

SBU UTVÄRDERAR • RAPPORT 278/2018

Ljusbehandling och systemisk behandling av psoriasis

En systematisk översikt och utvärdering av medicinska,
hälsoekonomiska och etiska aspekter

Rapportserie Denna rapport ingår i serien SBU Utvärderar. En allsidig vetenskaplig utvärdering som innefattar systematisk översikt, ekonomiska/hälsoekonomiska analyser samt genomgång av sociala och etiska aspekter. Ämnessakkunniga deltar i arbetet med stöd av medarbetare på SBU, patienter/brukare. Rapporten granskas av oberoende experter. Graden av vetenskaplig tillförlitlighet i de sammanvägda resultaten bedöms på ett systematiskt sätt och rapportens slutsatser godkänns av SBU:s nämnd.

ISSN 1400-1403

Innehållsdeklaration	✓ Utvärdering av ny/etablerad metod	✓ Framtagen i samarbete med sakkunniga
	✓ Systematisk litteratursökning	✓ Patienter/brukare medverkat
	✓ Relevansgranskning	✓ Etiska aspekter
	✓ Kvalitetsgranskning	✓ Ekonomiska aspekter
	✓ Sammanvägning av resultat	✓ Sociala aspekter
	✓ Evidensgradering gjord av SBU	✓ Granskad av SBU:s kvalitets- och prioriteringsgrupp
	Evidensgradering gjord externt	✓ Granskad av SBU:s vetenskapliga råd
	Baseras på en systematisk litteraturöversikt	✓ Godkänd av SBU:s nämnd
	Konsensusprocess	

Ämnesord Narrow Band Imaging, Medical, Psoriasis, Psoriasisartrit, Ljusterapi, Ultravioletterapi, PUVA-terapi, Biologisk terapi, Acitretin, Cyclosporin, Metotrexat, Hälsoekonomi

Utgiven Juni 2018

Giltighetstid Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eller begränsat

Produktion Grafisk produktion av Anna Edling, SBU. Omslagsfoto: Shutterstock

Diarienummer SBU2017/89

Citera denna rapport SBU. Ljusbehandling och systemisk behandling av psoriasis. En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska och etiska aspekter. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2018. SBU-rapport nr 278. ISBN 978-91-88437-20-4.

Innehåll

Sammanfattning och slutsatser	5
1 Inledning	13
Syfte	14
2 Bakgrund	15
Diagnosen psoriasis	15
Behandling	18
Hälsoekonomiska aspekter	23
Metoder för att mäta behandlingseffekt	24
Nulägesbeskrivning	28
3 Metod för den systematiska översikten	33
Frågeställningar	33
Urvalskrav enligt PICOS	34
Avgränsning	35
Metod för urval av studier	36
Metoder för sammanvägning av resultat	38
Värdering av resultatens tillförlitlighet	40
4 Resultat – Litteratursökning och urval	43
5 Resultat – Ljusbehandling	45
PUVA jämfört med smalbands-UVB	45
6 Resultat – Syntetiska läkemedel	49
Acitretin jämfört med etanercept	49
Apremilast jämfört med placebo	53
Ciklosporin jämfört med metotrexat	58
Fumarsyra jämfört med placebo	63
Fumarsyra jämfört med metotrexat	65
Metotrexat jämfört med placebo	69
7 Resultat – Biologiska läkemedel	75
Adalimumab jämfört med placebo	75
Adalimumab jämfört med metotrexat	83
Etanercept jämfört med placebo	89
Infliximab jämfört med placebo	101
Infliximab jämfört med etanercept	106
Brodalumab jämfört med placebo	109
Ixekizumab jämfört med placebo	115
Ixekizumab jämfört med etanercept	120
Ixekizumab jämfört med ustekinumab	124
Sekukinumab jämfört med placebo	128
Sekukinumab jämfört med Etanercept	133
Sekukinumab jämfört med ustekinumab	136
Ustekinumab jämfört med placebo	141
Ustekinumab jämfört med etanercept	150

8	Hälsoekonomiska aspekter	155
	Beslutsproblem	155
	Litteraturöversikt	156
	Kostnadsberäkningar	158
	Diskussion	164
9	Etiska aspekter	167
	Behandlingarnas effekter på hälsa	167
	Sammanfattning	171
10	Diskussion	173
	Behandlingarnas effekt på psoriasis i huden	174
	Skillnader i effekt mellan behandlingar	178
	Biverkningar och risker	180
	Utfallet livskvalitet	181
	Behandling av barn	182
	Metoddiskussion	182
11	Överväganden för forskning	185
	Direkta jämförelser	186
	Långtidsstudier	186
	Effektmåttet livskvalitet	186
	Behandling av barn	187
12	Projektgrupp, externa granskare, råd och nämnd	189
	Projektgrupp	189
	Externa granskare	190
	Bindningar och jäv	190
	SBU:s vetenskapliga råd – Eira	191
	SBU:s nämnd	191
13	Ordförklaringar och förkortningar	193
14	Referenser	197
Bilaga 1	Tabeller över inkluderade studier	tillgänglig på www.sbu.se/278
Bilaga 2	Urval av studier på fulltextnivå	tillgänglig på www.sbu.se/278
Bilaga 3	Sökdokumentation	tillgänglig på www.sbu.se/278
Bilaga 4	Granskningsmallar	tillgänglig på www.sbu.se/278

Sammanfattning och slutsatser

Slutsatser

SBU har utvärderat effekten av ljusbehandling och systemisk läkemedelsbehandling på medelsvår och svår psoriasis. De systemiska läkemedlen kan delas in i två grupper: syntetiska respektive biologiska. SBU har även utvärderat kostnader för behandlingarna, utom för de biologiska läkemedlen eftersom prisbildningen för dem för närvarande är osäker. Utvärderingen visar att:

- ▶ En hög andel av de personer som behandlas med för psoriasis godkända biologiska läkemedel uppnår en betydelsefull förbättring av psoriasis i huden efter tre till fyra månaders behandling. Med de syntetiska läkemedlen metotrexat och apremilast uppnår en del personer en sådan förbättring¹.
- ▶ Behandling som leder till förbättring av psoriasis i huden förbättrar även livskvaliteten.
- ▶ Det saknas tillräckligt välgjorda behandlingsstudier för att avgöra effekten av ljusbehandling och av de syntetiska läkemedlen acitretin, ciklosporin och fumarsyra på medelsvår och svår psoriasis, men det finns långvarig klinisk erfarenhet av att använda de behandlingarna.

¹ Se Faktaruta 1 sist i sammanfattningen för mer information om läkemedlens effekter på psoriasis.

- ▶ Den totala kostnaden för att behandla en person under ett år skiljer sig betydligt mellan olika syntetiska läkemedel och ljusbehandlingar. Den billigaste behandlingen, läkemedlet metotrexat i tablettform, kostar totalt 11 000 kronor per år, medan läkemedlet apremilast, som är dyrast, kostar 103 000 kronor.
- ▶ I framtiden behövs forskning som undersöker behandlingarnas effekt och säkerhet hos barn med medelsvår och svår psoriasis. Dessutom behövs mer forskning som jämför olika behandlingar med varandra, forskning som undersöker en längre tids behandling och forskning som undersöker effekter på livskvalitet.

Bakgrund

Man räknar med att mellan 2 och 4 procent av befolkningen har psoriasis. Det är en kronisk sjukdom. Psoriasis visar sig främst i huden, men är en systemsjukdom i vilken immunförsvaret spelar en viktig roll.

Med psoriasis följer en ökad risk för metabol sjukdom och följer av det tillståndet som övervikt, diabetes och hjärt-kärlsjukdom. Ungefär en tredjedel får ledbesvär eller psoriasiartrit. En obehandlad psoriasis kan leda till ett både fysiskt och psykiskt lidande och en person med en medelsvår eller svår sjukdom behöver tillgång till en effektiv behandling. Behandlingen kan behövas under långa perioder av livet.

Syfte

Den här rapporten undersöker effekten av ljusbehandlingar och systemiska läkemedelsbehandlingar på psoriasis och på livskvalitet vid behandling av personer med medelsvår och svår psoriasis i huden. Rapporten belyser dessutom etiska och hälsoekonomiska konsekvenser av behandlingarna.

Metod

SBU har utfört en systematisk litteraturoversikt enligt den metod myndigheten följer [1]. Översikten omfattar randomiserade och kontrollerade studier i vilka man undersökt behandlingseffekten av ljusbehandlingar och av systemiska läkemedelsbehandlingar på psoriasis i huden, och på livskvalitet, i patientgrupper med medelsvår och svår psoriasis. Resultaten har sammanställts med kvantitativa metoder och tillförlitligheten av dem bedömts enligt GRADE-modellen. SBU har även utfört analyser av behandlingarkostnaderna för de olika ljusbehandlingar och syntetiska läkemedel som ingår i översikten, och belyst etiska aspekter av behandlingarna enligt myndighetens arbetsmodell för etiska frågeställningar.

Resultat

Det är 77 studier som ingår i litteraturoversikten. En randomiserad och kontrollerad studie ingår i översikten av ljusbehandling, 17 i översikten av syntetiska läkemedel och 47 i översikten av biologiska läkemedel. Behandlingseffekterna är i flertalet fall utvärderade efter ungefär tre till fyra månader. Dessutom ingår 12 uppföljningsstudier, en av syntetisk behandling och 11 av biologiska behandlingar, för att de bidrar till kunskap om risker och biverkningar på längre sikt.

Behandlingarnas effekter på psoriasis i huden och på livskvalitet

Tabellen nedan sammanfattar resultaten. För varje behandlingsåtgärd och jämförelse beskriver vi dels behandlingens effekt på psoriasis i huden och dels på livskvalitet under pågående behandling. För de behandlingsåtgärder och jämförelser där resultaten har nått statistisk signifikans anger vi effektens riktning. Vi visar därefter hur vi har värderat tillförlitligheten av den effekten, det vill säga hur säkra vi är på resultatens allmängiltighet.

Tillsammans ska resultaten ge en bild av den nytta patienten har av behandlingen och som påverkas inte bara av effekten på sjukdomen utan också av hur patienten mår under behandlingen.

Tabell 1
Redovisning av resultat av jämförelser mellan en behandling och placebo eller en annan behandling, och evidensgradering av resultatens tillförlitlighet.

Behandlingsgrupp	Behandling	Jämförelse*	Psoriasisymtom		Livskvalitet	
			Resultat**	Tillförlitlighet***	Resultat**	Tillförlitlighet***
Ljusbehandling						
	Smalbands-UVB		–		–	
	PUVA		–		–	
	PUVA	Smalbands-UVB	↑	⊕○○○	↑	⊕○○○
	Re-UVB		–		–	
Systemisk behandling (syntetisk)						
	Acitretin 1		–		–	
	Acitretin 2	Etanercept	↓	⊕⊕○○	–	
	Apremilast		↑	⊕⊕⊕○	↑	⊕⊕⊕○
	Ciklosporin 1		–		–	
	Ciklosporin 2	Metotrexat	↑	⊕○○○	↔	⊕○○○
	Fumarsyra 1		↑	⊕○○○	–	
	Fumarsyra 2	Metotrexat	↔	⊕○○○	–	
	Metotrexat		↑	⊕⊕○○	↑	⊕○○○
Systemisk behandling (biologisk)						
<i>TNF-hämmare</i>	Adalimumab 1		↑	⊕⊕⊕⊕	↑	⊕⊕⊕⊕
	Adalimumab 2	Metotrexat	↑	⊕○○○	↔	⊕○○○
	Etanercept		↑	⊕⊕⊕⊕	↑	⊕⊕⊕⊕
	Infliximab 1		↑	⊕⊕⊕⊕	↑	⊕⊕⊕○
	Infliximab 2	Etanercept	↑	⊕○○○	↔	⊕○○○
<i>IL-17-hämmare</i>	Brodalumab		↑	⊕⊕⊕⊕	↑	⊕⊕○○
	Ixekizumab 1		↑	⊕⊕⊕○	↑	⊕⊕⊕○
	Ixekizumab 2	Etanercept	↑	⊕⊕⊕○	↑	⊕⊕○○
	Ixekizumab 3	Ustekinumab	↑	⊕○○○	↑	⊕○○○
	Sekukinumab 1		↑	⊕⊕⊕○	↔	⊕○○○
	Sekukinumab 2	Etanercept	↑	⊕⊕○○	↑	⊕○○○
	Sekukinumab 3	Ustekinumab	↑	⊕⊕○○	↑	⊕○○○
<i>IL-12/23-hämmare</i>	Ustekinumab 1		↑	⊕⊕⊕○	↑	⊕⊕⊕○
	Ustekinumab 2	Etanercept	↑	⊕⊕○○	–	

* Om inget annat anges: placebo.

** Redovisning av resultat från de studier som ingår i översikten: ↑ = Bättre effekt efter behandling; ↓ = Sämre effekt efter behandling; ↔ = Effektens riktning går inte att bedöma; Ett streck (–) betyder att underlag saknas.

*** Värdering av det vetenskapliga underlagets styrka enligt GRADE:
⊕⊕⊕⊕ = Starkt; ⊕⊕⊕○ = Måttligt starkt; ⊕⊕○○ = Begränsat; ⊕○○○ = Otillräckligt.
Otillräcklig styrka betyder att underlaget inte räcker för att dra slutsatser om effekt – även om resultaten från kvantitativa analyser uppnådde signifikans.

