-behandling, retinoider) (meget lav kvalitet, svag rekommendation for).
- Øgning af dosis af 2. generations immunmodulerende behandling eller forkortet behandlingsinterval (lav kvalitet evidens, stærk rekommendation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

Fortsætte uændret, hvis det skønnes at det ikke er realistisk at opnå bedre effekt på anden behandling.

## 16 Kriterier for seponering af behandling

Ved opfyldelse af langsigtede behandlingsmål vil behandling sædvanligvis fortsætte, og der kan ikke forventes ophør med 2. generations immunmodulerende biologisk behandling, som må opfattes som værende livsvarig for patienter med disse sygdomme.

## 17 Algoritme



## **18 Monitorering af lægemiddelforbruget**

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

Der opfordres derfor til at den løbende opfølgning foretages regionalt.

Samlet findes DermBio Årsrapport. Denne rapport udkommer typisk i 3. eller 4. kvartal efter det udløbne kalenderår, og kan downloades fra [www.derbio.dk](http://www.derbio.dk).

## **19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet**

Som udgangspunkt foretages en ny vurdering af behandlingsområdet hver 3. år.

I den mellemliggende periode foretages opdateringer når der er fremkommet nye data som har betydning for baggrundsnotats konklusioner. Her tænkes specielt på nye indikationer for kendte lægemidler eller nye lægemidler inden for terapiområdet.

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

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

## 20 Referencer

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

15. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* November 2015;135(11):2632–40.
16. van den Reek JMPA, Zweegers J, Kievit W, Otero ME, van Lü mig PPM, Driessen RJB, et al. «Happy» drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: results from the BioCAPTURE network. *Br J Dermatol.* November 2014;171(5):1189–96.
17. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne J-P, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet Lond Engl.* 15. Oktober 2005;366(9494):1367–74.
18. Mehren CR, Gniadecki R. Dose-creep of Infliximab during psoriasis treatment: an observational study. *Acta Derm Venereol.* Juli 2012;92(4):355–7.
19. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* September 2010;63(3):448–56.
20. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* Maj 2011;164(5):1091–6.
21. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* Januar 2007;56(1):31.e1–15.
22. Wang Z, Wang J, Fu L, Dong S, Ge Y, Zhang J, et al. Effectiveness and risk associated with infliximab alone and in combination with immunosuppressors for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(4):4846–54.
23. Spertino J, Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Puig L. Long-term study of infliximab for psoriasis in daily practice: drug survival depends on combined treatment, obesity and infusion reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* November 2014;28(11):1514–21.
24. Reich K. FC07-03. I 2011.
25. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* December 2013;27(12):1535–45.
26. U.S. Food and Drug Administration. Update on the TNF- $\alpha$  blocking agents [Internet]. 2002. Hentet fra: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1\\_01\\_B-TNF.Briefing.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_B-TNF.Briefing.htm)
27. Gutierrez-Ureña S, Molina JF, García CO, Cuéllar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* Februar 1996;39(2):272–6.
28. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J, et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood.* 1. Juni 2002;99(11):3909–15.
29. Lateef O, Shakoor N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf.* Juli 2005;4(4):723–30.
30. Goren A, Carter C, Lee S. Patient reported health outcomes and non-adherence in psoriasis patients receiving adalimumab or ustekinumab for moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatol Treat.* 19. Juni 2015;1–8.

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

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

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

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

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

## **21 Bilagsoversigt**

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

## 22 Fagudvalgets sammensætning

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>Fagudvalgets sammensætning</b> | <b>Lars Erik Bryld</b> , formand, overlæge, cand.med., lektor, ph.d.<br>Dansk Dermatologisk Selskab og Region Sjælland.<br><b>Lars Iversen</b> , næstformand, professor, dr.med.<br>Dansk Dermatologisk Selskab og Region Midtjylland.<br><b>Sigurd Broesby-Olsen</b> , overlæge, klinisk lektor.<br>Region Syddanmark<br><b>Lone Skov</b> , professor, overlæge, dr.med., ph.d.<br>DERMBIO og Region Hovedstaden<br><b>Birgitte Brock</b> , overlæge, lektor, ph.d., sektionsleder<br>Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi<br><b>Camilla Munk Mikkelsen</b> , farmaceutisk sekretær, cand.pharm.<br>Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse<br><b>Robin Christensen</b> , professor, ph.d., Parker Instituttet.<br>Inviteret af formanden |
|-----------------------------------|---|

## 23 Ændringslog

| <b>Version</b> | <b>Dato</b> | <b>Ændring</b>   |
|----------------|-------------|--|
| 1.0            | 2012.01     | 1. vurdering   |
| 2.0            | 2013.06     | Stadfæstelse af ustekinumab som muligt 1. valg.  |
| 3.0            | 2016.05     | Vurdering af secukinumab og apremilast.<br>Anbefaling af secukinumab som muligt 1. valg ved psoriasis og ved psoriasisartropati. |

# Bilag 1

09092015

Dansk Dermatologisk Selskab

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

## 1. Kommissorium

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

## 2. Arbejdsgruppe

Psoriasisudvalget under DDS

## 3. Definition af moderat til svær psoriasis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

##### ***For methotrexat gælder:***

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

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

##### ***For lysbehandling gælder:***

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

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

##### ***For ciclosporin gælder:***

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

##### ***For acitretin gælder:***

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

#### **5. Enkeltilskud og kronikertilskud**

Lægemiddelstyrelsen vil normalt bevilge enkeltilskud, når ovenstående betingelser er

opfyldt og fremgår af ansøgningen.

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

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

## **6. Forundersøgelse og registrering**

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

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

## **7. Anden generations immunomodulatorisk behandling indiceret for psoriasis**

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

## **8. Etanercept**

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

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

### **8.1 Forundersøgelser**

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

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

Urinundersøgelse for nitrit, leukocytter, albumin og hæmoglobin.

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

### **8.2 Toksicitet og kontraindikationer**

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

### **8.3 Dosis og kontrol**

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

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

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

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

### **8.4 Behandlingspause**

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

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

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

### **8.5 Kombination med anden behandling for psoriasis**

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

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

### **8.6 Skift fra etanercept til anden behandling**

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

### **8.7 Graviditet og amning**

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

## **8.8 Patientinformation**

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

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

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

## **9. Infliximab**

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

Infliximab danner et stabilt komplex med alle former af TNF-alfa både opløselig og membranbundne. Infliximab er registreret til behandling af psoriasis og psoriasis arthropati hos voksne.

Virkningen er hurtigt indsættende.

### **9.1 Forundersøgelser**

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

Der skal foreliggende en komplet liste over anden medicin.

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

Urinundersøgelse for nitrit, leukocytter, albumin og hæmoglobin.

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

### **9.2 Kontrol**

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

Infusionsvarigheden er 2 timer efterfulgt af en observationsperiode på 1 time. Hvis der efter de første 5 infliximab-infusioner ikke har været infusionsreaktion, forkortes infusionsvarigheden til 1 time og observationsperioden til  $\frac{1}{2}$  time. Hvis der efter 10

Infliximab-infusioner ikke har været infusionsreaktioner, kan infusionsvarigheden forkortes til  $\frac{1}{2}$  time, og den efterfølgende observation ophæves.

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

betydning. Hvis ALAT stiger markant 3-5 gange over øvre grænse bør behandlingen dog seponeres, da udvikling af toksisk og autoimmun hepatitis er set. I studier med patienter, som havde reumatoid arthrit, udviklede helt op til 50% af patienterne positiv ANA og en lille gruppe positiv anti-DNA, dog oftest uden kliniske symptomer.

Infliximab har en lang halveringstid (9 dage) og kan påvises i blodet helt op til 8 uger efter infusion.

### **9.3 Toksicitet og kontraindikationer**

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

### **9.4 Dosis**

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

Efterfølgende kontrolleres effekt og tolerabilitet hver 8. uge i forbindelse med infusion.

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

### **9.5 Behandlingspause**

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

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

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

### **9.6 Kombination med anden behandling for psoriasis**

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

## **9.7 Skift fra infliximab til anden behandling**

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

## **9.8 Graviditet og amning**

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

## **9.9 Patientinformation**

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

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

## **10. Adalimumab**

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

### **10.1 Forundersøgelse**

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

Der skal foreligge en komplet liste over anden medicin.

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

Urinundersøgelse for nitrit, leukocytter, albumin og hæmoglobin.

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

### **10.2 Dosis og kontrol**

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

Ved 50-75% bedring foretages en individuel vurdering.

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

### **10.3 Toksicitet og kontraindikationer**

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

### **10.4 Behandlingspause**

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

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

### **10.5 Kombination med anden behandling for psoriasis**

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

### **10.6 Skift fra adalimumab til anden behandling**

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

### **10.7 Patientinformation**

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

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

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

### **10.8 Graviditet og amning**

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

## **11. Ustekinumab**

Ustekinumab er et rekombinant human monoklonalt antistof af typen IgG1 rettet

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

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

### **11.1 Forundersøgelser**

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

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

Urinundersøgelse for nitrit, leukocytter, albumin og hæmoglobin.

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

### **11.2 Kontrol**

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

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

### **11.3 Toksicitet og kontraindikationer**

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

### **11.4 Dosis**

Den anbefalede dosis for ustekinumab hos voksne er 45 mg s.c. uge 0, uge 4 og derefter hver 12. uge. Hos patienter med legemsvægt over 100 kg startes med 90 mg med intervaller som nævnt ovenfor.

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

Der anbefales klinisk kontrol samtidig med injektionerne.

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

### **11.5 Behandlingspause**

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

Behandlingspausens varighed vurderes individuelt.

Behandlingseffekten genvindes sædvanligvis ved genoptagelse af Stelara. Efter

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

### **11.6 Kombination med anden behandling**

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

### **11.7 Skift mellem ustekinumab og anden systemisk behandling for psoriasis**

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

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

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

### **11.8 Graviditet og amning**

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

### **11.9 Vaccination**

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

### **11.10 Patientinformation**

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

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

## **12. Secukinumab**

Secukinumab er et rekombinant human monoclonal antistof rettet mod interleukin-17A. Secukinumab tilhører IgG1/κ-klassen og hæmmer IL-17A, der er et vigtigt cytokin i patogenesen til psoriasis.

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

### **12.1 Forundersøgelser**

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

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

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

Urinundersøgelse for nitrit, leukocytter, albumin og hæmoglobin.

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

## **12.2 Toksicitet og kontraindikationer**

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

## **12.3 Dosis og kontrol**

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

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

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

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

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

## **12.4 Behandlingspause**

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

## **12.5 Kombination med anden behandling for psoriasis**

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

## **12.6 Skift fra secukinumab til anden behandling**

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

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

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

## **12.7 Graviditet og amning**

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

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

## **12.8 Patientinformation**

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

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

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

## **13. Apremilast**

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

### **13.1 Forundersøgelser**

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

### **13.2 Kontrol**

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

### **13.3 Toksicitet og kontraindikationer**

Der henvises til produktresumeet for apremilast.

### **13.4 Dosis**

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

### **13.5 Behandlingspause**

Ved graviditet og amning holdes behandlingspause.