Behandling jämfört med placebo

Som tabellen anger visar utvärderingen att läkemedelsbehandling med metotrexat, apremilast och de för psoriasis godkända biologiska läkemedlen inom grupperna TNF-hämmare, IL-17-hämmare och IL-12/23-hämmare alla kan bidra till en betydelsefull förbättring av psoriasis i huden. Utöver det visar utvärderingen att fler personer blir hjälpta av de biologiska läkemedlen än av metotrexat eller apremilast. Även livskvaliteten förbättras av behandlingarna.

För några behandlingar saknas tillräckligt välgjorda studier för att det ska gå att bedöma deras effekt. Det gäller samtliga ljusbehandlingar och de syntetiska läkemedlen acitretin, ciklosporin och fumarsyra.

Jämförelser av olika behandlingar

De biologiska läkemedlen adalimumab, infliximab, ixekizumab, sekukinumab och ustekinumab har alla jämförts med det tidigaste biologiska läkemedlet etanercept. Resultaten visar att de senare godkända läkemedlen bidrar till en betydelsefull förbättring av psoriasis hos fler personer än etanercept, förutom infliximab där skillnaden i effekt är osäker då resultaten bygger på ett alltför litet underlag. Även ett äldre syntetiskt läkemedel, acitretin, har jämförts med etanercept. De resultaten visar att acitretin har sämre effekt än etanercept.

Vidare har de biologiska läkemedlen ixekizumab och sekukinumab jämförts med ustekinumab. De resultaten visar att fler personer uppnår en betydelsefull förbättring av psoriasis med sekukinumab än med ustekinumab, men skillnaden i effekt mellan ixekizumab och ustekinumab är osäker eftersom resultaten bygger på ett alltför litet underlag.

Resultaten för livskvalitet är mindre tillförlitliga, men jämförelsen mellan ixekizumab och etanercept visar att ixekizumab, utöver en bättre effekt på psoriasis också har en bättre effekt på livskvalitet.

Två syntetiska läkemedel, ciklosporin och fumarsyra och ett biologiskt, adalimumab, har jämförts med metotrexat men resultaten bygger på enstaka studier med få deltagare och det vetenskapliga underlaget räcker inte för att bedöma jämförelsen. Utöver de ovan redovisade jämförelserna har vi identifierat, men exkluderat, enstaka studier eftersom vi har bedömt att det finns en hög risk för att resultaten kan vara missvisande.

Hälsoekonomiska aspekter

Kostnadsanalyser av de ljusbehandlingar och de syntetiska systemiska läkemedelsbehandlingar som ingår i utvärderingen visar att den totala årskostnaden för att behandla en person under ett år, och som utöver behandlingen i sig omfattar kostnader för monitorering av behandlingen och för påverkan på produktion, skiljer sig betydligt mellan behandlingarna. Till exempel är den totala årskostnaden för metotrexat i tablettform beräknad till 11 000 kronor, att jämföra med apremilast med en beräknad årskostnad på 102 608 kronor.

Årskostnaden för de övriga syntetiska läkemedlen varierar från 12 000 kronor för acitretin till 34 000 kronor för fumarsyra. Årskostnaden för ljusbehandling med smalbands-UVB eller re-UVB är beräknad till ungefär 35 000 kronor för en serie av 25 behandlingar, och till 65 000 kronor för en serie på 50 behandlingar. Årskostnaden för PUVA är något lägre eftersom den behandlingen ges färre gånger.

Det saknas hälsoekonomiska studier av tillräckligt god kvalitet som utvärderar ljusbehandling och systemiska läkemedel inom den syntetiska gruppen för behandling av medelsvår och svår psoriasis. Behandlingarnas kostnadseffektivitet har därför inte gått att bedöma.

SBU har valt att inte utvärdera de hälsoekonomiska konsekvenserna av de biologiska läkemedlen eftersom prisbilden för dem för närvarande är osäker.

Diskussion

Psoriasis är en kronisk sjukdom som kan kräva behandling under långa perioder av livet. Obehandlad kan den leda till fysiskt och psykiskt lidande, och påverka risken för andra sjukdomar på sikt. Utvärderingen visar att systemisk läkemedelsbehandling kan bidra till en betydelsefull förbättring både av sjukdomen i huden och av livskvalitet hos en hög andel personer med medelsvår eller svår psoriasis efter några månader. Fler uppnår en betydelsefull förbättring med biologiska läkemedel än med de syntetiska läkemedlen metotrexat och apremilast.

Kostnaderna för att behandla en patient under ett år skiljer sig tydligt åt mellan olika ljusbehandlingar och olika syntetiska läkemedel. SBU har inte utvärderat kostnaderna av de biologiska läkemedlen, men noterar att Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) för närvarande begränsar tillgången till de behandlingarna genom att kräva att en person först testat en äldre och billigare behandling utan att uppnå tillräcklig effekt, innan hon erbjuds en dyrare och potentiellt effektivare biologisk behandling inom läkemedelsförmånen. För enskilda patienter kan den strategin innebära att de måste pröva sig igenom ett antal behandlingar innan de får tillgång till en för dem effektiv behandling. Det är en utmaning för hälso- och sjukvården att kunna erbjuda alla tillgång till en effektiv behandling, men också begränsa tillgången av de dyrare behandlingarna till de patienter som behöver just dem, för att undvika onödiga kostnader som kan leda till undanträngningseffekter för andra.

För en patientgrupp, barn med medelsvår och svår psoriasis, saknas tillförlitlig forskning om nyttan av, och riskerna med, de behandlingar utvärderingen tar upp. Utvärderingen visar också att det behövs mer forskning som jämför olika behandlingar med varandra och forskning som undersöker en längre tids behandling. Det behövs för att kunna avgöra vilken behandling som är bäst, hur länge behandlingen hjälper och om den är säker på sikt.

Diagram 1 Andelen personer i de studier som ingår i utvärderingen som under studietiden uppnådde en betydelsefull förbättring av psoriasis, motsvarande 75 procents förbättring på PASI. Diagrammet visar andelen som förbättrades dels i behandlingsgrupperna, dels i placebogruppen.

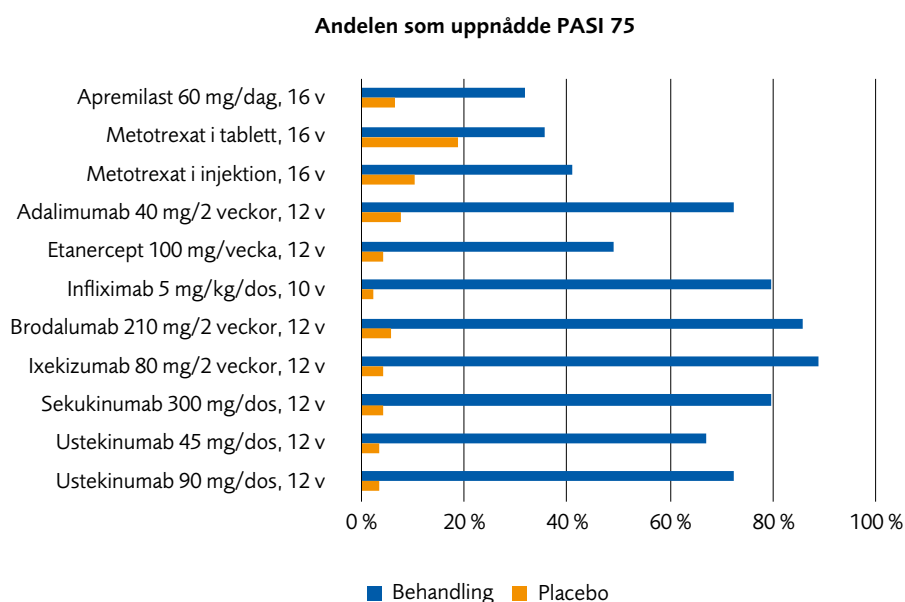
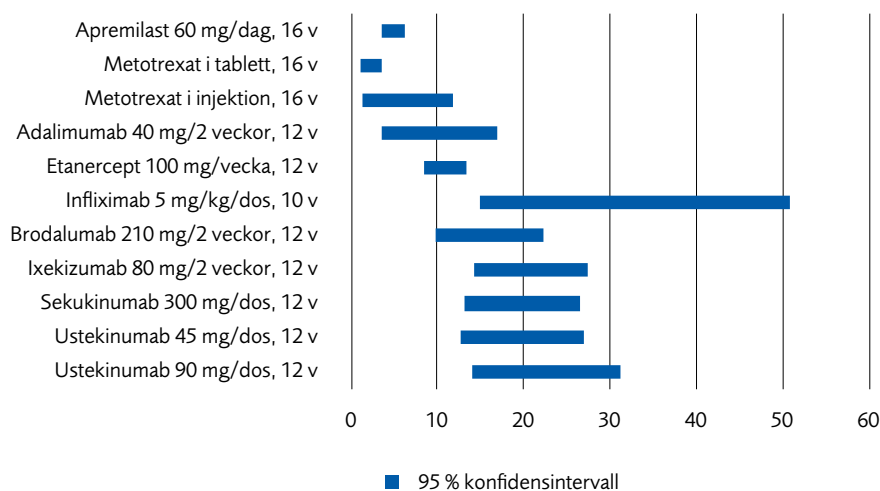


Diagram 2 visar *konfidensintervallet* (den statistiska säkerhetsmarginalen) runt den *relativa risken* (sannolikheten för att uppnå förbättring i behandlingsgruppen, jämfört sannolikheten för att uppnå förbättring i placebogruppen). Konfidensintervallet visar mellan vilka värden vi med 95 procents säkerhet kan säga att den större sannolikheten för förbättring vid behandling, jämfört med placebo, ligger. Till exempel är sannolikheten för att en person som behandlats med sekukinumab uppnår PASI 75 mellan 13 och 26 gånger större än sannolikheten för att en person som behandlats med placebo uppnår samma förbättring.

Sannolikheten att uppnå PASI 75 vid behandling, jämfört med placebo



Faktaruta 1

Hur stor effekt har de olika systemiska läkemedlen på psoriasis, och hur säkra är vi på den effekten?

Diagram 1 och 2 ger ett mått på de olika behandlingarnas effekt på medelsvår och svår psoriasis i huden, men visar också att vi inte kan vara säkra på exakt hur stor den effekten är. Vi kan inte heller direkt avgöra om en behandling är bättre än en annan, eftersom behandlingarna inte har jämförts med varandra, utan med placebo. Enbart de behandlingar som har säkerställd effekt på psoriasis är medtagna.

1 Inledning

Ljusbehandling och systemisk behandling av psoriasis innehåller en utvärdering av effekterna av behandlingar som används för att förbättra hälsan hos personer med medelsvår och svår psoriasis. Rapporten tar inte upp behandling av lindrig psoriasis eller av utvärtes, topikala, behandlingar utan fokuserar på ljusbehandling och olika systemiska behandlingar som behövs vid en svårare sjukdom. Utvärderingen består av en systematisk genomgång av den samlade forskningen på området. Vi har sammanställt och presenterar resultaten av den forskningen samt hälsoekonomiska beräkningar för, och etiska aspekter av behandlingarna. Vi tar i diskussionen också upp resultatens betydelse för svenska personer med psoriasis och för svensk hälso- och sjukvård, men ger inte några råd om behandling.

Arbetet har, i samarbete med Socialstyrelsen som tar fram Nationella riktlinjer för vård av psoriasis, utförts som en del av regeringens satsning på vården för personer med kroniska sjukdomar (dnr S2015/07686/FS). År 2015 fick Socialstyrelsen uppdraget att utveckla nationella kunskapsstöd för kroniska sjukdomar för hälso- och sjukvården och valde ut sjukdomsgrupperna psoriasis, endometrios och epilepsi efter att ha frågat sjukvårdshuvudmän och professionsföreningar om behov av kunskapsstöd från statliga myndigheter. SBU har ansvarat för att ta fram vetenskapliga underlag som Socialstyrelsen därefter använt som stöd för rekommendationer till hälso- och sjukvården i de Nationella riktlinjerna.

Ljusbehandling och systemisk behandling av medelsvår och svår psoriasis innehåller flertalet av de vetenskapliga underlag som SBU har lämnat till Socialstyrelsen, men inte alla. Den innehåller dessutom underlag för ytterligare några behandlingar jämfört med de som lämnades till Socialstyrelsen. Den som vill ta del av Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för vård vid psoriasis hittar dem här (<https://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer/psoriasis>).

Den här rapporten riktar sig till den som vill veta mer om forskningsläget och vad forskningen visar om behandlingarna – som vårdprofessioner som arbetar med psoriasis eller personer med psoriasis. Vi publicerar den för att kunna ge läsaren en samlad bild av forskningen om behandlingarna och deras effekter hos personer med det tillståndet.

Syfte

Att undersöka effekten av ljusbehandlingar och systemiska läkemedelsbehandlingar på psoriasis och på livskvalitet vid behandling av personer med medelsvår och svår psoriasis i huden och att belysa etiska och hälsoekonomiska konsekvenser av behandlingarna.

2 Bakgrund

Diagnosen psoriasis

Beskrivning av sjukdomen och epidemiologi

Psoriasis är en av de vanligaste hudsjukdomarna. En vanlig och ofta citerad siffra är att ungefär 2 till 4 procent av befolkningen har sjukdomen, men förekomsten varierar troligen något mellan olika länder [2]. Psoriasis är en kronisk sjukdom som drabbar båda könen i samma utsträckning, dock har män oftare en svårare sjukdom [3]. Sjukdomen manifesterar sig vanligen först efter puberteten, men förekommer även hos barn. Tidig debut och en historia av psoriasis i släkten (typ 1-psoriasis) är riskfaktorer för aggressivare sjukdom än typ-2 psoriasis (sen debut och avsaknad av familjeanamnes) [4].

Vid psoriasis kan man se en ökad nybildning av celler i överhuden (epidermis) parat med inflammation och ökad genomblödning i underhuden (dermis). Symtomen i huden kännetecknas av röda, fjällande och ofta kliande utslag (plack). Historiskt sett har man betraktat psoriasis som en hudsjukdom, men idag vet vi att psoriasis är en systemsjukdom i vilken immunförsvaret spelar en viktig roll, och att personer med svår psoriasis har en ökad risk för sjukdom i fler organ. Till exempel finns ett samband med metabol sjukdom med en förhöjd risk för övervikt, högt blodtryck, höga blodfetter, hjärt-kärlsjukdom och diabetes som följd. Ungefär var tredje person med psoriasis får också ledbesvär på grund av inflammation i lederna (psoriasisartrit). Sjukdomen går i skov där perioder med mindre besvär kan varvas med perioder med större besvär som kan ha stor påverkan både på individens fysiska hälsa och hennes livskvalitet. Hos personer med mer utbredd psoriasis har man på gruppnivå kunnat konstatera förlängd sänkningsreaktion (SR) och förhöjda nivåer av C-reaktivt protein (CRP) [5], vilket stödjer teorin om systemisk inflammation.

Personer med psoriasis har också en något kortare livslängd jämfört med den övriga befolkningen [6]. Sedan år 2014 definierar Världshälsoorganisationen (WHO) psoriasis som en allvarlig kronisk sjukdom [7].

Former av psoriasis och svårighetsgrader

Psoriasis kan uppträda i flera olika former som skiljer sig åt avseende hur hudförändringarna ser ut och var på kroppen de sitter. Vanligast är psoriasis vulgaris av typen plackpsoriasis med tydligt avgränsade rodnande och fjällande plack på bål, armar och ben eller i hårbotten. Mellan 75 och 80 procent av patienterna har den formen. En annan vanlig form är guttat psoriasis med droppformade, rodnande utslag som kan uppträda akut och som förekommer hos ungefär 20 procent av patienterna. Erythroderm, pustulös, invers och palm-plantar psoriasis är exempel på mindre vanliga former. Samma patient kan ha flera varianter och sjukdomsbilden kan också variera över livet [8].

Svårighetsgraden varierar både mellan individer och över livet och brukar delas in i kategorierna lindrig (*mild*), medelsvår (*moderate*) och svår (*severe*) sjukdom där ungefär en tredjedel av patienterna har en medelsvår till svår sjukdom. För att mäta den brukar man bedöma sjukdomsaktivitet dels utifrån hudförändringarnas utbredning och hur allvarliga de är och dels i vilken utsträckning de påverkar patientens livskvalitet. De vanligaste mätinstrumenten är PASI (Psoriasis Area Severity Index) som mäter hudförändringar [9] och DLQI (Dermatology Life Quality Index) som mäter hälsorelaterad livskvalitet vid hudsjukdom [10] (Kapitel 2, avsnitt *Instrument som mäter psoriasis i huden*). Det finns inte någon entydig definition för var gränserna mellan de olika kategorierna lindrig respektive medelsvår och svår sjukdom ska dras, men när European Dermatology Forum, EDF, genom konsensus beslutade sig för en definition drog man gränsen för en medelsvår sjukdom vid ett värde på PASI, BSA och DLQI över 10 (BSA är ytterligare ett mått på hudförändringarnas utbredning) [11]. Allt under de värdena betraktar organisationen som lindrig sjukdom. Den definitionen motsvarar också en sedan tidigare känd regel: *rule of tens* enligt Finlay [12]. Det är värt att notera att Finlays regel avser de teoretiska värden för sjukdomsaktivitet som en patient med en sjukdom av en viss svårighetsgrad skulle uppnå i obehandlat tillstånd. Därför går det inte att likställa med samma värden hos behandlade patienter som en kliniker möter i sin vardag. Socialstyrelsens remissversion av Nationella riktlinjer för vård vid psoriasis följer det Svenska sällskapet för dermatologi och venerologi definition från år 2017 [13] och har lagt tröskeln mellan en lindrig och en medelsvår sjukdom lägre:

- Lindrig psoriasis: PASI <3, DLQI <5
- Medelsvår psoriasis: PASI 3–10, DLQI 5–10
- Svår psoriasis: PASI ≥10, DLQI ≥10

Definitionerna har betydelse för vilka patientgrupper som kan komma att omfattas av de rekommendationer Socialstyrelsen ger. Jämför man EDF:s och SSDV:s definitioner, motsvaras EDF:s gränsvärden för en medelsvår psoriasis närmast av SSDVS:s gränsvärden för en svår psoriasis.

Sjukdomen kan vara mer eller mindre svårbehandlad beroende var på hudkostymen den sitter. Psoriasis i hudveck (invers psoriasis), hårbotten eller på naglar kan till exempel kräva särskild behandling och längre läktid för en god behandlingseffekt.

Orsaker till sjukdomsutveckling

Risken för att utveckla psoriasis är delvis genetiskt betingad. Till exempel kunde Lomholt år 1964 visa att förekomsten av psoriasis var betydligt högre hos släktingar till andra personer med psoriasis jämfört med den övriga befolkningen på Färöarna [14]. Och Swanbeck visa att risken för att insjukna under livstiden var närmare 80 procent hos personer vars båda föräldrar och minst ett syskon hade psoriasis [15]. Infektioner [16,17], vissa läkemedel [18] eller vissa levnadsvanor som rökning och hög alkoholkonsumtion [19,20] kan bidra till att utlösa eller förvärra sjukdomen. Troligen kan en person genom sin livsföring även sänka risken för att bli sjuk: i den stora amerikanska och populationsbaserade *Nurse's Health Study* har man sett ett samband mellan en tillräckligt intensiv fysisk aktivitet och en lägre risk för ett insjuknande. Sambandet återfanns däremot inte hos personer som ägnade sig åt lågintensiv aktivitet som till exempel promenader. Det skulle kunna förklaras av att högintensiv aktivitet också har en större effekt på systemisk inflammation än lågintensiv [21].

Konsekvenser av sjukdomen

Psoriasis kan ge allt från lindriga till svårt funktionsnedsättande besvär. Livskvaliteten kan vara starkt påverkad och sjukdomen bidra till både sociala och yrkesmässiga inskränkningar. De synliga hudförändringarna kan uppfattas som obehagliga av omgivningen och bidra till social isolering och särbehandling. Även behandlingen av sjukdomen kan få sociala konsekvenser som till exempel när man behöver använda salvor eller krämer som luktar illa och missfärgar hud och kläder. Behandlingen kan också ta mycket tid i anspråk. Sjukdomen kan därför leda till högre sjukfrånvaro och påverka både arbete och karriärmöjligheter. Personer med psoriasis har också en högre risk för psykisk ohälsa och depression jämfört med befolkningen i stort [22].

Diagnostik

Diagnosen bygger på en klinisk undersökning av de symtom patienten uppvisar, det finns inte några laborietester som kan bekräfta den. De karakteristiska hudförändringarna med röda och ibland kliande plack med silveraktig fjällande yta gör sjukdomen lätt att känna igen. Ibland förekommer också små gropar i naglarna. Sjukdomen diagnostiseras främst av allmänläkare i primärvården. Endast i vissa fall behöver man remittera patienten vidare till specialistvård för diagnos. SSDV rekommenderar dock att vissa patientgrupper remitteras till hudspecialist, som personer med utbredd psoriasis, barn, och personer med akuta eller svårbehandlade psoriasformer [13].

Behandling

Att hitta en effektiv behandling efter diagnos är viktigt för att förhindra ett onödigt lidande. Syftet med behandlingen är att uppnå en så god utläkning av hudutslagen som möjligt och under en så lång tid som möjligt. De behandlingar som står till buds kan delas in i tre huvudgrupper:

- Utvärtes behandling
- Ljusbehandling
- Systemisk behandling

De olika behandlingsformerna kan ges separat eller i olika kombinationer med varandra. Det är främst sjukdomsaktiviteten som bör styra valet av behandling, men även patientens upplevda livskvalitet behöver vägas in.

I den här rapporten utvärderar vi enbart ljusbehandling och systemisk behandling, men ger nedan en kort beskrivning av alla tre behandlingsformer.

Utvärtes behandling

Utvärtes behandling är traditionellt sett den behandlingsform man prövar först, och vid lindrig psoriasis räcker den ofta för att nå en god behandlingseffekt. Utvärtes behandlingar är salvor, krämer eller gel med eller utan läkemedel som appliceras på huden. Läkemedlen verkar genom att lindra inflammation och minska cellnybildning i den angripna huden.

De läkemedel som främst används är glukokortikoider av olika styrkor (kortison) som har en antiinflammatorisk effekt, vitamin D3-analoger som hämmar cellnybildning (kalcipotriol) och kalcineurinhämmare (takrolimus och pimekrolimus) som hämmar inflammation, utan risk för hudatrofi som kortisonpreparat medför. Mjukgörande salvor och krämer med eller utan keratolytiska medel innehåller fett men också andra ämnen, som till exempel karbamid, salicylsyra, mjölksyra eller propylenglykol. Salvorna och krämerna stärker hudens barriärfunktion genom att avfjälla, återfukta och göra den smidig.

Utvärtes behandling med läkemedel ska alltid kompletteras med mjukgörande och keratolytiska medel som ökar hudens genomsläpplighet, och därmed effekten av läkemedelsbehandling och av ljusbehandling.

Ljusbehandling

Om sjukdomen är mer utbredd över huden och närmar sig medelsvår grad räcker den utvärtes behandlingen ofta inte längre till utan man behöver överväga ljusbehandling eller systemisk behandling.

Ultraviolett strålning har använts i psoriasisvården sedan mer än 60 år tillbaka. Hur behandlingen läker den drabbade huden är inte helt känt, men man tror att det sker till exempel genom att bestrålningen påverkar immunförsvaret och den inflammatoriska aktiviteten [23]. Det finns flera former av ljusbehandlingar som skiljer sig åt avseende typen av strålning (UVA eller UVB) och om de

kombinerar ljusbehandlingen med läkemedel som påverkar hudens känslighet för strålningen. De metoder som främst används inom svensk hälso- och sjukvård idag är smalbands-UVB och PUVA.

Smalbands-UVB är en ren ljusbehandling där *smalband* står för att UVB-rören avger ljus inom ett smalt spektrum (ungefär 311 nanometer). Behandlingen ges med intervall om två till tre gånger per vecka tills dess att önskad effekt uppnåtts. I genomsnitt behövs cirka tre månaders behandling för att uppnå utläkning av de behandlade plackerna. Tidigare var bredbands-UVB (med ljus inom spektrumet 290–320 nanometer) vanlig, men den behandlingen har nu nästan helt ersatts av smalband som visat sig mer effektiv och medför en lägre risk för cancerutveckling.

PUVA kombinerar ljusbehandling med UVA och läkemedlet psoralen. Inför ljusbehandlingen får patienten psoralen som ges antingen systemiskt i form av en tablett som intas några timmar före ljusbehandlingen, eller utvärtes i form av ett bad som intas direkt före. Psoralen tillhör en grupp substanser som kallas furokumariner och som förekommer naturligt i olika växter. Psoralen ökar hudens ljuskänslighet och därmed effekten av ljusbehandlingen.

Även UVB-behandling kan kombineras med läkemedel som ökar hudens känslighet för strålning. Re-UVB kombinerar ljusbehandling med UVB och acitretin (se nedan under avsnittet om systemisk behandling för mer information om acitretin).

Systemisk behandling

Vid mer uttalade symtom eller en mer svårbehandlad sjukdom används systemiska läkemedel som ger effekt i hela kroppen för att häva de inflammatoriska processer som underhåller sjukdomen. De systemiska behandlingarna kan delas in i *syntetiskt* resepektive *biologiskt* tillverkade läkemedel. Till de biologiska läkemedlen kan man lägga *biosimilarer*.

Syntetiska läkemedel

De systemiska läkemedel man prövar i första hand är metotrexat och acitretin. Ciklosporin och det nyttillkomna läkemedlet apremilast rekommenderas först om andra konventionella läkemedel inte har tillräcklig effekt [24]. Fumarsyra, som godkändes för behandling av medelsvår till svår psoriasis i Sverige hösten 2017, kan förskrivas inom läkemedelsförmånen enbart till patienter som inte svarat på annan systemisk behandling eller när annan behandling inte är lämplig [25].

Metotrexat har använts sedan 1950-talet och är ofta det första systemiska läkemedel man prövar. Metotrexat är en folsyraantagonist som förhindrar att folsyra kan reduceras till folinsyra i kroppen. Metotrexat hämmar immunförsvaret och minskar inflammation [8]. Den dos som används för behandling av psoriasis är låg, men medlet kan i sällsynta fall påverka blod bilden genom att minska nybildningen av blodceller i benmärgen och ge leverskador eller orsaka interstiell pneumonit (en allvarlig form av lunginflammation). Vanliga biverkningar

under behandlingen är illamående, trötthet och huvudvärk. Det rekommenderas att man ger tillägg av folsyra under behandlingen som kan motverka leverrelaterade biverkningar och symtom från mag-tarmkanalen. Kvinnor som behandlas med metotrexat behöver skydda sig för att undvika graviditet eftersom metotrexat kan skada fostret [26].

Acitretin är en *retinoid*, eller en syntetisk form av A-vitamin, som påverkar celledelningen och på den vägen hämmar cellnybildning och immunsystemet. Långvarig klinisk erfarenhet visar att behandling med acitretin kan ha god effekt vid flera olika former av psoriasis och på svårbehandlade delar av huden som på händer och fötter med tjocka och hårda plack. Under behandlingen är det vanligt med torr hud och muntorrhet. Den behandlade kan även drabbas av håravfall, ledvärk och förhöjda blodfetter. I sällsynta fall kan en svår leverskada utvecklas. Acitretin är starkt fosterskadande och går inte att förena med graviditet, varken under behandling eller så lång tid som inom tre år efter avslutad behandling [27]. Det behöver man därför diskutera med kvinnliga patienter i fertil ålder och väga in i valet av behandling.