### **13.6 Kombination med anden behandling**

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

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

### **13.7 Skift mellem apremilast og anden systemisk behandling for psoriasis**

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

### **13.8 Graviditet og amning**

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

### **13.9 Vaccination**

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

### **13.10 Patientinformation**

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

## **14 Biosimilære lægemidler**

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

## **15. Behandlingsmål**

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

## **16. Behandlingsvejledning**

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

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

## **17. Appendix**

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

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

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

## Bilag 2

### GRADE Metode og materialer

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

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

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

#### Dårlig Præcision:

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

#### Inkonsistente fund:

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

#### RADS Baggrundsnotat:

2. generations immunmodulerende behandling af psoriasis og psoriasisartropati

Bilag 2

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

**Metaanalyser suppleres med netværks metaanalyser:**

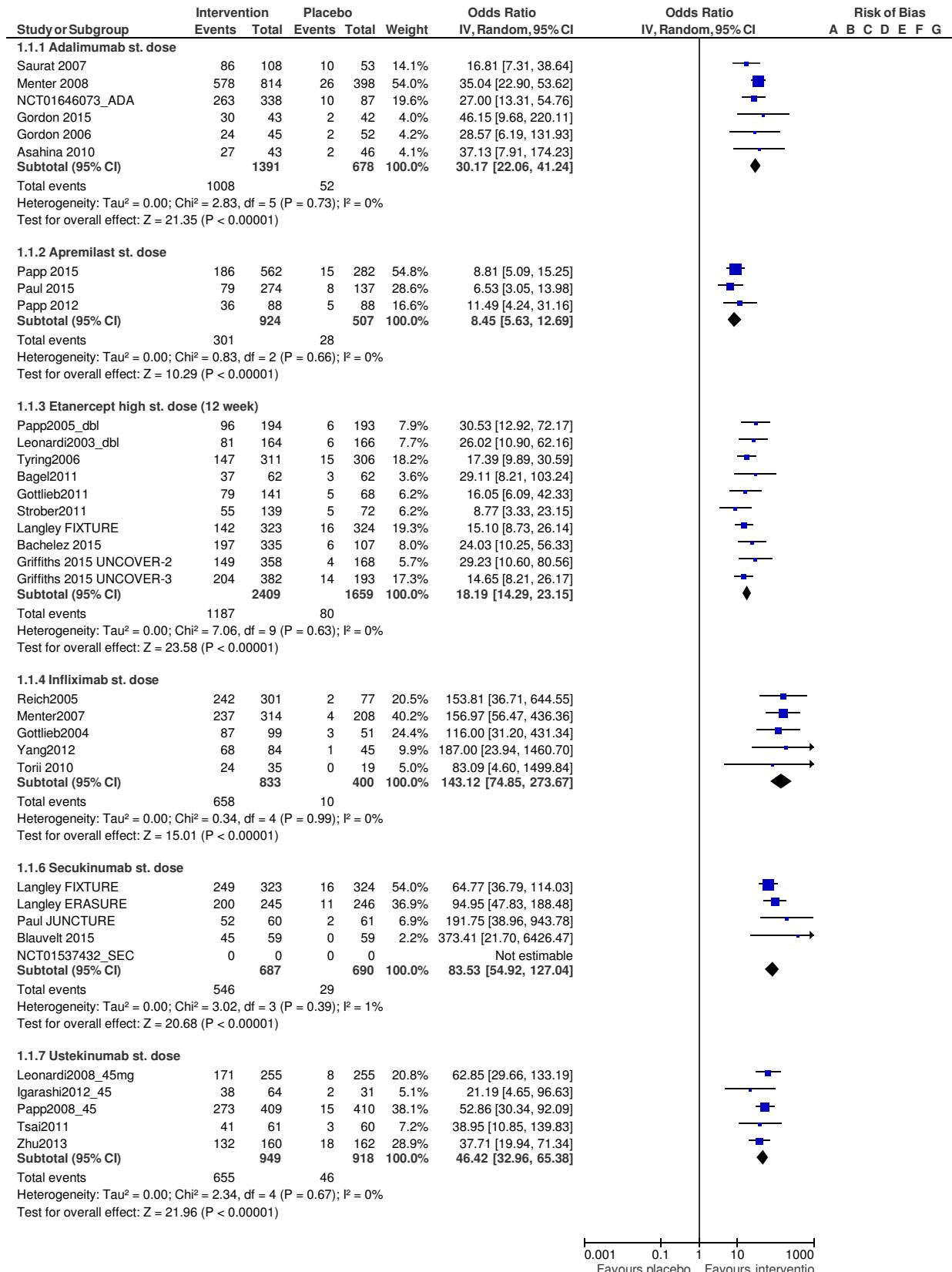
I tillæg til de direkte metaanalyser (forest plots) blev der udarbejdet netværks metaanalyser for indirekte at kunne sammenligne de inkluderede lægemidler som ikke var sammenlignet head-to-head. Der blev generelt fundet god overensstemmelse mellem de direkte metaanalyser og netværks metaanalyserne for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

RADS Baggrundsnotat:

2. generations immunmodulerende behandling af psoriasis og psoriasisartropati

Bilag 2

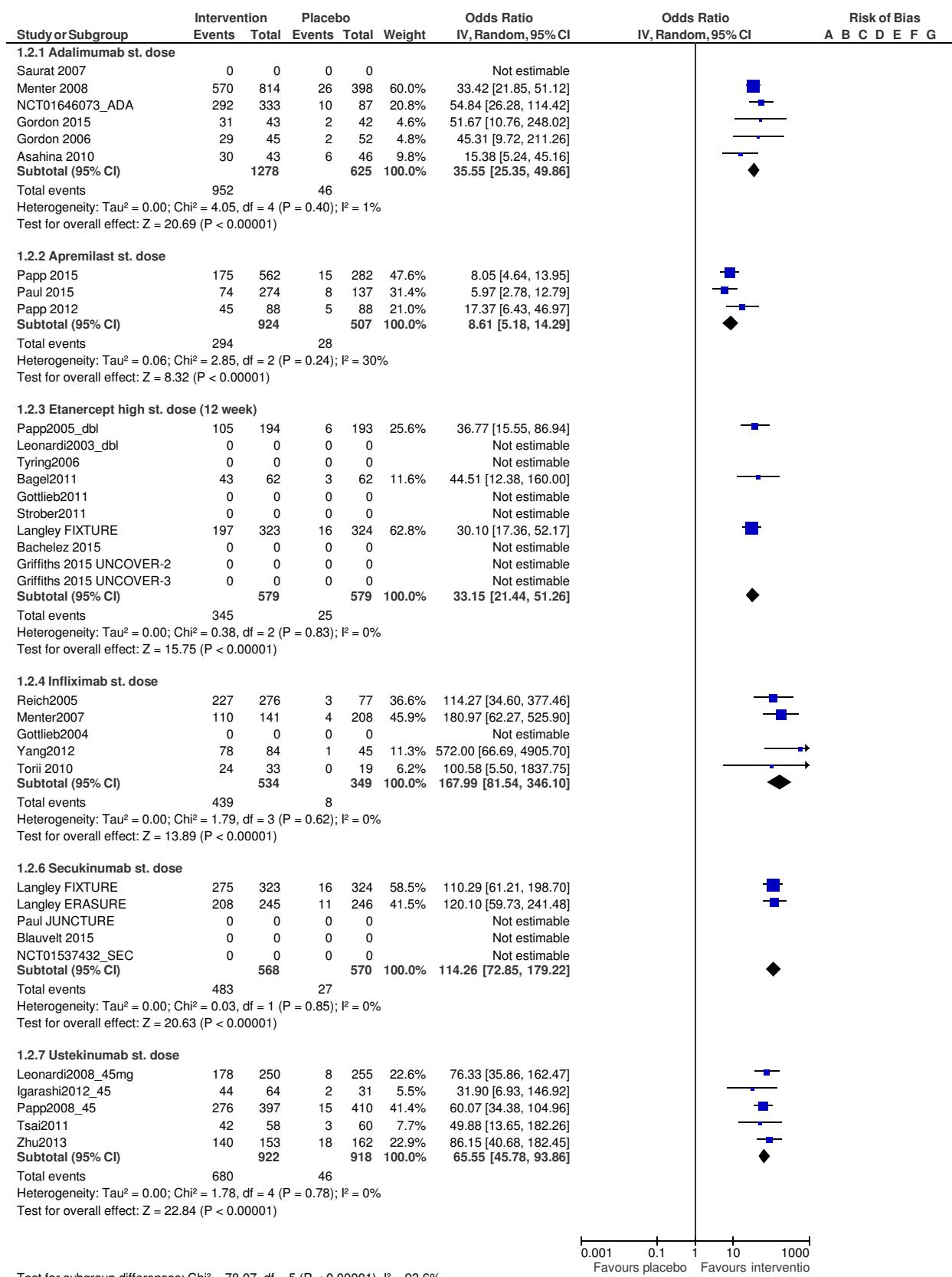
### 1.1 PASI75 ~3md



#### Risk of bias legend

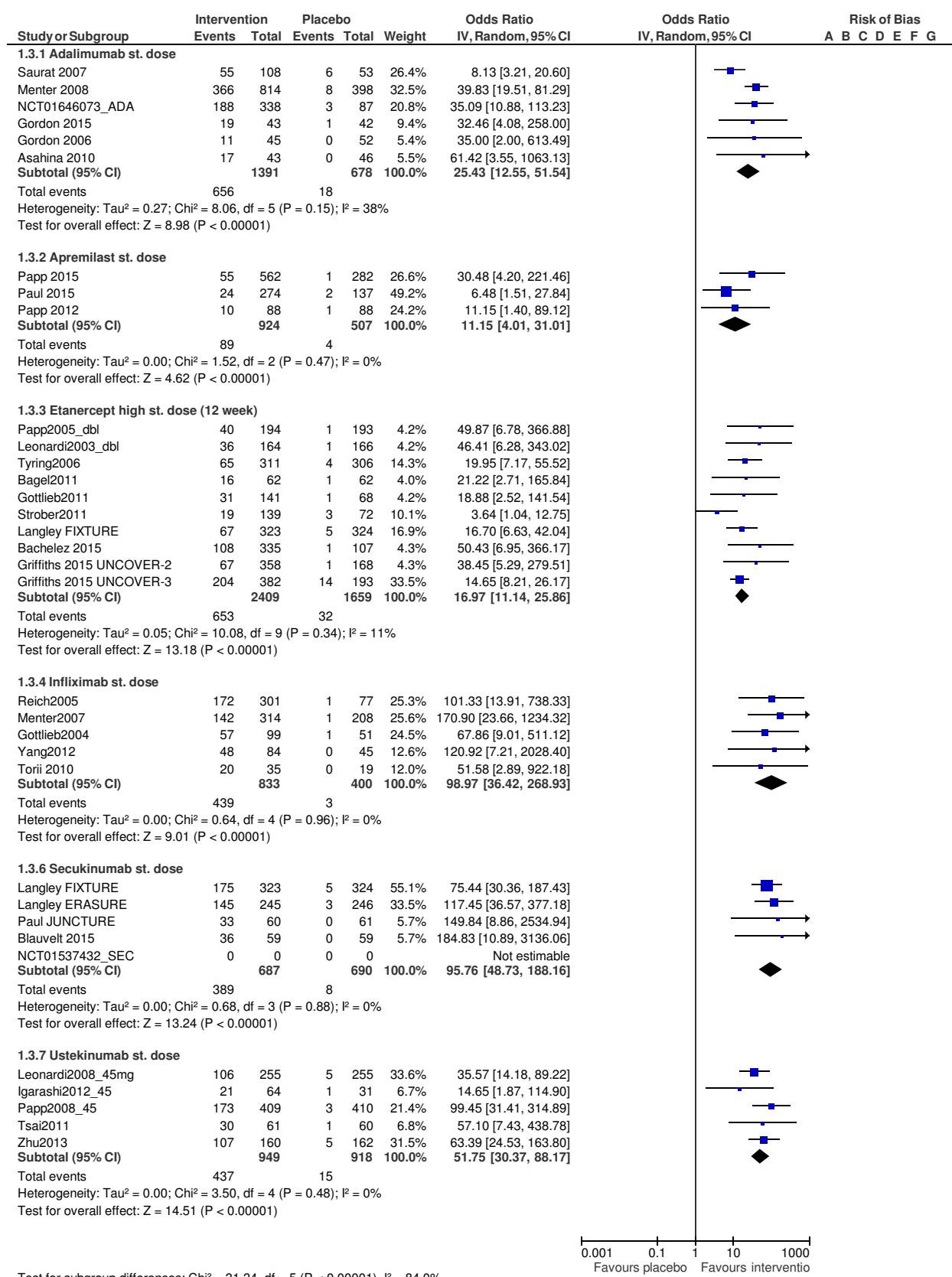
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)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