Ciklosporin är en *kalcineurinhämmare* som påverkar frisättningen av cytokiner (proteiner som bär information mellan celler) i blodet och på den vägen hämmar immunsystemet och inflammation. Ciklosporin används främst vid svår psoriasis när andra systemiska behandlingar inte hjälpt tillräckligt och då enbart under en kort tid. Ciklosporin kan skada njurfunktionen och bidra till högt blodtryck. Andra kända biverkningar är risk för ökad behåring på olika kroppsytor och gingival överväxt, det vill säga en ökning av volymen tandkött i munhålan som kan påverka förmågan att äta, tugga och tala [28].

Fumarsyra har före hösten 2017 använts endast sparsamt i Sverige och då kunnat förskrivas enbart på licens. Nu är det godkänt för behandling av medelsvår till svår psoriasis. Den aktiva substansen i läkemedlet är *dimetylfumarat (DMF)* som är en spjälkningsprodukt av fumarsyra. Dimetylfumarat har i studier visat sig hämma immunsvaret och omsättningen av cytokiner, men verkningsmekanismen är inte helt känd [29]. Biverkningar från mag-tarmkanalen som magont, gasbildning, illamående och diarré är vanliga under behandling, liksom huvudvärk, svettningar och hudrodnad. Mindre vanligt är njurpåverkan med proteiner i urin och förhöjda kreatinivärden eller förhöjda levervärden. Enstaka fall av multifokal leukoencefalopati, en svår kronisk och progressiv hjärnsjukdom, har rapporterats och kunnat kopplas till en längre tids låga lymfocyt nivåer i blodet. Antalet lymfocyter behöver därför följas under behandlingen [30].

Apremilast är ett relativt nytt läkemedel som godkändes för behandling av medelsvår till svår psoriasis våren 2015. Apremilast är en fosfodiesteras 4-hämmare som dämpar immunsvaret och frisättningen av cytokiner och på det sättet minskar inflammation. Apremilast rekommenderas för närvarande för behandling när annan konventionell systemisk behandling eller ljusbehandling inte gett önskad effekt. Biverkningar från mag-tarmkanalen som diarré och illamående är vanliga under behandlingen. Man har också kopplat läkemedlet till en ökad risk för psykiska störningar som sömnsvårigheter och depression (enstaka fall av självmord hos personer under behandling har inträffat), vilket

gjort att läkemedelsföretaget för närvarande rekommenderar vaksamhet på psykiska symtom och behandlingsavbrott vid försämring [24].

Biologiska läkemedel

Beteckningen *biologisk* står för att den aktiva substansen i läkemedlet har producerats i, eller renats fram ur, levande celler eller vävnad [31]. Biologiska läkemedel behöver generellt sett ges som injektion i underhuden eller som infusion direkt in i blodbanan eftersom de består av större molekyler än tarmen klarar av att absorbera. Läkemedlen stannar kvar i kroppen länge och behandlingarna behöver därför upprepas först efter någon vecka upp till några månader beroende av substans [32]. Biologiska läkemedel brukar prövas först efter det att det visat sig att ljusbehandling och konventionella syntetiska läkemedel inte hjälper tillräckligt bra.

De substanser som är aktuella vid behandling av psoriasis tillhör alla utom etanercept, som är en TNF α -receptor, gruppen monoklonala antikroppar. De är kroppsegna proteiner som hämmar frisättningen av olika cytokiner och därmed inflammation. De olika substanserna kan delas in i grupper beroende på den typ av cytokiner de hämmar. De substanser som används för behandling av psoriasis är TNF-hämmare, Interleukin 12/23-hämmare och Interleukin 17-hämmare. Läkemedlen påverkar viktiga delar av immunförsvaret vilket medför en risk för allvarliga biverkningar och uppblossande infektioner. Inför behandling rekommenderas det därför att man kontrollerar att patienten är fri från kroniska infektioner som hepatit och tuberkulos [8]. Precis som annan behandling av psoriasis bidrar biologiska läkemedel till att kontrollera symtom, men botar inte. Om behandlingen avbryts får man räkna med att symtomen återkommer efter några månader.

TNF-hämmare hindrar frisättningen av TNF α , ett cytokin som spelar en viktig roll vid flera inflammatoriska sjukdomar. Substanserna inom den här gruppen var de som först började användas för behandling av psoriasis och som man därför har längst klinisk erfarenhet av och är de som man brukar pröva först. Vanliga biverkningar är en ökad risk för infektioner och hudreaktioner vid insticksstället för injektionen. Andra men sällsynta biverkningar är opportunistiska infektioner, förhöjda levervärden, förändringar av blodbildningen och neurologiska symtom [8]. Tre *TNF-hämmare* är för närvarande godkända för behandling av medelsvår till svår psoriasis i Sverige:

- Adalimumab
- Etanercept
- Infliximab

Ytterligare en substans inom gruppen TNF-hämmare är under prövning just nu, *certolizumab pegol*. Certolizumab har inte tagits med i utvärderingen eftersom den substansen inte hade hunnit ut i kliniskt bruk vid tiden för den sista litteratursökningen och litteraturgenomgången.

Tre olika *interleukin-17-hämmare* (som hämmar frisättningen av IL-17) finns registrerade för behandling av psoriasis:

- Brodalumab
- Ixekizumab
- Sekukinumab

Som för övriga biologiska substanser kan behandling med IL-17-hämmare leda till en ökad risk för infektion. Till exempel har man sett svamp och herpesinfektioner i munhålan. Reaktionen från mag-tarmkanalen förekommer också med diarré och illamående. En särskild risk som har tagits upp för IL-17-hämmare är en möjlig påverkan på det psykiska välbefinnandet: självmordstankar och i några fall även fullbordade självmord har rapporterats hos personer med tidigare historia av depression [33].

Inom gruppen *Interleukin 12/23-hämmare*, som hämmar frisättningen av IL-12 och IL-23, är bara en substans godkänd för psoriasis. *Ustekinumab* ges som en injektion i underhuden i två olika doser beroende av patientens vikt, inledningsvis en gång i månaden och därefter en gång var tredje månad [8]. Vanliga biverkningar är som för andra biologiska läkemedel en ökad infektionskänslighet och hudreaktioner vid insticksstället för injektionen. Mindre vanligt är neurologiska symtom eller psykiska reaktioner med depression.

Ytterligare tre substanser: guselkumab¹, tildrakizumab och risankizumab – samtliga specifika IL-23-hämmare – är under prövning för att godkännas för psoriasis men har inte tagits med i utvärderingen.

Biosimilarer

Biosimilarer är läkemedel som innehåller en version av den aktiva substansen i ett godkänt biologiskt läkemedel (referensläkemedlet). Biosimilarer motsvaras närmast av det som för syntetiskt tillverkade läkemedel kallas *generika*, en kopia av originalsubstansen som kan tillverkas av konkurrerande läkemedelsföretag efter det att patentet på originalsubstansen har gått ut. Från vårdens sida utgör similaren ofta ett billigare behandlingsalternativ än referensläkemedlet. För två av de biologiska läkemedlen som används för behandling av psoriasis finns biosimilarer registrerade: för etanercept och för infliximab.

Godkännandeprocessen för biosimilaren skiljer sig från andra läkemedel eftersom det som krävs är att visa att dess kemiska egenskaper, hur den fungerar i kroppen och dess effekt och säkerhet är jämförbar med referensläkemedlet. Efter godkännande kan biosimilaren användas som ett alternativ till referensläkemedlet. För närvarande anger läkemedelsverket att det är den förskrivande läkaren som i samråd med patienten väljer behandling, eller byte från referensläkemedlet till biosimilaren (*switch*). Man avråder från upprepade byten (*multipla switchar*).

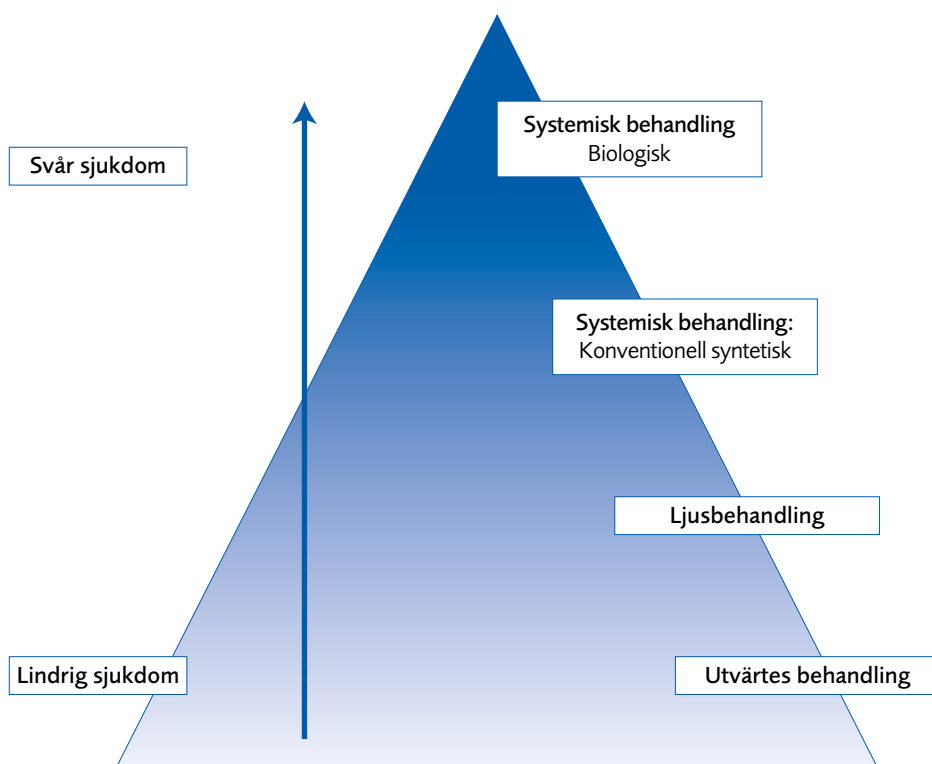
¹ Guselkumab godkändes för behandling av psoriasis under senhösten 2017, men var vid tidpunkten för uppdateringssökningarna ännu inte i kliniskt bruk.

mellan den biologiska substansen och biosimilaren på grund av risken för att det skulle kunna trigga immunologiska reaktioner [34].

Biosimilarer till etanercept och infliximab används i psoriasisvården i Sverige idag, men eftersom de inför godkännande har prövats främst för behandling av andra tillstånd än psoriasis, och för att effekterna och riskerna med dem förväntas vara likvärdiga med referensläkemedlen, har vi avstått från att utvärdera dem i den här rapporten.

Hälsoekonomiska aspekter

Valet att pröva en viss behandling följer, som ovan beskrivet, en behandlings-trappa som beror på psoriasisjukdomens svårighetsgrad och även effekten av en tidigare prövad behandling. Den beror delvis också på kostnader. Den ljus-behandling och de äldre syntetiska läkemedel som brukar prövas i första hand när utvärtes behandling inte räcker, kostar mindre än de biologiska behandlingarna som är betydligt mer kostsamma. Behandlingstrappan avspeglas i Tandvårds och läkemedelsförmånsverkets (TLV) begränsningar i subventionen som medger biologisk behandling först efter det att syntetiska läkemedel haft otillräcklig effekt.



Figur 2.1
Vid lindrig sjukdom kan utvärtes, topikal behandling räcka, men vid svårare psoriasis behövs ljusbehandling och systemisk behandling.

Metoder för att mäta behandlingseffekt

Precis som när man definierar sjukdomens svårighetsgrad är det vanligt att mäta effekten av en behandling genom att utvärdera dels hudförändringarnas utbredning och hur allvarliga de är, dels patientens hälsorelaterade livskvalitet. Det finns ett antal olika instrument tillgängliga och ofta mäter man utfallen med flera olika instrument, också inom en och samma studie. Till exempel identifierade Spuls i en översikt av behandlingsstudier, 53 olika instrument för bedömning av psoriasis i huden [35]. Vid en genomgång av instrumentens psykometriska egenskaper och deras kliniska relevans konstaterade hon för samtliga brister som påverkar deras tillförlitlighet. Samtidigt påpekar hon att några instrument har använts så länge och i så hög utsträckning att de trots bristerna är användbara för jämförelser över tid och mellan studier [35].

Det vanligaste förekommande mätinstrumentet för sjukdomsaktivitet är PASI och för hälsorelaterad livskvalitet DLQI. I resultatsammanställningarna senare i rapporten har vi prioriterat dessa mått, men i undantagsfall även tagit med andra mått. Nedan redovisar vi kort PASI och DLQI samt ytterligare några av de viktigare instrumenten.

Instrument som mäter psoriasis i huden

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

År 1978 utarbetade två svenska dermatologer instrumentet *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)* i samband med en läkemedelsstudie [9]. Det är nu det vanligaste utfallsmåttet vid läkemedelsprövningar nationellt såväl som internationellt. För att fastställa hur patienten svarar på en behandling mäts och beräknas poäng på fyra delskalor som motsvarar olika kroppsdelar (huvud, armar, bål och ben) före, under och efter behandlingsperioden. För varje kroppsdel mäter man hudförändringarnas utbredning och hur allvarliga de är i form av rodnad, tjocklek och fjällning. Därefter summerar man poängen på de olika delskalorna och får då ett sammanlagt mått av svårighetsgrad på en skala som går från 0 till 72. Ett högre värde visar på svårare sjukdom.

För att visa förändring redovisar man ofta procentuell förbättring på PASI genom att dela baslinjevärdet med det värde som uppnåtts vid uppföljningen. Vanligtvis rapporterar man den genomsnittliga förbättringen i en behandlingsgrupp som antalet deltagare som har uppnått en viss nivå av förbättring. I läkemedelsstudier brukar man till exempel ange andelen deltagare som uppnått eller överstiger 75 respektive 90 procents förbättring (PASI 75 och PASI 90) som mått på läkemedlets effekt. En förbättring som understiger 50 procent (PASI 50) brukar betraktas som utan klinisk betydelse och därmed som att patienten inte har svarat på behandlingen. I den här rapporten har vi använt PASI 75 som ett normvärde eftersom det ofta har varit huvudutfallet i kliniska studier. I takt med att man har utvecklat nya och effektivare behandlingar håller detta dock på att ändras och det börjar bli vanligt att rapportera även PASI 90 såväl som PASI 100, där PASI 100 betyder att patienten är helt utläkt.

Det är behandlaren som bedömer patientens PASI-värde, men det finns ett motsvarande instrument för egenbedömning, *Self-administered PASI (SAPASI)* där patienten själv utvärderar sina symtom. Det finns även modifierade skalor som *Modified Psoriasis Severity Index (M-PASI)* som används för bedömning av begränsade kroppsytor som psoriasis i hudveck eller på handflator och fotsulor.

PASI är det mest använda utfallsmåttet men anses ha några viktiga begränsningar. Det mäter inte sjukdomsaktivitet så bra vid lindrig sjukdom eller vid svår sjukdom på en begränsad kroppsytta eftersom det då ger en låg summerad poäng. Det råder inte heller konsensus om hur man ska tolka resultaten av en bedömning. Trots det har instrumentet, mycket på grund av den omfattande användningen, en viktig plats vid jämförelser i kliniska prövningar.

Body Surface Area (BSA)

Ibland utvärderar man enbart sjukdomens utbredning över kroppsytan. Det vanligaste förekommande måttet på detta är *Body Surface Area (BSA)*. För att beräkna den engagerade andelen av huden utgår man från modellen *rule of nines* som delar in kroppen i 11 lika stora delar som får motsvara 9 procent vardera. De olika delarna är huvud och nacke (9 %), bålens framsida (2 gånger 9 %), bålens baksida (2 gånger 9 %), armarna (9 % vardera), benen (9 % vardera). Avslutningsvis lämnas 1 procent för underlivet. BSA kan också kallas Total Body Surface Area, Area Index eller bara Rule of Nines. Det sätt man beräknar andelen kroppsytta på är det samma oberoende av namnet. Sättet att beräkna andelen kroppsytta enligt rule of nines är hämtat från brännskadevården och publicerades först av en skotsk plastikkirurg på 1950-talet [36].

Physician's eller Patient's Global Assessment (PGA)

Denna grupp av mätinstrument innehåller i princip samma typ av undersökning utförd antingen av en behandlare eller av patienten själv. När den utförs av en behandlare kan den benämnas till exempel *Physician's Global Assessment (PGA)*, *Investigator's Global Assessment of disease severity (IGA)*, *Overall Lesion Severity Scale (OLS)* eller *Physician Static Global Assessment (PSGA)*. Den som undersöker patienten bedömer dennes symtom och redovisar svårighetsgraden på en skala som går från *clear* (utläkt) till *very severe psoriasis* (mycket svår psoriasis). Antalet skalsteg kan variera från 4 till 8 mellan de olika mätinstrumenten. Instrumenten, där PGA är den vanligaste benämningen, kan användas både för att redovisa status och förändring över tid i en behandlingsstudie. Det råder, som angivet, brist på konsensus om antalet skalsteg för bedömning av svårighetsgrad. Det finns inte heller någon regel för hur man ska bedöma svårighetsgraden utifrån skalstegen.

Ibland ombes patienten att själv utvärdera sina symtom och effekten av behandlingen. Patienten gör då en bedömning som ska motsvara den behandlaren annars gör, och undersökningen kallas då istället till exempel *Patients Global Assessment (PtGA eller PGA)*, *Subject's Global Severity Assessment of Psoriasis*, *Patient's Global Psoriasis Assessment (PGPA)* eller *Patient Assessment of Global Severity (PAGA)*. I likhet med behandlarbedömda instrument varierar antalet

skalsteg mellan instrumenten och det saknas en regel för hur graden av symtom ska översättas till skalstegen.

Total Sign Score och Total Severity Score (TSS)

TSS – Total Sign Score och Total Severity Score används för att bedöma hur allvarliga hudförändringarna är mätt som rodnad (*erytem*), tjocklek och fjällning. Resultatet för respektive parameter ger ett visst antal poäng som därefter summeras till en totalpoäng som beskriver utslaget svårighetsgrad. Skalstegen för de olika parametrarna varierar, men går från 0 till 3, 0 till 4 eller från 0 till 6.

Andra exempel på instrument som mäter hudförändringarnas svårighetsgrad är *Psoriasis Severity Index (PSI)*, *Psoriasis Activity and Severity Index*, *Dermatology Sum Score (DSS)*, *Total Lesion Severity Score (TLSS)*, *Target Area Score (TAS)*, *Psoriasis Target Lesion Grading Scale* med flera. Gemensamt för dem alla är att det saknas konsensus om lämpligt antal skalsteg i skalorna och regler för hur symtomen ska bedömas. Utöver de nämnda instrumenten finns exempel på studier där forskarna istället redogör för hur de bedömt rodnad, tjocklek och fjällning på en egen skala.

Psoriasis på särskild lokal i huden

Det finns även instrument som är utvecklade för att mäta psoriasis på en specifik kroppsdel som i hårbotten, *Physicians Assessment of Scalp Psoriasis*, *Scalp Surface Area (SSA)* eller *Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI)* eller på naglar, *Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)*. Eftersom vi inte tar upp sådana tillstånd i rapporten beskrivs instrumenten inte vidare.

Visual Analogue Scale (VAS)

Visuell analog skala (VAS) utvecklades redan 1921, men först efter publiceringen av *Measurement of feelings using Visual analogue scale* kom det i allmänt bruk [37]. VAS används för att mäta graden av symtom vid många olika tillstånd, men är mest känd som ett sätt att mäta smärta. För det ändamålet ber man patienten att på en 100 mm lång linje, där den ena änden motsvarar ingen smärta (0) och den andra värsta tänkbara smärta (100), märka ut hur svår den egna smärtan är. Därefter mäter man med en linjal ut den exakta positionen för märket. VAS är inte ett objektiva mått, men det är inte heller avsikten, utan tvärtom en mätmetod som ger uttryck för patientens egen upplevelse av sitt tillstånd.

Inom psoriasisforskningen har VAS använts för mätning av ett flertal symtom som klåda, generell sjukdomsupplevelse, hälsostatus och livskvalitet. I det generiska livskvalitetsformuläret EQ-5D som beskrivs nedan ingår VAS som en del av ett mer omfattande formulär.

Instrument som mäter livskvalitet

För att få en mer heltäckande bild av hur psoriasis påverkar patienten är det, i behandlingsforskning såväl som i klinisk verksamhet, viktigt att mäta inte bara sjukdomssymtom utan också hälsorelaterad livskvalitet. Det finns ett antal instrument som mäter livskvalitet varav några mäter livskvalitet oavsett hälsotillstånd medan andra är utvecklade speciellt för hudsjukdomar. Vid en genomgång identifierade man 21 olika instrument varav man bedömde åtta som lämpliga för att mäta livskvalitet vid plackpsoriasis [38]. Vi beskriver några av de instrumenten här.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Dermatology Life Quality Index (DLQI) är ett instrument som utvecklats och validerats särskilt för hälsorelaterad livskvalitet vid hudsjukdom. Det kommer ursprungligen från Storbritannien och publicerades år 1994 [10]. DLQI är det absolut vanligast förekommande livskvalitetsmättet inom psoriasisforskning och är vanligt även i klinisk verksamhet där det används för att utvärdera enskilda patienters situation och förändring över tid.

Instrumentet består av 10 frågor som besvaras på en Likert-skala med fyra svarsalternativ som går från *väldigt mycket* till *inte alls*. Frågorna behandlar i vilken utsträckning symtomen från hudsjukdomen har påverkat och förhindrat patienten i sin livsföring. Ämnen som tas upp är i vilken utsträckning patienten har känt av symtom, tidsåtgång och konsekvenser av egenvård, om symtomen påverkat nära relationer eller bidragit till obehag i sociala kontakter eller förhindrat aktiviteter som arbete. Även tidsåtgången för egenvård och konsekvenser av den finns med. Svaren på de 10 frågorna summeras och ger då ett sammantaget mått med 30 möjliga poäng där 0 till 1 poäng uttolkas som *ingen inverkan* på livskvaliteten, 2 till 5 som *liten inverkan*, 6 till 10 som måttlig inverkan, 11 till 20 som *mycket stor inverkan* och 21 till 30 poäng som *extremt stor inverkan*. En förändring från 5 poäng, där ett minskat värde motsvarar förbättring, räknas kliniskt betydelsefull (minimal important difference, MID), men redan 3 poängs skillnad kan visa en för patienten kännbar skillnad [39].

DLQI är utvecklat för vuxna patienter eller som yngst för ungdomar från 17 års ålder. För barn från 5 till 16 år finns en version som utvecklats och validerats för dem: Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI).

Short Form 36 (SF-36)

Short Form 36 (SF-36) är ett generiskt instrument med 36 frågor, indelade i åtta olika ämnesområden som ska fånga fysisk såväl som psykisk funktion och välbefinnande [40,41]. De olika ämnesområdena är fysisk funktion, roll-fysisk, allmän hälsa, vitalitet, social funktion, roll-emotionell och mental hälsa. Ämnesområdena summeras ofta i två index, ett för fysisk livskvalitet som kallas Physical Component Summary Score (PCS) och ett för psykisk livskvalitet som kallas Mental Component Summary Score (MCS). På båda index räknar man fram en poäng på en skala som går från 1 till 100. SF-36 lämpar sig väl för att mäta förändring över tid där en skillnad större än 4 till 6 poäng räknas som

minsta betydelsefulla skillnad (minimal important difference, MID) vid måttlig till svår psoriasis. I vissa fall anses redan en skillnad från 3 poäng betydelsefull.

SF-36 är översatt till många språk, det är väl utprövat och validerat och har använts i ett mycket stort antal studier. När det används för att mäta livskvalitet hos personer med psoriasis kombineras det ofta med DLQI (se nedan) som är utvecklat för att mäta livskvalitet vid hudsjukdom.

EQ-5D

EQ-5D från *The EuroQol Group* är, som SF-36, ett generiskt instrument för att mäta och beskriva livskvalitet [42]. På senare tid har instrumentet också kallats EQ-5D-3L. Till EQ-5D har man utvecklat och testat vikter som kopplar utfallet på instrumentet till värdet av den för individen, något som kan användas för att beräkna *QUALY* (Quality-Adjusted Life Years) och som används i hälsoekonomiska utvärderingar.

EQ-5D består av fem frågor och en visuell analog skala (VAS). Frågorna behandlar rörlighet, hygien, vardagliga aktiviteter, smärtor eller besvär och oro eller nedstämdhet och besvaras genom att man anger svårighetsgrad på tre nivåer (från inga, måttliga, till svåra problem). Svaren på frågorna slås samman till ett hälsoindex med en skala som går från 0 till 1 där 1 motsvarar fullständig hälsa. På den 100 mm långa VAS får den svarande värdera sitt aktuella hälsotillstånd, där 0 mm motsvarar sämsta tänkbara hälsa och 100 mm bästa tänkbara hälsa. En förändring som från 0,09 till 0,22 motsvarar minsta betydelsefulla skillnad (MID) hos personer med medelsvår psoriasis enligt studier som utvärderat detta. EQ-5D brukar kombineras med det hudspecifika instrumentet DLQI när det används för utvärdering av psoriasis.

Nulägesbeskrivning

Enligt en uppskattning som Socialstyrelsen har gjort, och som baserar sig på registeruppgifter från patientregistret och läkemedelsregistret, var antalet personer med diagnosen psoriasis ungefär 193 000 år 2016. Det motsvarar 2 procent av befolkningen. Andelen personer med diagnosen varierade över landet med en högre prevalens i Halland och Blekinge (2,3 %) jämfört med Östergötland (1,6 %) [43]. Socialstyrelsen har också försökt uppskatta hur många personer med psoriasisdiagnos som har en lindrig, medelsvår respektive svår sjukdom enligt myndighetens egen klassifikation (Kapitel 2, avsnitt *Former av psoriasis och svårighetsgrader*). Genom att ställa upp kraven *minst två läkarbesök med psoriasis som huvuddiagnos, samt regelbunden användning av systemläkemedel aktuella för behandling under tidsperioden 2012–2016* som indikatorer på svår psoriasis har man beräknat antalet personer med svår sjukdom till 23 000, eller 12 procent av alla personer med psoriasis. För att beräkna antalet personer med medelsvår sjukdom använde man indikatorerna *minst två läkarbesök med psoriasis som huvuddiagnos under tidsperioden 2012–2016, utan att ha haft regelbunden användning av systemläkemedel* och uppskattade att 24 000 personer, eller 12 procent av det totala antalet personer med diagnos, uppfyllde

de kriterierna. Övriga, eller omkring 146 000 personer, motsvarande 76 procent av patientpopulationen antogs ha en lindrig sjukdom. Det betyder att den patientgrupp och de behandlingar som tas upp i den här rapporten troligen berör ungefär 47 000 personer och en fjärdedel av alla personer med psoriasis i Sverige idag [43].