## 1.2 PASI75 ~6md



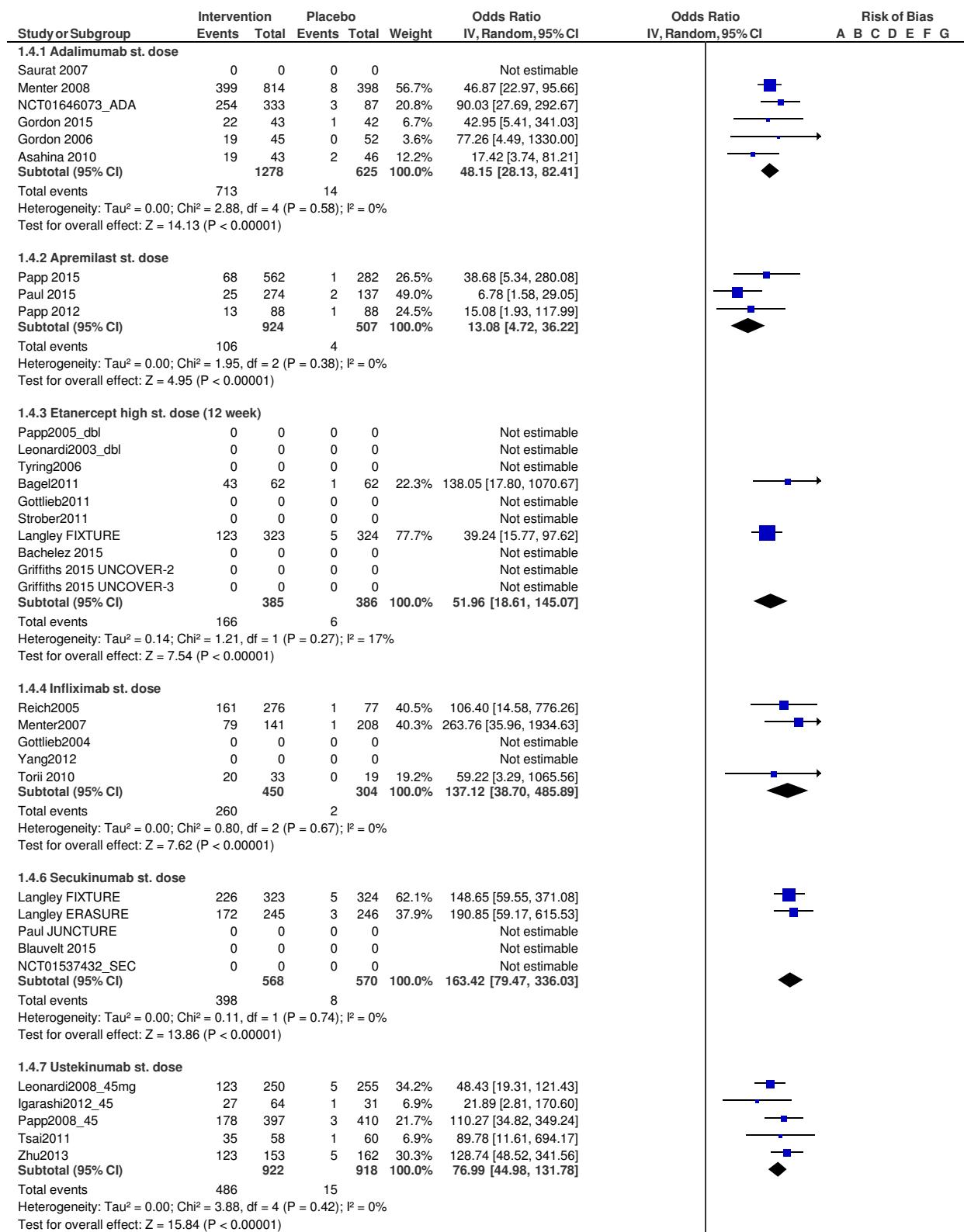
0.001    0.1    1    10    1000  
Favours placebo    Favours intervention

## 1.3 PASI90 ~3md

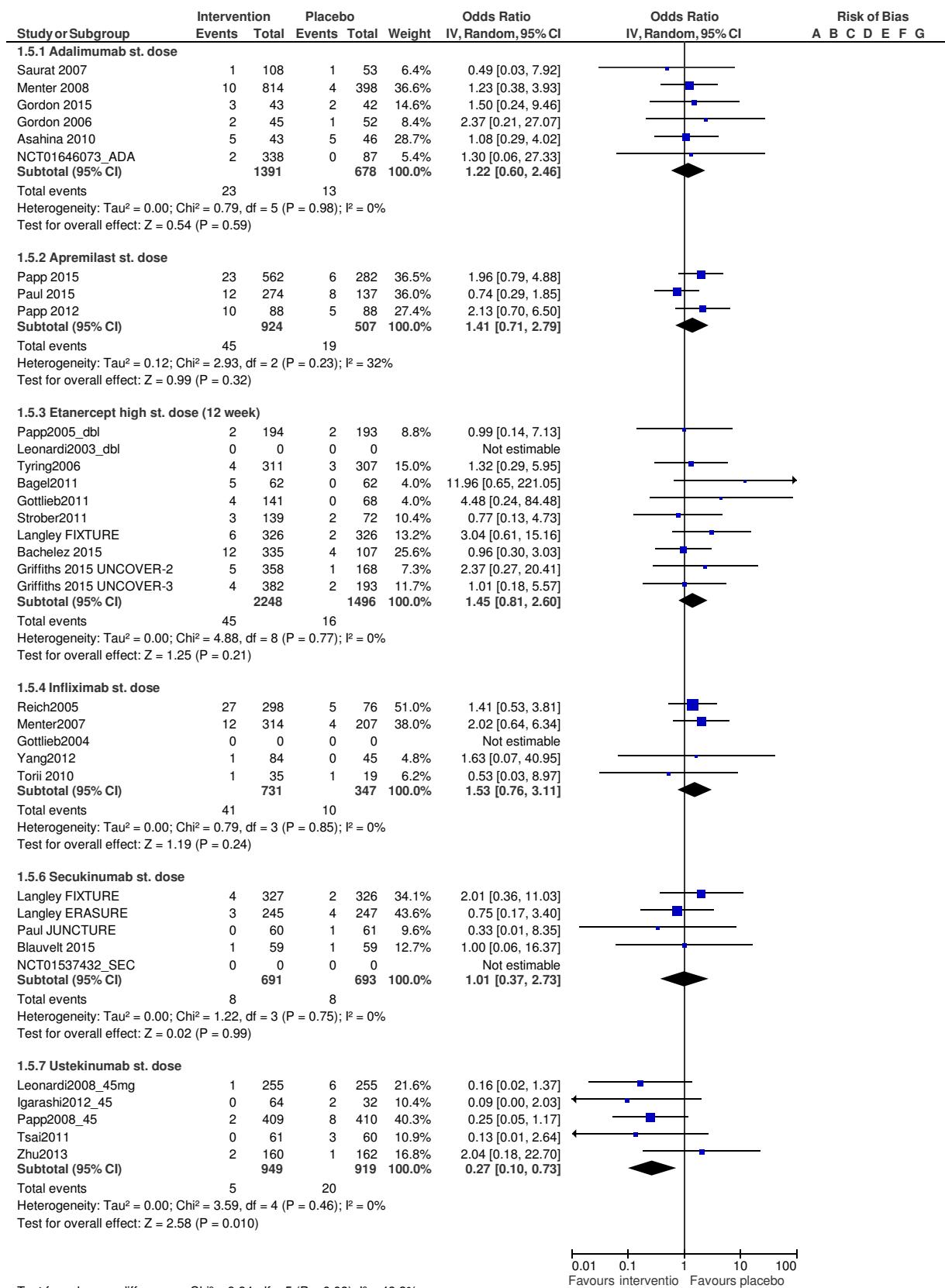
Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 31.34, df = 5 (P < 0.00001), I<sup>2</sup> = 84.0%

## Risk of bias legend

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

**1.4 PASI90 ~6md**


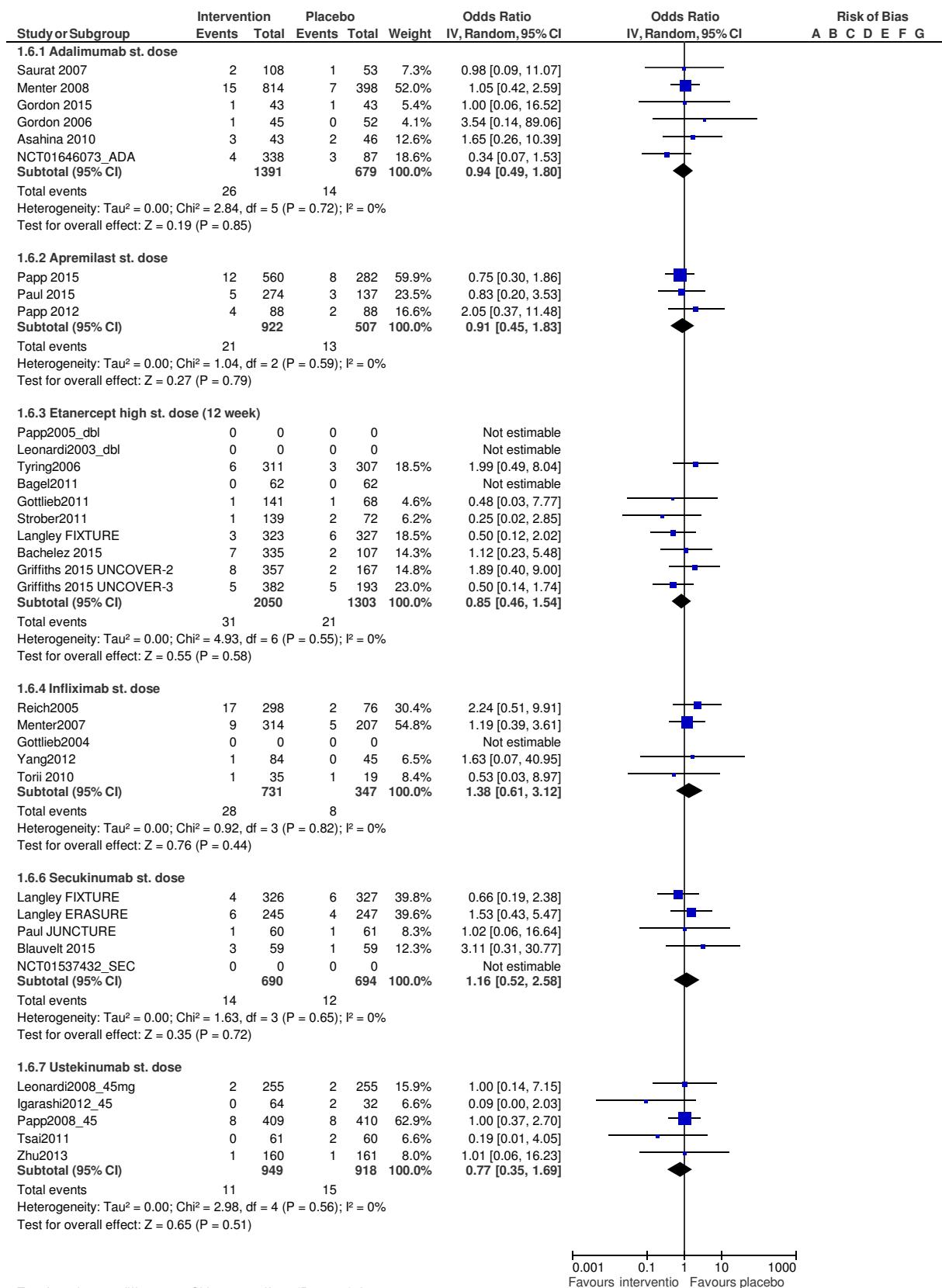
## 1.5 WD d/t AE

Test for subgroup differences:  $\chi^2 = 9.84$ , df = 5 ( $P = 0.08$ ),  $I^2 = 49.2\%$ 