Psoriasis diagnostiseras och behandlas, så länge som den betraktas som lindrig, ofta av allmänläkare i primärvården. Om symtomen förvärras och inte längre går att kontrollera med utvärtes behandling behöver patienten remitteras till specialistvård med tillgång till kraftfullare behandlingsalternativ som ljusbehandling och systemiska behandlingar. Psoriasis kan vara en underdiagnostiserad och underbehandlad sjukdom [44]. Inte alla personer med diffusa hudbesvär söker vård utan hittar sätt att leva med och hantera besvären hjälpligt själva. Patienter med förvärrade symtom som behandlas i primärvården kan antagligen ibland också få vänta länge innan behovet av specialistvård uppdagas och de blir remitterade till hudläkare, eftersom försämringen kan smyga sig på utan en klar avgränsning i tiden. Ytterligare en anledning till underbehandling inom specialistvård är bristen på hudläkare som gör det svårt även för remitterade patienter att få komma till. Inom den dermatologiska vården står dock gruppen psoriasis för en betydande del av antalet besök. Av Socialstyrelsens patientregister framgår att det registrerade antalet läkarbesök med diagnoskod psoriasis i specialistvården under ett år var 67 891, eller 684 besök per 100 000 invånare under år 2016. Uppgiften är troligen en underskattning eftersom det är oklart om alla vårdgivare rapporterat in besöken till registret. För slutenvården gäller att man registrerat 301 vårdtillfällen (3,03 per 100 000 invånare) fördelade på 253 patienter (2,55 per 100 000 invånare) [45]. Siffrorna visar att psoriasisvården även inom specialistvård i huvudsak sker i öppenvården och att patienter mycket sällan vårdas på sjukhus för sin sjukdom.

Ljusbehandling och systemisk behandling, de behandlingsalternativ som tas upp i den här rapporten ordinerar nästan uteslutande av hudläkare och till patienter med medelsvår eller svår sjukdom.

Ljusbehandling

Ljusbehandling tillhandahålles av hudklinikernas öppenvårdsmottagningar vid de sjukhus som har en sådan klinik. I ett antal län finns dessutom anläggningar för ljusbehandling vid vissa vårdcentraler. Därutöver driver Psoriasisförbundet [46] egna mottagningar och ljusbehandlingsanläggningar i några län. Socialstyrelsen har hämtat uppgifter från patientregistret som visar att ljusbehandling har registrerats för knappt 500 personer med medelsvår psoriasis (4 %) och 160 med svår sjukdom (1 %) under år 2016. Socialstyrelsen anmärker att siffran troligen underskattar det verkliga antalet behandlingar, eftersom enbart behandling i samband med läkarkontakt finns registrerade [43], något som bekräftas av siffror från Psoriasisförbundet i Stockholms län (en länsavdelning inom det nationella psoriasisförbundet) och den föreningens behandlingsanläggningar. Enbart vid den föreningens sex behandlingsanläggningar utfördes UVB-behandling vid 49 175 tillfällen under 11 månader, från juni 2017 till april 2018. Det motsvarar en behandlingsomgång för ungefär 786 personer med psoriasis, om man räknar med att en behandlingsomgång

omfattar 50 behandlingstillfällen och att omkring 80 procent av behandlingstillfällena gavs till personer med psoriasis (även andra personer med andra hudåkommor kan få ljusbehandling vid Psoriasisföreningens anläggningar), eller för 1 574 personer om behandlingsomgången omfattar 50 behandlingar². Till de siffrorna behöver dessutom andra former av ljusbehandling, behandlingar som utförts vid Psoriasisförbundets övriga anläggningar i andra län och behandlingar inom den landstingsdrivna vården som utförts utan direkt läkarkontakt läggas. Socialstyrelsen rapporterar att andelen patienter som får ljusbehandling ser ut att minska med tiden och att behandlingsfrekvensen varierar mellan landstingen, men också att siffrorna på grund av risken för underrapportering är osäkra [43].

Systemiska behandlingar

Utvecklingen från år 2012 till 2016 visar att behandling med systemiska läkemedel ökar. År 2012 hämtade ungefär 14 000 personer med psoriasis ut minst ett recept på en systembehandling jämfört med 19 000 år 2016. Både uttagen av äldre, konventionella syntetiska läkemedel och den av nyare biologiska läkemedel ökade [43]. Nedan beskriver vi kort användningen av vissa systemläkemedel, begränsat till gruppen personer med svår psoriasis enligt Socialstyrelsens klassificering. Uppgifterna är framtagna av Socialstyrelsen.

Syntetiska läkemedel

Den systemiska behandling som används mest är *metotrexat*. Mer än hälften av alla personer med svår psoriasis, 14 000 (60 procent av gruppen) hämtade ut minst ett recept på metotrexat år 2016. Det kan jämföras med ett annat konventionellt syntetiskt läkemedel, *acitretin*, som hämtades ut av endast 5 procent och *apremilast*, ett nytt syntetiskt läkemedel som hämtades ut av 4 procent. Siffrorna avseende antalet uthämtade dagsdoser metotrexat var jämförbara över landet, efter det att hänsyn tagits till skillnader i förekomsten av svår sjukdom mellan olika landsting. För acitretin och apremilast däremot visar samkörningen av patientregistret och av läkemedelsregistret skillnader i antalet uthämtade dagsdoser mellan landsting som inte går att förklara med skillnader i förekomsten av svår psoriasis [43]. Det kan indikera att läkemedlen förskrivs olika i olika delar av landet. Vi saknar uppgifter om förskrivningen av *ciklosporin* och *fumarsyra*, men noterar att de läkemedlen förskrivs mer sällan än metotrexat, acitretin och apremilast.

Biologiska läkemedel

En ökande andel personer får biologisk behandling och år 2016 hämtade 31 procent av de med svår psoriasis ut minst ett recept på en sådan behandling. De flesta, cirka 5 300 personer vilket motsvarar 23 procent av gruppen, hade fått en förskrivning på en TNF-hämmare varav 11 procent på *etanercept* och

² Vi är tackar Ingrid Magnusson, chefsjuksköterska vid psoriasis-mottagningen i Norrtälje, för hjälp med statistik från de behandlingsanläggningar Psoriasisföreningen i Stockholms län driver.

10 procent *adalimumab*. Ytterligare 2 procent hämtade ut *infliximab*. Övriga biologiska substanser förskrevs mer sällan: IL-12/23-hämmaren *ustekinumab* hämtades ut av mellan 3 och 4 procent och IL-17-hämmaren *sekukinumab* av 3 procent. Vi saknar uppgifter om förskrivning av IL-17-hämmarna *ixekizumab* och *brodalumab*, eftersom de godkändes för den svenska marknaden först år 2016 respektive 2017 [43].

En beräkning av antalet uthämtade dagsdoser indikerar att förskrivningen av de olika läkemedlen skiljer sig över landet, efter det att hänsyn tagits till skillnader i förekomsten av svår psoriasis mellan landstingen. Även den totala förskrivningen av biologiska läkemedel, oavsett specifik substans, skiljer sig. Socialstyrelsen noterar till exempel att 38 personer per 100 000 invånare i ett landsting jämfört med 75 per 100 000 i ett annat har fått ett uttag på en biologisk behandling registrerad trots en jämförbar förekomst av svår psoriasis [43].

PsoReg – ett nationellt kvalitetsregister för systemisk behandling

PsoReg (www.psoereg.se) har funnits i 12 år och är ett Nationellt kvalitetsregister. För närvarande finns 96 Nationella kvalitetsregister inom olika medicinska områden som kvalitetsgranskas och certifieras av den Nationella styrgruppen för kvalitetsregister. Samtliga register innehåller uppgifter om problem, åtgärder och resultat på individnivå. Meningen är att de ska bidra till en god vård genom att man använder dem för lärande, förbättringsarbete, forskning och kunskapsstyrning (<http://www.kvalitetsregister.se/index.html>). En enskild individ väljer själv om han eller hon tillåter att uppgifter sparas och täckningsgraden varierar mellan registren.

PsoReg har fokus på systembehandling, särskilt med biologiska substanser, och beskriver i årsrapporten för 2017 [47] att syftet med registret är att:

- kontinuerligt förbättra psoriasisvården i Sverige med fokus på patientsäkerhet, jämlikhet, effektiv vård, hälsoekonomi och indikationer (underbehandling versus överbehandling)
- bidra till kvalitetshöjning genom jämförelser mellan klinikers sätt att handlägga patienter
- mäta effekten av insatt systembehandling
- uppmärksamma samsjuklighet och levnadsvanors betydelse för psoriasis och effekt av behandling
- mäta följsamhet till rekommenderade behandlingsriktlinjer.

Målgruppen för registret är i första hand psoriasispatienter som är aktuella för systembehandling, men det finns planer på att utvidga registret till att omfatta även patienter som får ljusbehandling [48]. Utöver uppgifter om sjukdomstillstånd och om behandling samlar PsoReg också uppgifter om deltagarnas levnadsvanor och livsstil. För att mäta behandlingseffekter registreras uppgifter om PASI och patientrapporterade mått på livskvalitet som DLQI och EQ-5D. Siffror från PsoReg indikerar att upp till var femte patient i registret kan ha en hög sjukdomsaktivitet – definierat som ett PASI eller DLQ över 10 – trots pågående behandling [44], och att faktorer som ålder [49], kön [50] och bostadsort [51] kan kopplas till skillnader avseende vårdtillgång och behandling.

Patientföreningen Psoriasisförbundet

Psoriasisförbundet är en intresseorganisation som sedan år 1963 samlar personer med psoriasis och psoriasisartrit. Förbundet hade vid utgången av år 2016 ungefär 15 400 medlemmar fördelade på 21 länsavdelningar och ett femtiotal lokalavdelningar [46]. Organisationen informerar om sjukdomen, arbetar för en likvärdig och sammanhållen psoriasisvård över hela landet och stödjer forskning om psoriasis. I några län driver förbundet egna mottagningar och behandlingsanläggningar dit medlemmar, men även andra kan vända sig, som ett komplement till den landstingsdrivna vården. Förbundet driver också en anläggning för klimatvård och rehabilitering, Vintersol, på Kanarieöarna.

3 Metod för den systematiska översikten

I en systematisk översikt identifierar man, väljer ut, och väger samman forskningsresultat från flera olika forskningsstudier. Arbetet ska, för att minska risken för subjektiva bedömningar, följa en tydligt beskriven process. Målet är att öka tillförlitligheten av de resultat som presenteras. I det här kapitlet beskriver vi hur vi har arbetat med översikten. En mer detaljerad beskrivning av SBU:s projektprocess finns i SBU:s metodbok [1].

Frågeställningar

De övergripande frågor som vi har velat besvara är:

- Hur effektiv är ljusbehandling vid medelsvår och svår psoriasis?
- Hur effektiv är systemisk behandling vid måttlig till svår psoriasis?
- Vilken är kostnadseffektiviteten för ljusbehandling och för syntetiska systemiska behandlingar?

Urvalskrav enligt PICOS¹

För att ta med en studie i översikten har vi krävt att:

- deltagarna i studien har varit personer med medelsvår och svår psoriasis (population)
- man undersökt en ljusbehandling eller systemisk behandling som är godkänd för behandling av psoriasis i huden (*intervention*)
- man jämfört behandlingen med ingen behandling, placebo eller en annan aktiv behandling (*jämförelse*)
- man undersökt effekten av behandlingen på utläkning av psoriasis i huden eller på livskvalitet (*utfall*)
- man använt en kontrollerad *studiedesign* (med eller utan randomiserad allokering av deltagare till jämförelsegrupperna) och att minst 20 deltagare tagits med i respektive jämförelsegrupp
- studien hade publicerats i en fackgranskad tidskrift från år 2000 och till datumet för litteratursökningen.

Vi har inte krävt att en studie ska undersöka och rapportera biverkningar, men har hämtat information om de biverkningar som rapporterats i medtagna studier, och i förekommande fall också från open-labeluppföljningar av medtagna studier.

Särskilda urvalskrav för olika behandlingsformer

Begränsningar i valet av specifika behandlingar

För att avgränsa oss till sådana behandlingar som har relevans för svensk psoriasisvård och för vård av personer med medelsvår och svår psoriasis ställde vi upp ytterligare urvalskrav för några behandlingsformer.

Specifika urvalskrav för:

- *ljusbehandling*: vi har begränsat oss till att undersöka smalbands-UVB, PUVA och re-UVB, men har inte tagit med andra ljusbehandlingsformer
- *äldre syntetiska läkemedel*: vi har begränsat oss till att undersöka metotrexat, acitretin, ciklosporin och fumarsyra, men inte andra äldre syntetiska läkemedel.

¹ PICOS är en modell som används för att strukturera en fråga i beståndsdelar som underlättar urval och avgänsningar av en frågeställning i en systematisk översikt. PICOS bidrar till att definiera den population, intervention, jämförelse, de utfall och den studiedesign som är relevanta för att besvara frågan.

Vi har avstått från att undersöka *biosimilarer* till biologiska läkemedel.

Begränsningar i valet av specifika jämförelser

Valet att pröva en viss behandling följer en behandlingstrappa som beror dels på psoriasisjukdomens svårighetsgrad, dels på effekten av en tidigare prövad behandling (Figur 2.1 i Kapitel 2). Vi har tagit hänsyn till behandlingstrappan vid utformningen av urvalskriterierna och jämfört de olika behandlingsformerna enbart med sådana behandlingsalternativ som kan vara relevanta vid valet av behandling i kliniken eller med placebo.