## Risk of bias legend

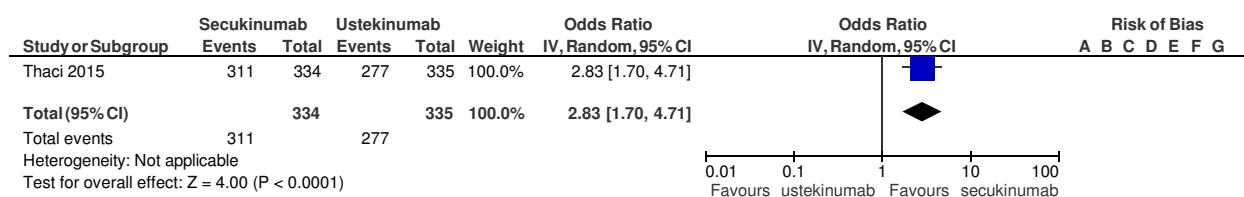
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)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

## 1.6 SAE



## 4 Secukinumab vs. ustekinumab

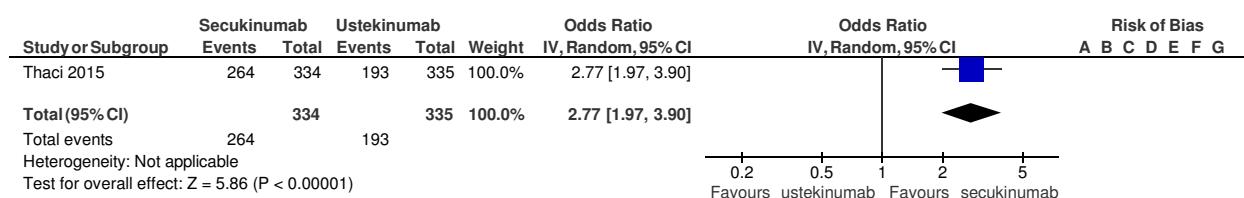
## 4.1 PASI75~3md



## Risk of bias legend

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

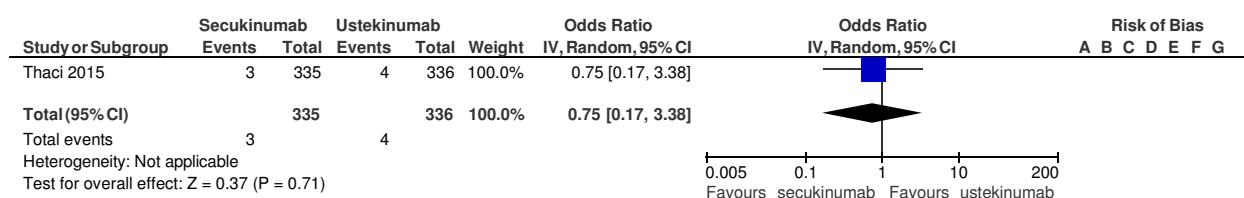
## 4.2 PASI90~3md



## Risk of bias legend

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

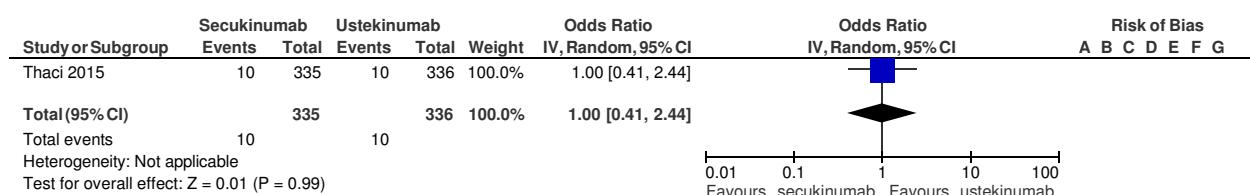
## 4.3 WD d/t AE



## Risk of bias legend

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

## 4.4 SAE

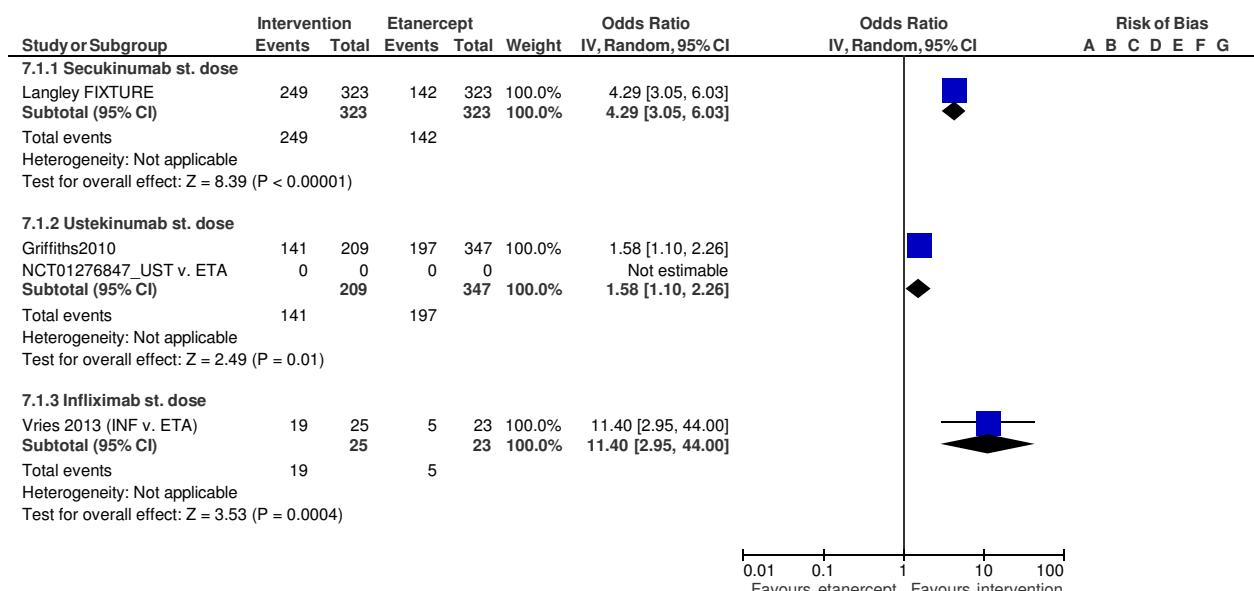


## Risk of bias legend

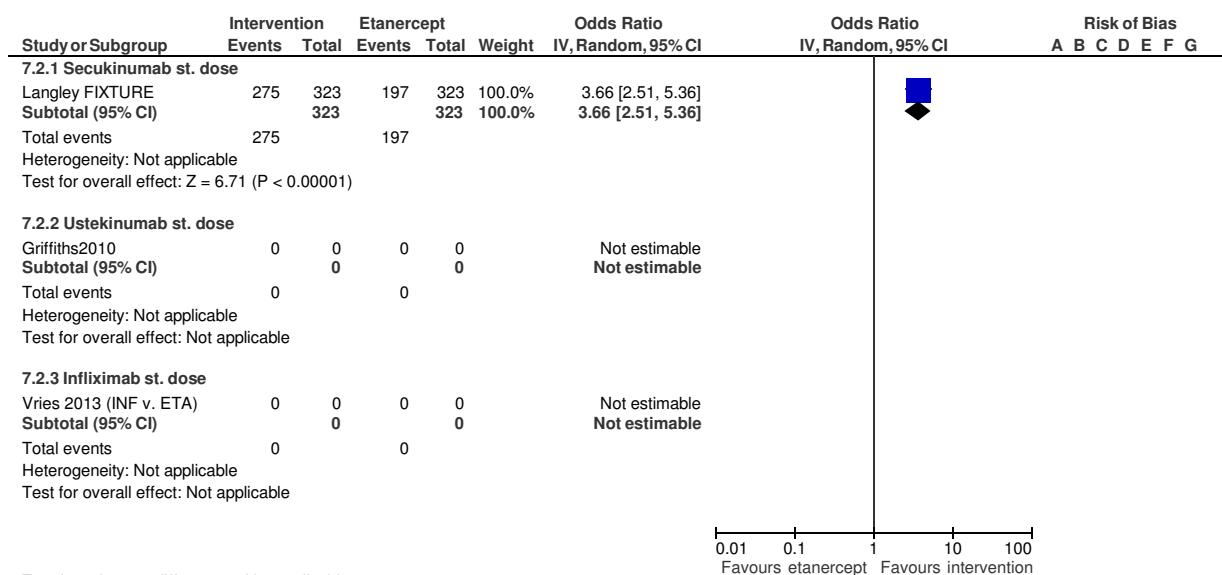
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)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