Specifika urvalskrav på jämförelsealternativ för:

- *ljusbehandling* var systemisk behandling med metotrexat, annan ljusbehandling eller ingen behandling (placebo)
- *äldre syntetiska systemiska läkemedel* var annan konventionell systemisk behandling eller placebo
- *biologiska läkemedel* och för *apremilast* var konventionell systemisk behandling, annan biologisk behandling eller placebo.

Särskilda urvalskrav för den hälsoekonomiska utvärderingen

För att ta med en studie i den hälsoekonomiska litteraturöversikten krävdes att den undersökte en ljusbehandling eller ett syntetiskt läkemedel och att behandlingen jämförts med någon av de andra behandlingarna. Biologiska läkemedel togs inte med. Dessutom krävdes att man i studien beskrivit de undersökta behandlingarnas kostnader, resursförbrukning eller deras kostnadseffektivitet. Vi ställde inte några särskilda krav på studiedesign.

Avgränsning

Rapporten tar inte upp behandling av personer med psoriasisartrit, psoriasis på särskild lokal (som till exempel nagel, hårbotten eller invers psoriasis) eller psoriasis av lindrig svårighetsgrad. Rapporten tar inte heller upp utvärtes (topikal) behandling, livsstilsinterventioner, klimatvård eller andra interventioner som ges till personer med psoriasis.

Metod för urval av studier

Med utgångspunkt i urvalskriterierna har vi identifierat och valt ut litteratur i två steg:

- Litteratursökning av studier.
- Granskning och kvalitetsbedömning av de studier som uppfyllde urvalskriterierna.

Litteratursökning

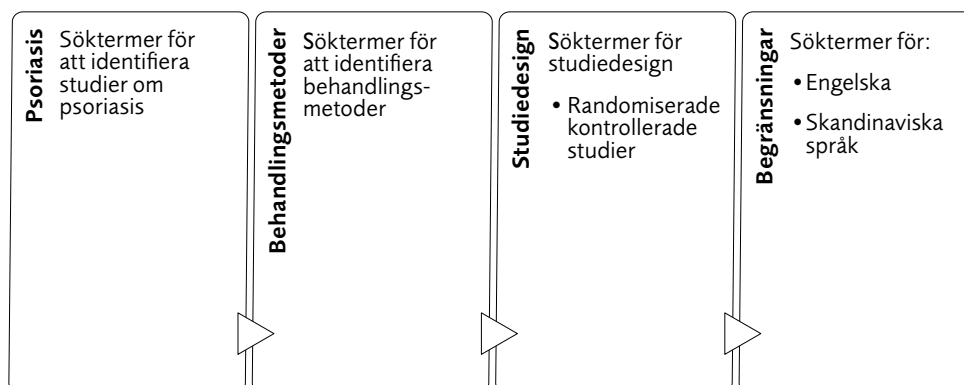
En informationsspecialist genomförde systematiska litteratursökningar i samråd med projektets sakkunniga, projektledare och hälsoekonom. Vi lade stor vikt vid att utforma en bred och förutsättningslös sökstrategi för att fånga alla för projektet relevanta studier i en så hög utsträckning som möjligt. Huvudsökningen utfördes hösten 2016. En uppdateringsökning utfördes därefter i december 2017.

Informationsspecialisten sökte i databaserna.

- Ovid Medline
- Cochrane library
- EMBASE

Sökstrategin och sökresultatet från respektive sökning finns att hämta i Bilaga 3 på www.sbu.se/278.

Figur 3.1
Vi kombinerade fyra olika block med söktermer till en sökstrategi.



Informationsspecialisten kontrollerade dessutom databaserna HTA Database, DARE, NHS EED och Prospero från CRD, Epistemonikos, PubMed Health och NICE webbplats för att identifiera systematiska översikter och HTA-rapporter om behandling av psoriasis.

Vid tidpunkten för huvudsökningen var den slutgiltiga avgränsningen av projektet och gränssnittet till Socialstyrelsens Nationella riktlinjer inte klar. Litteratursökningarna från hösten 2016 omfattar därför utvärtes behandling, en behandlingsmodalitet som därefter utgick ur översikten och från uppdateringssökningen.

Gallring

De referenser som identifierades vid sökningarna granskades i tre steg, för att bedöma om de uppfyllde urvalskriterierna:

1. Artikelsammanfattningarna för samtliga referenser lästes av två granskare på SBU:s kansli, som oberoende av varandra bedömde deras relevans. Sammanfattningar som bedömdes uppfylla eller kanske uppfylla urvalskriterierna av någon av granskarna beställdes hem i fulltext. Endast artiklar som med säkerhet inte uppfyllde urvalskriterierna exkluderades i det här steget.
2. Samtliga hembeställda studier lästes av två granskare på SBU:s kansli som oberoende av varandra bedömde deras relevans. Studier som båda granskare var överens om uppfyllde urvalskriterierna, och svårbedömda studier, lämnades vidare till en sakkunnig i projektets expertgrupp. Studier som med säkerhet inte uppfyllde urvalskriterierna exkluderades.
3. En sakkunnig tillsammans med en granskare från SBU:s kansli fattade gemensamt beslut om inklusion eller exklusion. Svårbedömda studier togs upp för diskussion och beslut i hela projektgruppen.

Kvalitetsbedömning

Alla relevanta studier kvalitetsgranskades av två personer, en granskare från SBU:s kansli och en ämnesexpert, som oberoende av varandra kvalitetsbedömde studierna och som därefter diskuterade och jämförde sina bedömningar. Svårbedömda studier togs upp till diskussion med hela expertgruppen. Studier där risken för att resultaten kan ha påverkats av bias bedömdes som låg eller medelhög har tagits med i översikten, men studier där risken bedömdes som hög har exkluderats.

Kvalitetsgranskningen utfördes med hjälp av standardiserade mallar som anpassats för projektet.

Gallring och kvalitetsbedömning, hälsoekonomisk litteraturöversikt

Gallringen följde samma principer som gallringen av studier till effektutvärderingen, förutom att minst en av granskarna var hälsoekonom.

Relevanta studier kvalitetsbedömdes av två hälsoekonomer som oberoende av varandra bedömde studiernas kvalitet och överförbarhet till en svensk kontext. Kvalitetsgranskningen utfördes med SBU:s granskningsmall för hälsoekonomiska studier.

Metoder för sammanvägning av resultat

Resultaten och en kort beskrivning av de studier som ingår i undersökningen finns tabellerade i Bilaga 1 på www.sbu.se/278.

Sammanvägning av effekter i två nivåer

Vi har vägt samman och presenterat resultat för effekterna av en behandlingsåtgärd i två nivåer:

1. En detaljerad nivå där vi presenterar kvantitativa effektmått för ett specifikt resultat – och också har vägt samman resultat från fler än en studie med en kvantitativ metaanalys om studierna och det som sätt de har undersökt frågeställningen på var tillräckligt lika för att medge detta.
2. En övergripande nivå där vi presenterar en narrativ sammanvägning av alla resultat för psoriasisymtom, respektive livskvalitet, för en viss frågeställning.

Kvantitativ sammanvägning av specifika resultat

Val av resultat

De resultat från enskilda studier som vi har använt för sammanvägning är resultat från analyser som utförts enligt intention-to-treat (ITT), eller modifierade varianter av ITT.

Bortfallshantering: om man i en studie imputerat värden för deltagare som fallit bort under studiens gång har vi i första hand använt oss av resultat från analyser som imputerat enligt principen last-observation-carried-forward (LOCF). I andra hand har vi valt non-responder-metoden (deltagarens basvärden imputeras vid uppföljningsmätningarna).

Kvantitativ sammanvägning

Metaanalyserna är utförda i Review Manager 5.3. Vid analyserna har vi tagit ställning till följande modellval:

1. *Fixed effect-modell eller random effects-modell*: Vi har i första hand valt att använda en *fixed effect-modell*. En sådan modell förutsätter att de olika studier som vi hämtat data ifrån är helt jämförbara och att alla eventuella skillnader i resultat mellan studierna beror på slumpen. Det i sin tur förutsätter att urvalen av deltagare i de olika studierna har hämtats från en och samma bakomliggande population. När vi haft anledning att ifrågasätta det antagandet har vi istället använt en *random effects-modell*.
2. *Modell för viktning av studier*: Vi har i första hand använt oss av *Mantel-Haenzel-modellen* eftersom den ger ett mer robust resultat när analysen innehåller få events jämfört med *inverse variance*, en annan vanlig viktningmodell.

Presentation

De sammanvägda resultaten har presenterats i resultattabeller som visar:

- effekten i respektive jämförelsegrupp
- den absoluta skillnaden i effekt mellan jämförelsegrupperna
- den relativa skillnaden i effekt mellan jämförelsegrupperna
- en värdering av resultatets tillförlitlighet (se nedan).

Sammanvägning av resultat på övergripande nivå

Efter sammanvägningen av enskilda resultat har vi gjort en narrativ sammanvägning av alla de resultat som visar effekter på psoriasis respektive livskvalitet för att kunna ge en sammantagen bild av behandlingsåtgärdens effekt.

Biverkningar och risker

Vi har beskrivit biverkningar och risker som de rapporterats i studierna, i första hand resultat från en för ändamålet beskriven safety population, och i andra hand från en ITT-population. Eftersom vi enbart har tagit med kontrollerade studier i utvärderingen täcker rapporteringen för flertalet behandlingsåtgärder endast en uppföljningslängd på några månader. I de fall vi hittat open-labeluppföljningar av medtagna kontrollerade studier har vi tagit med beskrivningar även från dem, och har för de åtgärderna därför kunnat rapportera biverkningar och risker under ett längre tidsspann.

Värdering av resultatens tillförlitlighet

SBU använder den internationellt utarbetade GRADE-modellen (www.gradeworkinggroup.org) för att värdera tillförlitligheten av de resultat vi presenterar. Graden av tillförlitlighet bedöms på en skala med fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕⊕). Som innebär att resultatet bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕○). Som innebär att resultatet bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Begränsat vetenskapligt underlag** (⊕⊕○○). Som innebär att resultatet bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med kraftigt försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag** (⊕○○○). När studier saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Värderingen är en sammanvägd bedömning av de underliggande studiernas design och tillförlitlighet, överensstämmelsen mellan studier, resultatens relevans och precision samt risken för publikationsbias.

Tabell 3.1
Faktorer som påverkat bedömningen av ett resultats tillförlitlighet (evidensstyrka) enligt GRADE.

Evidensstyrka	Studiedesign	Sänker graderingen	Höjer graderingen
Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕)	Randomiserade kontrollerade studier (utgår från ⊕⊕⊕⊕)	Brister i studiernas tillförlitlighet Allvarliga brister (-1) Mycket allvarliga brister (-2 eller 3)	Stor effekt och inga sannolika confounders (max +2) Tydligt dos-respons-samband (+1)
Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)		Brister i överensstämmelse mellan studierna Allvarliga brister (-1) Mycket allvarliga brister (-2 eller 3)	Confounders som inte kontrollerats för, borde ha bidragit till större effekt om de tagits med i analysen. Det vill säga: hög sannolikhet för att effektskattningen är en underskattning av den verkliga effekten (+1)
Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○)	Observationsstudier (utgår från ⊕⊕○○)	Brister i överförbarhet/relevans Allvarliga brister (-1) Mycket allvarliga brister (-2 eller 3)	
		Bristande precision Allvarliga brister (-1) Mycket allvarliga brister (-2 eller 3)	
Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)		Hög sannolikhet för publikationsbias Allvarlig risk (-1) Mycket allvarlig risk (-2)	

Projektspecifika bedömningsgrunder

Inför evidensgraderingen utarbetade projektgruppen några riktlinjer för avdrag som vi därefter följde genom projektet. Utöver de generella riktlinjer som vi beskriver här kan vi för specifika resultat ha bedömt avdrag även på andra grunder.

Brister i ett underlag av studier som kan motivera avdrag.

Brister i studiernas tillförlitlighet, som till exempel:

- om hela eller delar av underlaget har kvalitetsproblem, som till exempel avsaknad av eller oklar blindning av bedömare av utfallet, särskilt i kombination med företagssponsrade studier
- om underlaget består av enbart företagssponsrade studier där forskare och/eller finansiärer har ett intresse investerat i ett resultat som pekar i en viss riktning
- om underlaget innehåller enbart en studie och/eller få deltagare.

Brister i överensstämmelse mellan studier, som till exempel:

- om resultaten i primärstudierna skiljer sig från varandra och det sammanvägda effektmåttet på ett kliniskt betydelsefullt sätt.

Brister i resultatets överförbarhet, som till exempel:

- utöver uppenbara skillnader mellan studierna och svensk hälso- och sjukvård: om enbart en studie ingår i underlaget, särskilt om den utförts vid endast ett studiecentrum.

Brister i resultatets precision, som till exempel:

- för dikotoma utfall: om resultatet bygger på endast få händelser
- om konfidensintervallet runt det sammanvägda effektmåttet överskrider gränserna för den effekt vi undersöker (eller motsvarande: ett icke signifikant p-värde vid vald alfa-nivå).