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

## 7.1 PASI75 ~3md



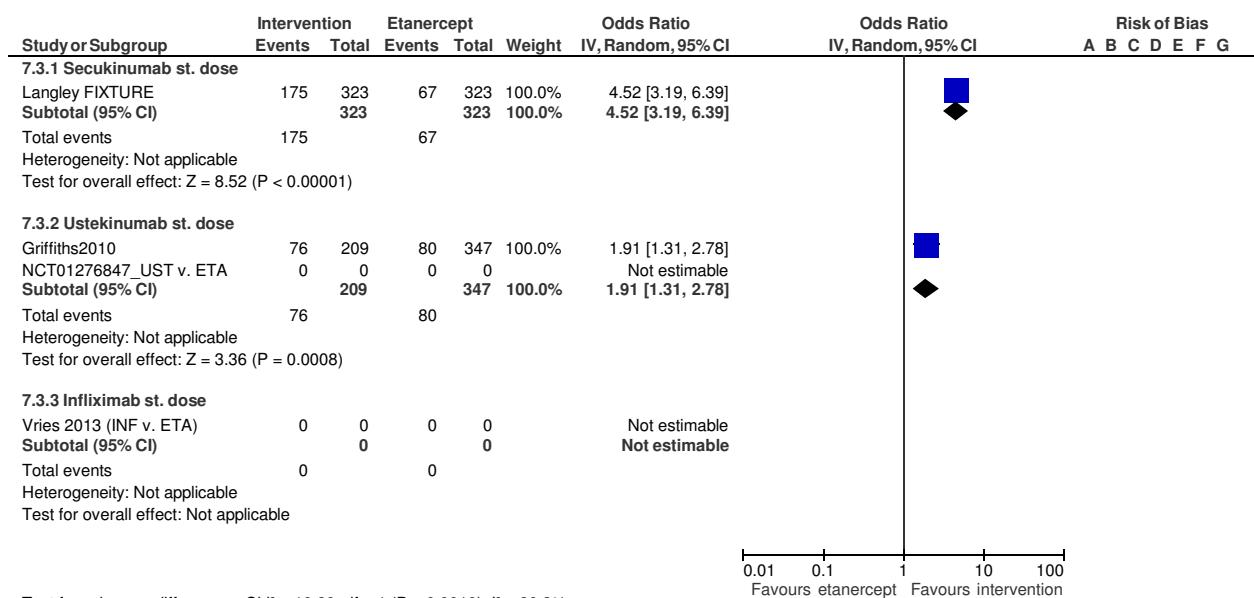
## 7.2 PASI75 ~6md



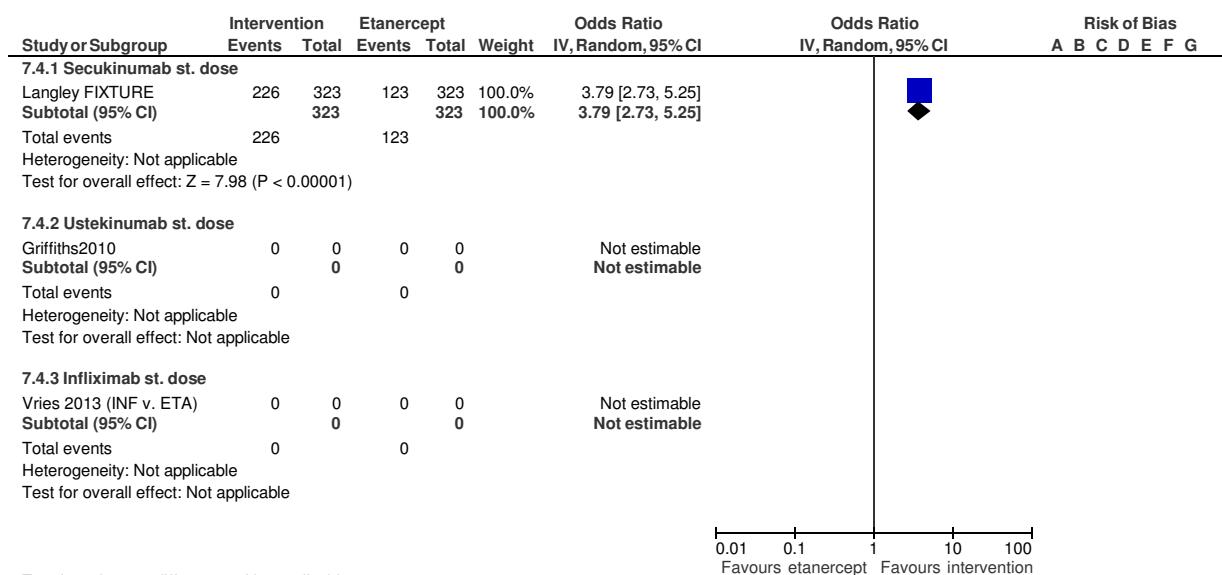
## Risk of bias legend

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

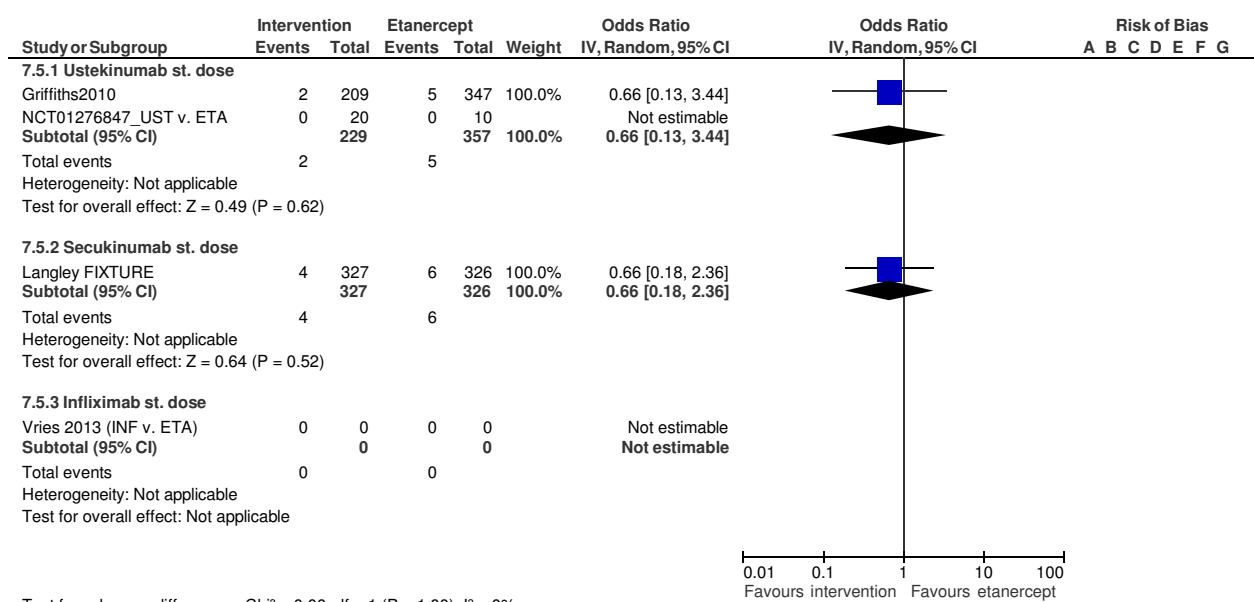
## 7.3 PASI90 ~3md



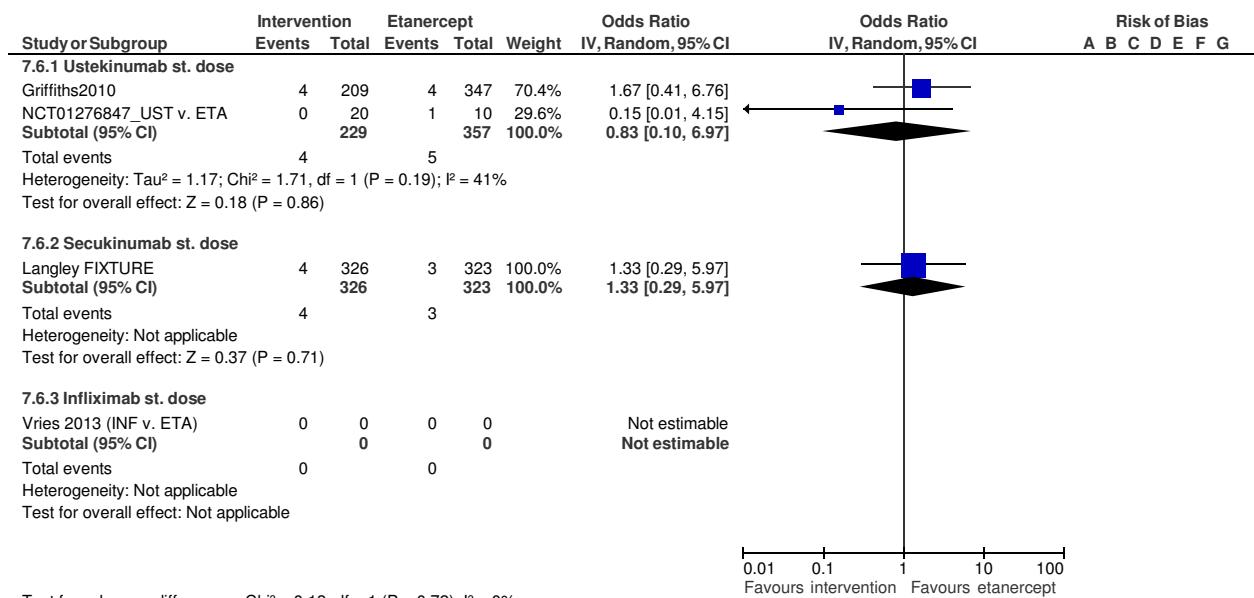
## 7.4 PASI90 ~6md



## 7.5 WD d/t AE

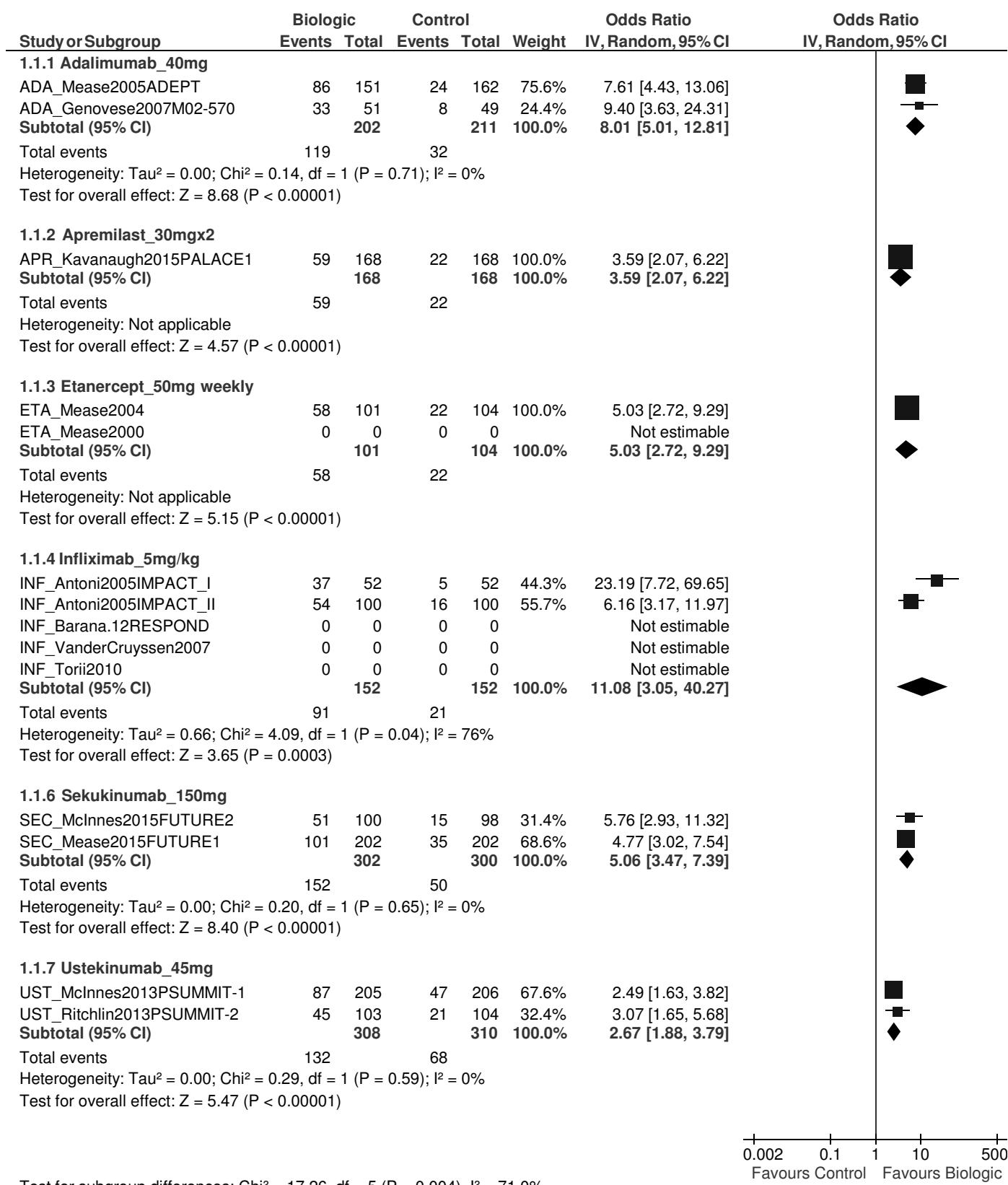


## 7.6 SAE



**1 Biologic vs. control**

## 1.1 ACR20~6md



0.002 0.1 1 10 500  
Favours Control Favours Biologic

Risk of bias legend

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



## Bilag 4 - Resultater på kritiske effektmål (GRADE evidensprofiler)

Tabel 1: Primære effektmål i forhold til placebo

| Outcome         | Drug#1      | Drug#2  | Direct evidence |       |        |                       | Network meta-analysis |       |        |                       | Absolute Effect*     |     |    |
|-----------------|-------------|---------|-----------------|-------|--------|-----------------------|-----------------------|-------|--------|-----------------------|----------------------|-----|----|
| PASI75 3 months |             |         | OR (95% CI)     |       |        | QoE                   | OR (95% CI)           |       |        | QoE                   | RD pr. 100 (95% CI)  |     |    |
|                 | Adalimumab  | Placebo | 30.17           | 22.06 | 41.24  | High                  | 36.62                 | 27.61 | 48.58  | High                  | 60                   | 54  | 66 |
|                 | Apremilast  | Placebo | 8.45            | 5.63  | 12.69  | High                  | 8.94                  | 6.30  | 12.68  | High                  | 27                   | 20  | 34 |
|                 | Etanercept  | Placebo | 18.19           | 14.29 | 23.15  | High                  | 20.07                 | 16.49 | 24.41  | High                  | 46                   | 41  | 51 |
|                 | Infliximab  | Placebo | 143.1           | 74.85 | 273.67 | High                  | 90.35                 | 63.01 | 129.55 | Moderate <sup>2</sup> | 77                   | 71  | 82 |
|                 | Secukinumab | Placebo | 83.53           | 54.92 | 127.04 | High                  | 94.12                 | 71.61 | 123.69 | High                  | 78                   | 74  | 81 |
|                 | Ustekinumab | Placebo | 46.42           | 32.96 | 65.38  | High                  | 40.26                 | 31.95 | 50.73  | High                  | 62                   | 57  | 67 |
| PASI90 3 months |             |         | OR (95% CI)     |       |        | QoE                   | OR (95% CI)           |       |        | QoE                   |                      |     |    |
|                 | Adalimumab  | Placebo | 25.43           | 12.55 | 51.54  | High                  | 47.03                 | 31.98 | 69.17  | Moderate <sup>2</sup> | 37                   | 28  | 46 |
|                 | Apremilast  | Placebo | 11.15           | 4.01  | 31.01  | High                  | 7.99                  | 4.83  | 13.22  | High                  | 8                    | 5   | 14 |
|                 | Etanercept  | Placebo | 16.97           | 11.14 | 25.86  | High                  | 20.58                 | 15.12 | 28.02  | High                  | 20                   | 15  | 26 |
|                 | Infliximab  | Placebo | 98.97           | 36.42 | 268.93 | High                  | 82.62                 | 53.79 | 126.90 | High                  | 51                   | 40  | 61 |
|                 | Secukinumab | Placebo | 95.76           | 48.73 | 188.16 | High                  | 110.23                | 77.22 | 157.37 | High                  | 58                   | 49  | 66 |
|                 | Ustekinumab | Placebo | 51.75           | 30.37 | 88.17  | High                  | 49.73                 | 35.82 | 69.05  | High                  | 38                   | 31  | 46 |
| WD d/t AE(s)    |             |         | OR (95% CI)     |       |        | QoE                   | OR (95% CI)           |       |        | QoE                   | RD pr. 1000 (95% CI) |     |    |
|                 | Adalimumab  | Placebo | 1.22            | 0.60  | 2.46   | Moderate <sup>1</sup> | 1.17                  | 0.62  | 2.19   | Moderate <sup>1</sup> | 3                    | -7  | 22 |
|                 | Apremilast  | Placebo | 1.41            | 0.71  | 2.79   | Moderate <sup>1</sup> | 1.81                  | 1.04  | 3.15   | High                  | 15                   | 1   | 39 |
|                 | Etanercept  | Placebo | 1.45            | 0.81  | 2.60   | Moderate <sup>1</sup> | 1.15                  | 0.73  | 1.81   | Moderate <sup>1</sup> | 3                    | -5  | 15 |
|                 | Infliximab  | Placebo | 1.53            | 0.76  | 3.11   | Moderate <sup>1</sup> | 1.88                  | 1.00  | 3.52   | High                  | 16                   | 0   | 45 |
|                 | Secukinumab | Placebo | 1.01            | 0.37  | 2.73   | Moderate <sup>1</sup> | 0.58                  | 0.27  | 1.26   | Moderate <sup>1</sup> | -8                   | -14 | 5  |
|                 | Ustekinumab | Placebo | 0.27            | 0.10  | 0.73   | High                  | 0.37                  | 0.18  | 0.76   | High                  | -12                  | -16 | -5 |
| SAE(s)          |             |         | OR (95% CI)     |       |        | QoE                   | OR (95% CI)           |       |        | QoE                   | RD pr. 1000 (95% CI) |     |    |
|                 | Adalimumab  | Placebo | 0.94            | 0.49  | 1.8    | Moderate <sup>1</sup> | 1.00                  | 0.61  | 1.63   | Moderate <sup>1</sup> | 0                    | -7  | 11 |
|                 | Apremilast  | Placebo | 0.91            | 0.45  | 1.83   | Moderate <sup>1</sup> | 1.20                  | 0.70  | 2.04   | Moderate <sup>1</sup> | 4                    | -6  | 19 |
|                 | Etanercept  | Placebo | 0.85            | 0.46  | 1.54   | Moderate <sup>1</sup> | 0.80                  | 0.52  | 1.22   | Moderate <sup>1</sup> | -4                   | -9  | 4  |
|                 | Infliximab  | Placebo | 1.38            | 0.61  | 3.12   | Moderate <sup>1</sup> | 2.04                  | 1.26  | 3.30   | High                  | 19                   | 5   | 41 |
|                 | Secukinumab | Placebo | 1.16            | 0.52  | 2.58   | Moderate <sup>1</sup> | 1.24                  | 0.75  | 2.04   | Moderate <sup>1</sup> | 4                    | -5  | 19 |
|                 | Ustekinumab | Placebo | 0.77            | 0.35  | 1.69   | Moderate <sup>1</sup> | 0.87                  | 0.53  | 1.41   | Moderate <sup>1</sup> | -2                   | -9  | 8  |

WD d/t AE(s) = frafald grundet bivirkninger; SAE(s) = alvorlige bivirkninger; OR = odds ratio; RD = risk difference; QoE = kvalitet af evidens;

\*Estimated from the network meta-analysis.

Kontrol Event Rate (median af alle placebo arme): PASI75 = 0.049; PASI90 = 0.013; WD d/t AE = 0.019; SAE = 0.019.

1 = Imprecision

2 = Incoherence - differences between direct and indirect estimates of effect

Tabel 2: Primære effektmål i forhold til hinanden

| Outcome         | Drug#1      | Drug#2      | Direct evidence |      |      | Network meta-analysis |             |      |       | Absolute Effect*      |                     |     |     |
|-----------------|-------------|-------------|-----------------|------|------|-----------------------|-------------|------|-------|-----------------------|---------------------|-----|-----|
| PASI75 3 months |             |             | OR (95% CI)     |      |      | QoE                   | OR (95% CI) |      |       | QoE                   | RD pr. 100 (95% CI) |     |     |
|                 | Adalimumab  | Apremilast  |                 |      |      |                       | 4.10        | 2.66 | 6.31  | Moderate <sup>1</sup> | 22                  | 17  | 26  |
|                 | Adalimumab  | Etanercept  |                 |      |      |                       | 1.83        | 1.33 | 2.50  | Moderate <sup>1</sup> | 12                  | 6   | 17  |
|                 | Adalimumab  | Infliximab  |                 |      |      |                       | 0.41        | 0.26 | 0.62  | Moderate <sup>1</sup> | -22                 | -32 | -11 |
|                 | Adalimumab  | Secukinumab |                 |      |      |                       | 0.39        | 0.27 | 0.56  | Moderate <sup>1</sup> | -23                 | -32 | -14 |
|                 | Adalimumab  | Ustekinumab |                 |      |      |                       | 0.91        | 0.65 | 1.28  | Low <sup>1,2</sup>    | -2                  | -10 | 5   |
|                 | Apremilast  | Etanercept  |                 |      |      |                       | 0.45        | 0.31 | 0.65  | Moderate <sup>1</sup> | -20                 | -29 | -10 |
|                 | Apremilast  | Infliximab  |                 |      |      |                       | 0.10        | 0.06 | 0.16  | Moderate <sup>1</sup> | -50                 | -56 | -42 |
|                 | Apremilast  | Secukinumab |                 |      |      |                       | 0.10        | 0.06 | 0.15  | Moderate <sup>1</sup> | -51                 | -56 | -44 |
|                 | Apremilast  | Ustekinumab |                 |      |      |                       | 0.22        | 0.15 | 0.33  | Moderate <sup>1</sup> | -36                 | -44 | -27 |
|                 | Etanercept  | Infliximab  | 0.09            | 0.02 | 0.34 | High                  | 0.22        | 0.15 | 0.32  | Moderate <sup>3</sup> | -36                 | -43 | -27 |
|                 | Etanercept  | Secukinumab | 0.23            | 0.17 | 0.33 | High                  | 0.21        | 0.17 | 0.28  | High                  | -37                 | -42 | -31 |
|                 | Etanercept  | Ustekinumab | 0.63            | 0.44 | 0.91 | High                  | 0.50        | 0.40 | 0.63  | High                  | -17                 | -22 | -11 |
|                 | Infliximab  | Secukinumab |                 |      |      |                       | 0.96        | 0.63 | 1.46  | Low <sup>1,2</sup>    | -1                  | -11 | 8   |
|                 | Infliximab  | Ustekinumab |                 |      |      |                       | 2.24        | 1.51 | 3.33  | Moderate <sup>1</sup> | 15                  | 8   | 20  |
|                 | Secukinumab | Ustekinumab | 2.83            | 1.70 | 4.71 | High                  | 2.34        | 1.75 | 3.12  | High                  | 16                  | 11  | 19  |
| PASI90 3 months |             |             | OR (95% CI)     |      |      | QoE                   | OR (95% CI) |      |       | QoE                   | RD pr. 100 (95% CI) |     |     |
|                 | Adalimumab  | Apremilast  |                 |      |      |                       | 5.89        | 3.41 | 10.15 | Moderate <sup>1</sup> | 39                  | 29  | 46  |
|                 | Adalimumab  | Etanercept  |                 |      |      |                       | 2.29        | 1.58 | 3.31  | Moderate <sup>1</sup> | 20                  | 11  | 29  |
|                 | Adalimumab  | Infliximab  |                 |      |      |                       | 0.57        | 0.36 | 0.91  | Moderate <sup>1</sup> | -13                 | -21 | -2  |
|                 | Adalimumab  | Secukinumab |                 |      |      |                       | 0.43        | 0.28 | 0.64  | Moderate <sup>1</sup> | -18                 | -25 | -10 |
|                 | Adalimumab  | Ustekinumab |                 |      |      |                       | 0.95        | 0.64 | 1.40  | Low <sup>1,2</sup>    | -1                  | -10 | 8   |
|                 | Apremilast  | Etanercept  |                 |      |      |                       | 0.39        | 0.24 | 0.64  | Moderate <sup>1</sup> | -20                 | -27 | -10 |
|                 | Apremilast  | Infliximab  |                 |      |      |                       | 0.10        | 0.06 | 0.17  | Moderate <sup>1</sup> | -35                 | -38 | -31 |
|                 | Apremilast  | Secukinumab |                 |      |      |                       | 0.07        | 0.04 | 0.12  | Moderate <sup>1</sup> | -37                 | -39 | -34 |
|                 | Apremilast  | Ustekinumab |                 |      |      |                       | 0.16        | 0.10 | 0.27  | Moderate <sup>1</sup> | -31                 | -35 | -26 |
|                 | Etanercept  | Infliximab  |                 |      |      |                       | 0.25        | 0.17 | 0.37  | Moderate <sup>1</sup> | -27                 | -31 | -21 |
|                 | Etanercept  | Secukinumab | 0.22            | 0.16 | 0.31 | High                  | 0.19        | 0.14 | 0.25  | High                  | -30                 | -33 | -26 |
|                 | Etanercept  | Ustekinumab | 0.52            | 0.36 | 0.76 | High                  | 0.41        | 0.32 | 0.55  | High                  | -19                 | -23 | -14 |
|                 | Infliximab  | Secukinumab |                 |      |      |                       | 0.75        | 0.48 | 1.16  | Low <sup>1,2</sup>    | -7                  | -16 | 4   |
|                 | Infliximab  | Ustekinumab |                 |      |      |                       | 1.66        | 1.09 | 2.53  | Moderate <sup>1</sup> | 13                  | 2   | 23  |
|                 | Secukinumab | Ustekinumab | 2.77            | 1.97 | 3.90 | High                  | 2.22        | 1.64 | 3.00  | High                  | 20                  | 12  | 27  |

RADS Baggrundsnotat:

2. generations immunmodulerende behandling af psoriasis og psoriasisartropati

Bilag 4

Side 2 af 5

| Outcome      | Drug#1      | Drug#2      | Direct evidence |      |       | Network meta-analysis |      |       | Absolute Effect*      |                       |     |     |    |  |                      |  |  |
|--------------|-------------|-------------|-----------------|------|-------|-----------------------|------|-------|-----------------------|-----------------------|-----|-----|----|--|----------------------|--|--|
| WD d/t AE(s) |             |             | OR (95% CI)     |      |       | QoE                   |      |       | OR (95% CI)           |                       |     | QoE |    |  | RD pr. 1000 (95% CI) |  |  |
|              | Adalimumab  | Apremilast  |                 |      |       | 0.65                  | 0.29 | 1.45  | Low <sup>1,2</sup>    | -4                    | -9  | 6   |    |  |                      |  |  |
|              | Adalimumab  | Etanercept  |                 |      |       | 1.02                  | 0.49 | 2.12  | Low <sup>1,2</sup>    | 0                     | -6  | 14  |    |  |                      |  |  |
|              | Adalimumab  | Infliximab  |                 |      |       | 0.62                  | 0.27 | 1.47  | Low <sup>1,2</sup>    | -5                    | -9  | 6   |    |  |                      |  |  |
|              | Adalimumab  | Secukinumab |                 |      |       | 2.01                  | 0.77 | 5.24  | Low <sup>1,2</sup>    | 12                    | -3  | 50  |    |  |                      |  |  |
|              | Adalimumab  | Ustekinumab |                 |      |       | 3.17                  | 1.26 | 8.00  | Moderate <sup>1</sup> | 26                    | 3   | 79  |    |  |                      |  |  |
|              | Apremilast  | Etanercept  |                 |      |       | 1.58                  | 0.80 | 3.12  | Low <sup>1,2</sup>    | 7                     | -3  | 26  |    |  |                      |  |  |
|              | Apremilast  | Infliximab  |                 |      |       | 0.97                  | 0.43 | 2.18  | Low <sup>1,2</sup>    | 0                     | -7  | 14  |    |  |                      |  |  |
|              | Apremilast  | Secukinumab |                 |      |       | 3.10                  | 1.23 | 7.83  | Moderate <sup>1</sup> | 25                    | 3   | 78  |    |  |                      |  |  |
|              | Apremilast  | Ustekinumab |                 |      |       | 4.91                  | 2.03 | 11.92 | Moderate <sup>1</sup> | 46                    | 13  | 119 |    |  |                      |  |  |
|              | Etanercept  | Infliximab  | NR              |      |       | 0.61                  | 0.29 | 1.28  | Low <sup>1,2</sup>    | -5                    | -9  | 3   |    |  |                      |  |  |
|              | Etanercept  | Secukinumab | 1.52            | 0.42 | 5.56  | Moderate <sup>2</sup> | 1.97 | 0.86  | 4.50                  | Moderate <sup>2</sup> | 12  | -2  | 41 |  |                      |  |  |
|              | Etanercept  | Ustekinumab | 1.52            | 0.29 | 7.69  | Moderate <sup>2</sup> | 3.12 | 1.41  | 6.88                  | High                  | 25  | 5   | 68 |  |                      |  |  |
|              | Infliximab  | Secukinumab |                 |      |       | 3.22                  | 1.23 | 8.43  | Moderate <sup>1</sup> | 27                    | 3   | 84  |    |  |                      |  |  |
|              | Infliximab  | Ustekinumab |                 |      |       | 5.09                  | 2.01 | 12.87 | Moderate <sup>1</sup> | 48                    | 12  | 128 |    |  |                      |  |  |
|              | Secukinumab | Ustekinumab | 0.75            | 0.17 | 3.38  | Moderate <sup>2</sup> | 1.58 | 0.61  | 4.09                  | Moderate <sup>2</sup> | 7   | -5  | 37 |  |                      |  |  |
| SAE(s)       |             |             | OR (95% CI)     |      |       | QoE                   |      |       | OR (95% CI)           |                       |     | QoE |    |  | RD pr. 1000 (95% CI) |  |  |
|              | Adalimumab  | Apremilast  |                 |      |       | 0.83                  | 0.44 | 1.59  | Low <sup>1,2</sup>    | -3                    | -10 | 11  |    |  |                      |  |  |
|              | Adalimumab  | Etanercept  |                 |      |       | 1.26                  | 0.72 | 2.19  | Low <sup>1,2</sup>    | 5                     | -5  | 22  |    |  |                      |  |  |
|              | Adalimumab  | Infliximab  |                 |      |       | 0.49                  | 0.27 | 0.89  | Moderate <sup>1</sup> | -10                   | -14 | -2  |    |  |                      |  |  |
|              | Adalimumab  | Secukinumab |                 |      |       | 0.81                  | 0.44 | 1.49  | Low <sup>1,2</sup>    | -4                    | -11 | 9   |    |  |                      |  |  |
|              | Adalimumab  | Ustekinumab |                 |      |       | 1.15                  | 0.63 | 2.11  | Low <sup>1,2</sup>    | 3                     | -7  | 20  |    |  |                      |  |  |
|              | Apremilast  | Etanercept  |                 |      |       | 1.50                  | 0.83 | 2.73  | Low <sup>1,2</sup>    | 9                     | -3  | 31  |    |  |                      |  |  |
|              | Apremilast  | Infliximab  |                 |      |       | 0.59                  | 0.31 | 1.11  | Low <sup>1,2</sup>    | -8                    | -13 | 2   |    |  |                      |  |  |
|              | Apremilast  | Secukinumab |                 |      |       | 0.97                  | 0.50 | 1.85  | Low <sup>1,2</sup>    | -1                    | -9  | 16  |    |  |                      |  |  |
|              | Apremilast  | Ustekinumab |                 |      |       | 1.38                  | 0.73 | 2.62  | Low <sup>1,2</sup>    | 7                     | -5  | 29  |    |  |                      |  |  |
|              | Etanercept  | Infliximab  | NR              |      |       | 0.39                  | 0.23 | 0.68  | Moderate <sup>1</sup> | -11                   | -15 | -6  |    |  |                      |  |  |
|              | Etanercept  | Secukinumab | 0.75            | 0.17 | 3.45  | Moderate <sup>2</sup> | 0.64 | 0.37  | 1.13                  | Moderate <sup>2</sup> | -7  | -12 | 2  |  |                      |  |  |
|              | Etanercept  | Ustekinumab | 1.20            | 0.14 | 10.00 | Moderate <sup>2</sup> | 0.92 | 0.53  | 1.59                  | Moderate <sup>2</sup> | -2  | -9  | 11 |  |                      |  |  |
|              | Infliximab  | Secukinumab |                 |      |       | 1.65                  | 0.90 | 3.02  | Low <sup>1,2</sup>    | 12                    | -2  | 36  |    |  |                      |  |  |
|              | Infliximab  | Ustekinumab |                 |      |       | 2.35                  | 1.29 | 4.27  | Moderate <sup>1</sup> | 24                    | 5   | 57  |    |  |                      |  |  |
|              | Secukinumab | Ustekinumab | 1.00            | 0.41 | 2.44  | Moderate <sup>2</sup> | 1.43 | 0.78  | 2.62                  | Moderate <sup>2</sup> | 8   | -4  | 29 |  |                      |  |  |

WD d/t AE(s) = frafald grundet bivirkninger; SAE(s) = alvorlige bivirkninger; OR = odds ratio; RD = risk difference; QoE = kvalitet af evidens;

\*Estimated from the network meta-analysis.

Kontrol Event Rate (median af alle aktive arme): PASI75 = 0.67; PASI90 = 0.42; WD d/t AE = 0.013; SAE = 0.019.

1 = Intransitivity -differences in study characteristics that may modify treatment effect

2 = Imprecision

3 = Incoherence - differences between direct and indirect estimates of effect

**Table 3: Sekundære effektmål**

| Outcome         | Drug#1      | Drug#2      | Direct evidence |       |        |      | Network meta-analysis |       |        |                       | Absolute Effect*    |     |     |
|-----------------|-------------|-------------|-----------------|-------|--------|------|-----------------------|-------|--------|-----------------------|---------------------|-----|-----|
| PASI75 6 months |             |             | OR (95% CI)     |       |        | QoE  | OR (95% CI)           |       |        | QoE                   | RD pr. 100 (95% CI) |     |     |
|                 | Adalimumab  | Apremilast  |                 |       |        |      | 4.60                  | 2.80  | 7.55   | Moderate <sup>1</sup> | 21                  | 16  | 24  |
|                 | Adalimumab  | Etanercept  |                 |       |        |      | 1.31                  | 0.81  | 2.13   | Low <sup>1,2</sup>    | 5                   | -5  | 13  |
|                 | Adalimumab  | Infliximab  |                 |       |        |      | 0.36                  | 0.20  | 0.64   | Moderate <sup>1</sup> | -24                 | -38 | -10 |
|                 | Adalimumab  | Secukinumab |                 |       |        |      | 0.36                  | 0.22  | 0.60   | Moderate <sup>1</sup> | -24                 | -36 | -11 |
|                 | Adalimumab  | Ustekinumab |                 |       |        |      | 0.68                  | 0.43  | 1.06   | Low <sup>1,2</sup>    | -9                  | -20 | 1   |
|                 | Adalimumab  | Placebo     | 35.55           | 25.35 | 49.86  | High | 41.73                 | 29.88 | 58.26  | High                  | 63                  | 55  | 70  |
|                 | Apremilast  | Etanercept  |                 |       |        |      | 0.29                  | 0.17  | 0.48   | Moderate <sup>1</sup> | -30                 | -42 | -17 |
|                 | Apremilast  | Infliximab  |                 |       |        |      | 0.08                  | 0.04  | 0.14   | Moderate <sup>1</sup> | -55                 | -61 | -45 |
|                 | Apremilast  | Secukinumab |                 |       |        |      | 0.08                  | 0.05  | 0.14   | Moderate <sup>1</sup> | -55                 | -61 | -46 |
|                 | Apremilast  | Ustekinumab |                 |       |        |      | 0.15                  | 0.09  | 0.24   | Moderate <sup>1</sup> | -45                 | -53 | -34 |
|                 | Apremilast  | Placebo     | 8.61            | 5.18  | 14.29  | High | 9.07                  | 6.13  | 13.42  | High                  | 27                  | 19  | 36  |
|                 | Etanercept  | Infliximab  |                 |       |        |      | 0.28                  | 0.15  | 0.50   | Moderate <sup>1</sup> | -31                 | -44 | -16 |
|                 | Etanercept  | Secukinumab | 0.27            | 0.19  | 0.40   | High | 0.28                  | 0.19  | 0.40   | High                  | -31                 | -39 | -22 |
|                 | Etanercept  | Ustekinumab |                 |       |        |      | 0.51                  | 0.32  | 0.83   | Moderate <sup>1</sup> | -15                 | -27 | -4  |
|                 | Etanercept  | Placebo     | 33.15           | 21.44 | 51.26  | High | 31.78                 | 21.87 | 46.19  | High                  | 57                  | 48  | 65  |
|                 | Infliximab  | Secukinumab |                 |       |        |      | 1.00                  | 0.54  | 1.87   | Low <sup>1,2</sup>    | 0                   | -14 | 11  |
|                 | Infliximab  | Ustekinumab |                 |       |        |      | 1.87                  | 1.05  | 3.32   | Moderate <sup>1</sup> | 11                  | 1   | 18  |
|                 | Infliximab  | Placebo     | 167.99          | 81.54 | 346.10 | High | 115.56                | 70.13 | 190.43 | High                  | 81                  | 73  | 86  |
|                 | Secukinumab | Ustekinumab |                 |       |        |      | 1.86                  | 1.12  | 3.11   | Moderate <sup>1</sup> | 11                  | 2   | 18  |
|                 | Secukinumab | Placebo     | 114.26          | 72.85 | 179.22 | High | 115.17                | 76.44 | 173.52 | High                  | 81                  | 75  | 85  |
|                 | Ustekinumab | Placebo     | 65.55           | 45.78 | 93.86  | High | 61.82                 | 44.16 | 86.53  | High                  | 71                  | 64  | 77  |
| PASI90 6 months |             |             | OR (95% CI)     |       |        | QoE  | OR (95% CI)           |       |        | QoE                   | RD pr. 100 (95% CI) |     |     |
|                 | Adalimumab  | Apremilast  |                 |       |        |      | 6.80                  | 3.37  | 13.73  | Moderate <sup>1</sup> | 38                  | 27  | 44  |
|                 | Adalimumab  | Etanercept  |                 |       |        |      | 1.79                  | 0.87  | 3.68   | Low <sup>1,2</sup>    | 14                  | -3  | 29  |
|                 | Adalimumab  | Infliximab  |                 |       |        |      | 0.68                  | 0.33  | 1.39   | Low <sup>1,2</sup>    | -10                 | -25 | 8   |
|                 | Adalimumab  | Secukinumab |                 |       |        |      | 0.45                  | 0.23  | 0.91   | Moderate <sup>1</sup> | -19                 | -31 | -2  |
|                 | Adalimumab  | Ustekinumab |                 |       |        |      | 0.85                  | 0.47  | 1.53   | Moderate <sup>1</sup> | -4                  | -18 | 10  |
|                 | Adalimumab  | Placebo     | 48.15           | 28.13 | 82.41  | High | 71.11                 | 42.40 | 119.26 | High                  | 51                  | 38  | 64  |
|                 | Apremilast  | Etanercept  |                 |       |        |      | 0.26                  | 0.12  | 0.59   | Moderate <sup>1</sup> | -29                 | -39 | -13 |
|                 | Apremilast  | Infliximab  |                 |       |        |      | 0.10                  | 0.04  | 0.22   | Moderate <sup>1</sup> | -40                 | -45 | -31 |
|                 | Apremilast  | Secukinumab |                 |       |        |      | 0.07                  | 0.03  | 0.15   | Moderate <sup>1</sup> | -43                 | -46 | -37 |
|                 | Apremilast  | Ustekinumab |                 |       |        |      | 0.12                  | 0.06  | 0.25   | Moderate <sup>1</sup> | -38                 | -43 | -30 |
|                 | Apremilast  | Placebo     | 13.08           | 4.72  | 36.22  | High | 10.46                 | 5.56  | 19.67  | High                  | 13                  | 6   | 22  |
|                 | Etanercept  | Infliximab  |                 |       |        |      | 0.38                  | 0.17  | 0.86   | Moderate <sup>1</sup> | -22                 | -35 | -4  |
|                 | Etanercept  | Secukinumab | 0.26            | 0.19  | 0.37   | High | 0.25                  | 0.15  | 0.43   | High                  | -29                 | -36 | -20 |
|                 | Etanercept  | Ustekinumab |                 |       |        |      | 0.47                  | 0.23  | 0.96   | Moderate <sup>1</sup> | -18                 | -31 | -1  |
|                 | Etanercept  | Placebo     | 51.96           | 18.61 | 145.07 | High | 39.75                 | 21.01 | 75.20  | High                  | 37                  | 23  | 53  |
|                 | Infliximab  | Secukinumab |                 |       |        |      | 0.67                  | 0.30  | 1.50   | Low <sup>1,2</sup>    | -10                 | -27 | 10  |
|                 | Infliximab  | Ustekinumab |                 |       |        |      | 1.25                  | 0.61  | 2.56   | Low <sup>1,2</sup>    | 6                   | -12 | 22  |
|                 | Infliximab  | Placebo     | 137.12          | 38.70 | 485.89 | High | 105.36                | 53.97 | 205.67 | High                  | 61                  | 44  | 75  |
|                 | Secukinumab | Ustekinumab |                 |       |        |      | 1.86                  | 0.94  | 3.69   | Low <sup>1,2</sup>    | 15                  | -2  | 29  |
|                 | Secukinumab | Placebo     | 163.42          | 79.47 | 336.03 | High | 156.55                | 85.42 | 286.92 | High                  | 70                  | 56  | 80  |
|                 | Ustekinumab | Placebo     | 76.99           | 44.98 | 131.78 | High | 84.10                 | 51.39 | 137.64 | High                  | 55                  | 43  | 67  |

RADS Baggrundsnotat:

2. generations immunmodulerende behandling af psoriasis og psoriasisartropati

| Outcome                     | Drug#1      | Drug#2      | Direct evidence |      |       |                       | Network meta-analysis |      |       |                           | Absolute Effect*    |     |    |
|-----------------------------|-------------|-------------|-----------------|------|-------|-----------------------|-----------------------|------|-------|---------------------------|---------------------|-----|----|
|                             |             |             | OR (95% CI)     |      |       |                       | OR (95% CI)           |      |       |                           | RD pr. 100 (95% CI) |     |    |
| ACR20 6 months (PsA trials) |             |             |                 |      |       |                       | 2.69                  | 1.30 | 5.55  | Low <sup>1,4</sup>        | 22                  | 7   | 33 |
|                             | Adalimumab  | Apremilast  |                 |      |       |                       | 1.08                  | 0.49 | 2.40  | Very low <sup>1,2,4</sup> | 2                   | -18 | 20 |
|                             | Adalimumab  | Infliximab  |                 |      |       |                       | 0.96                  | 0.48 | 1.92  | Very low <sup>1,2,4</sup> | -1                  | -18 | 15 |
|                             | Adalimumab  | Secukinumab |                 |      |       |                       | 1.43                  | 0.78 | 2.65  | Very low <sup>1,2,4</sup> | 9                   | -6  | 22 |
|                             | Adalimumab  | Ustekinumab |                 |      |       |                       | 1.94                  | 1.05 | 3.58  | Low <sup>1,4</sup>        | 16                  | 1   | 27 |
|                             | Adalimumab  | Placebo     | 8.01            | 5.01 | 12.81 | Moderate <sup>4</sup> | 7.03                  | 4.16 | 11.88 | Moderate <sup>4</sup>     | 41                  | 28  | 53 |
|                             | Apremilast  | Etanercept  |                 |      |       |                       | 0.40                  | 0.17 | 0.94  | Low <sup>1,4</sup>        | -22                 | -37 | -2 |
|                             | Apremilast  | Infliximab  |                 |      |       |                       | 0.36                  | 0.17 | 0.76  | Low <sup>1,4</sup>        | -24                 | -37 | -7 |
|                             | Apremilast  | Secukinumab |                 |      |       |                       | 0.53                  | 0.27 | 1.05  | Very low <sup>1,2,4</sup> | -15                 | -30 | 1  |
|                             | Apremilast  | Ustekinumab |                 |      |       |                       | 0.72                  | 0.37 | 1.42  | Very low <sup>1,2,4</sup> | -8                  | -24 | 9  |
|                             | Apremilast  | Placebo     | 3.59            | 2.07 | 6.22  | Moderate <sup>4</sup> | 2.61                  | 1.43 | 4.76  | Moderate <sup>4</sup>     | 17                  | 5   | 32 |
|                             | Etanercept  | Infliximab  |                 |      |       |                       | 0.89                  | 0.39 | 2.02  | Very low <sup>1,2,4</sup> | -3                  | -23 | 17 |
|                             | Etanercept  | Secukinumab |                 |      |       |                       | 1.33                  | 0.62 | 2.83  | Very low <sup>1,2,4</sup> | 7                   | -12 | 23 |
|                             | Etanercept  | Ustekinumab |                 |      |       |                       | 1.79                  | 0.84 | 3.83  | Very low <sup>1,2,4</sup> | 14                  | -4  | 28 |
|                             | Etanercept  | Placebo     | 5.03            | 2.72 | 9.29  | Moderate <sup>4</sup> | 6.51                  | 3.28 | 12.93 | Moderate <sup>4</sup>     | 39                  | 23  | 55 |
|                             | Infliximab  | Secukinumab |                 |      |       |                       | 1.50                  | 0.78 | 2.88  | Very low <sup>1,2,4</sup> | 10                  | -6  | 24 |
|                             | Infliximab  | Ustekinumab |                 |      |       |                       | 2.03                  | 1.06 | 3.89  | Low <sup>1,4</sup>        | 17                  | 1   | 29 |
|                             | Infliximab  | Placebo     | 11.08           | 3.05 | 40.27 | Low <sup>4,5</sup>    | 7.35                  | 4.16 | 12.98 | Moderate <sup>4</sup>     | 42                  | 28  | 55 |
|                             | Secukinumab | Ustekinumab |                 |      |       |                       | 1.35                  | 0.77 | 2.37  | Very low <sup>1,2,4</sup> | 7                   | -7  | 20 |
|                             | Secukinumab | Placebo     | 5.06            | 3.47 | 7.39  | Moderate <sup>4</sup> | 4.90                  | 3.09 | 7.78  | Moderate <sup>4</sup>     | 32                  | 21  | 44 |
|                             | Ustekinumab | Placebo     | 2.67            | 1.88 | 3.79  | Moderate <sup>4</sup> | 3.63                  | 2.29 | 5.76  | Moderate <sup>4</sup>     | 25                  | 14  | 36 |

OR = odds ratio; RD = risk difference; QoE = kvalitet af evidens; \*Estimated from the network meta-analysis.

Kontrol Event Rate (median af alle aktive arme): PASI75 = 0.706; PASI90 = 0.49; ACR20 = 0,525. Kontrol Event Rate (median af alle placebo arme): PASI75 = 0.048; PASI90 = 0.015; ACR20 = 0.162.

1 = Intransitivity -differences in study characteristics that may modify treatment effect

2 = Imprecision

3 = Incoherence - differences between direct and indirect estimates of effect

4 = Indirectness because of questionable comparability of trial populations (PsA) to target population (PsO with joint involvement)

5 = Inconsistency

## Bilag 5 - Søgestrategi

### PUBMED

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

### COCHRANE

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

### Clinicaltrials.gov

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

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