Hög risk för publikationsbias, som till exempel:

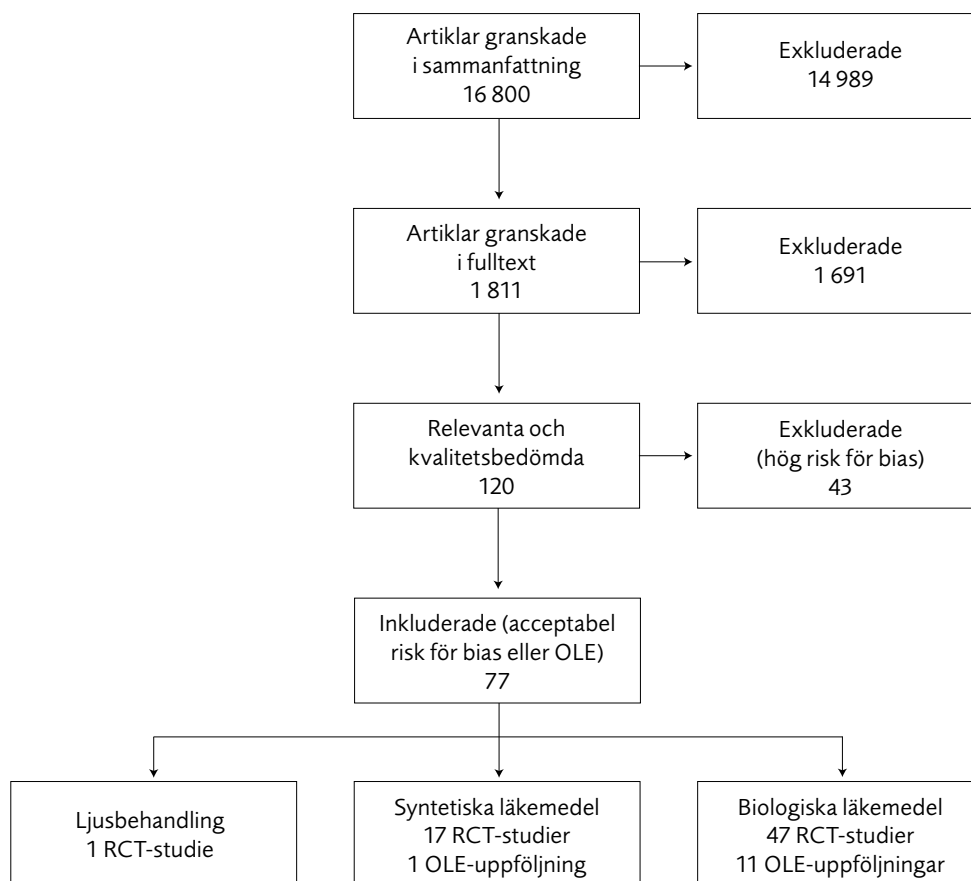
- om det finns anledning att misstänka att resultat från opublicerade studier avviker från de resultat vi ser i de studier som ingår i underlaget.

4 Resultat – Litteratursökning och urval

Litteratursökningarna utfördes för att täcka både Socialstyrelsens *Nationella riktlinjer för vård av psoriasis* och *Ljusbehandling och systemisk behandling av psoriasis* och omfattade därför samtliga behandlingsmodaliteter av psoriasis: utvärtes behandling, ljusbehandling och systemisk läkemedelsbehandling. De systematiska sökningarna genererade sammanlagt 16 800 referenser. Den sista litteratursökningen utfördes i december 2017.

Efter att ha läst samtliga referenser i sammanfattning sorterade vi bort 14 989 artiklar. Resterande 1 811, som omfattar publikationer även till Nationella riktlinjer, har vi gått igenom i fulltext. För den här översikten exkluderade vi 1 691 av de publikationerna (några av de publikationer som har exkluderats här är medtagna i *Nationella riktlinjer för vård av psoriasis* på grund av att vi arbetade med andra urvalskrav för den rapporten [43]). De vanligaste orsakerna till exklusion var att interventionen inte överensstämde med urvalskraven eller att publikationen bestod av enbart ett konferensabstrakt, se Bilaga 2 (www.sbu.se/278).

Figur 4.1
Flödesschema över
urvalsprocessen.



Etthundratjugo publikationer innehöll randomiserade och kontrollerade kliniska studier av behandlingsåtgärder och jämförelser som uppfyllde urvalskraven för *Ljusbehandling och systematisk behandling av psoriasis*, eller av *open-label extensions* (långtidsuppföljningar) till de studierna. Alla studier kvalitetsbedömdes varefter vi exkluderade 43 publikationer med resultat från studier där vi bedömde att det fanns en hög risk för snedvridna resultat (hög risk för bias) och open-label extensionuppföljningar av de studierna.

Det betyder att vi har tagit med 77 publikationer i översikten. Som framgår av Figur 4.1 innehöll endast en av de medtagna publikationerna en utvärdering av en ljusbehandling. Sjutton publikationer utvärderade syntetiska läkemedel och 47 biologiska läkemedel. Vi kunde också inkludera 12 långtidsuppföljningar av medtagna kontrollerade studier, en som innehöll uppföljning av ett syntetiskt läkemedel och 11 av biologiska läkemedel.

5 Resultat – Ljusbehandling

PUVA jämfört med smalbands-UVB

Beskrivning av ingående studier

En randomiserad och kontrollerad studie utförd i Storbritannien ingår i granskningen [52]. Studien publicerades år 2006. För inklusion till studien krävdes kronisk plackpsoriasis med PASI ≥ 8 och BSA ≥ 8 procent, vuxen ålder mellan 18 och 70 år, och frånvaro av annan ljusbehandling under de senaste tre månaderna. Resultaten bygger på 88 personer varav 43 behandlades med PUVA (kombinationsbehandling med läkemedlet psoralen och ljusbehandling med UVA) och 45 med smalbands-UVB. Ungefär 80 procent av deltagarna var av ljus hudtyp (caucasian). I den grupp som behandlades med smalbands-UVB var andelen kvinnor 27 procent, och genomsnittsåldern 40 år. I PUVA-gruppen var 28 procent kvinnor och genomsnittsåldern 44 år. Uppgift om deltagarnas vikt och BMI saknas.

PUVA-gruppen behandlades två gånger per vecka med 25 mg 8-methoxy-psoralen/m² per oralt 3 timmar före ljusbehandling med UVA. UVA-dosen inleddes med en dos som motsvarade 70 procent av minimal erytemdos (MED) eller minimal fototoxisk dos (MPD). Dosen ökades därefter med 20 procent per behandling till max 15 J/cm². Behandlingen avslutades när patienten uppnått utläkning eller minimal sjukdomsaktivitet, om ingen förbättring uppnått efter 16 behandlingar, eller efter maximalt 30 behandlingar.

Gruppen som fick ljusbehandling med smalbands-UVB behandlades två gånger per vecka. Behandlingen inleddes med en dos motsvarande 70 procent av minimal erytemdos (MED) eller minimal fototoxisk dos (MPD). Dosen ökades därefter med 20 procent per behandling till max 5 J/cm². Behandlingen avslutades när patienten uppnått utläkning eller minimal sjukdomsaktivitet, om ingen förbättring uppnåts efter 16 behandlingar, eller efter ett maxantal om 30 behandlingar.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

Effekten på psoriasisssymtom är redovisad som förändring i antalet skalsteg på PASI-skalan, eller som andelen utläkta patienter (0 eller 1 på Physician's Global Evaluation (PGA)-skalan). Resultat för effektmåtten PASI och PGA är rapporterade [52] enbart för den delgrupp av deltagare som hade hudtyp I-IV (ljus hudtyp, caucasian), varav 37 behandlades med PUVA och 34 med smalbands-UVB efter åtta behandlingsomgångar.

Evidensgradering

Vi har bedömt att det vetenskapliga underlaget inte räcker för att bedöma effekten av skillnader mellan ljusbehandling med PUVA och smalbands-UVB på psoriasis i huden vid måttlig till svår psoriasis. Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för att underlaget består av endast en studie med ett litet antal deltagare, för kvalitetsbrister i studien och för brister i resultatens precision (till exempel saknas spridningsmått).

Livskvalitet

Livskvalitet är mätt som förändring på DLQI-skalan. Resultaten är rapporterade [52] enbart för deltagare med hudtyp I-IV (ljus hudtyp, caucasian), varav 37 behandlades med PUVA och 34 med smalbands-UVB, efter åtta behandlingsomgångar.

Evidensgradering

Vi har bedömt att det vetenskapliga underlaget har ansetts vara otillräckligt för att bedöma effekten av skillnader mellan ljusbehandling med PUVA och smalbands-UVB på livskvalitet vid måttlig till svår psoriasis. Avdrag har gjorts av samma skäl som vid evidensgraderingen av psoriasisssymtom i huden (se ovan).

Biverkningar

Rapporteringen av biverkningar är begränsad till behandlingsperioden.

Av de patienter som behandlades med PUVA drabbades 49 procent av hudrodnad (erytem), jämfört med 22 procent i smalbands-UVB-gruppen. Fler patienter med ljus hudtyp (I-IV) utvecklade hudrodnad, jämfört med patienter med hudtyp V-VI. Två av 43 patienter i PUVA-gruppen fick under behandlingstiden byta ut 8-methoxypsoralen mot 5-methoxypsoralen på grund av illamående. Eftersom studien har rapporterat data enbart för patienter utan protokollavvikelser kan patienter som med allvarigare biverkningar ha exkluderats från materialet.

Kommentar

Det går inte utifrån resultaten att bedöma om det finns någon skillnad i effekt, vare sig för psoriasis-symtom eller för livskvalitet, mellan PUVA och smalbands-UVB vid behandling av måttlig till svår psoriasis. Det beror på att underlaget består av enbart en liten studie. Fler studier av god kvalitet kan bidra till att ändra bilden i framtiden.

Resultattabeller

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	71 (1)	Smalbands-UVB har sämre effekt än PUVA	Otillräcklig ⊕○○○	1 studie	2 effektmått som hämtats från en studie med få deltagare
Livskvalitet	71 (1)	Smalbands-UVB har sämre effekt än PUVA	Otillräcklig ⊕○○○	1 studie	2 effektmått som hämtats från en studie med få deltagare

Tabell 5.1
Övergripande sammanställning av resultaten för effekten av PUVA (två gånger per vecka med 25 mg 8-methoxypsoralen/m² per oralt 3 timmar före ljusbehandling med UVA, max 15 J/cm²) jämfört med smalbands-UVB (max 5 J/cm²) efter åtta behandlingsomgångar.

Tabell 5.2
Effekten av behandling med PUVA (två gånger per vecka med 25 mg 8-methoxy-psoralen/m² per oralt 3 timmar före ljusbehandling med UVA, max 15 J/cm²) jämfört med smalbands-UVB (max 5 J/cm²) efter åtta behandlingsomgångar.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
Förändring på PASI-skalan	71 (1)	PUVA: -6,8 Smalbands-UVB: -3,9	Skillnad: 2,9 skalsteg (p<0,001)		Otillräcklig ⊕○○○ Studiekvalitet, precision och få deltagare i en ensam studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
Andel utläkta (0 eller 1) på PGA score	71 (1)	PUVA: 84 % Smalbands-UVB: 65 %	Skillnad: 19 procent-enheter	RR 1,29 (0,97 till 1,72)	Otillräcklig ⊕○○○ Studiekvalitet, precision och få deltagare i en ensam studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
Förändring på DLQI	71 (1)	PUVA: -8 Smalbands-UVB: -4 (medianvärden)	Skillnad: 4 skalsteg (p=0,02)		Otillräcklig ⊕○○○ Studiekvalitet, precision och få deltagare i en ensam studie	Underlaget räcker inte för slutsatser

KI = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **PGA** = Physician's eller Patient's Global Assessment; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio.

6 Resultat – Syntetiska läkemedel

Acitretin jämfört med etanercept

Beskrivning av ingående studier

Tre randomiserade och kontrollerade studier publicerade år 2008 [53], år 2009 [54] och 2016 [55] med sammanlagt 138 deltagare ingår i översikten. Två av studierna har utförts i Italien [53,54] och en i Korea [55]. I de två italienska studierna varierade andelen kvinnor i de olika undersökningsgrupperna mellan 40 och 63,3 procent. I den koreanska studien varierade andelen kvinnor mellan 10,5 och 23,8 procent. Den ena europeiska studien rapporterade att deltagarnas genomsnittliga BMI låg mellan 27,2 och 29,1 [53]. I den andra europeiska studien saknades information om BMI. Den koreanska studien angav istället deltagarnas genomsnittliga vikt till mellan 74,0 och 74,2 kg [55]. Information om etnicitet och hudtyp saknas i studierna, men med tanke på de länder studierna har utförts i har deltagarna troligen haft europeisk [53,54] respektive östasiatisk bakgrund [55].

Deltagarna var vuxna patienter med kronisk måttlig till svår plackpsoriasis. Två av studierna definierar kraven på svårighetsgrad vid baslinjen till PASI 10 eller mer, och BSA ≥ 10 [54,55].

*Acitretin*grupperna behandlades med acitretin peroralt, antingen i dosen 0,4 mg per kg och dag i 12 [54] respektive 24 veckor [53], eller i dosen 20 mg per dag (fördelat på 10 mg 2 ggr/dag) i 24 veckor [55]. *Etanercept*grupperna behandlades med subkutana injektioner av TNF-alfahämmaren etanercept 50 mg per vecka (fördelat på två doser á 25 mg per injektionstillfälle) i 12 [54] eller 24 veckor, eller med etanercept 100 mg per vecka (fördelat på två doser á 50 mg per injektionstillfälle) i 12 veckor och därefter 50 mg per vecka (á 25 mg per injektionstillfälle) i ytterligare 12 veckor [55].

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

Effekten på psoriasisssymtom är redovisad som procentuell förbättring på PASI på nivåerna 50 och 75 procent. I jämförelsen mellan effekten av acitretin och etanercept 50 mg per vecka ingick en studie med 42 deltagare [53]. I jämförelsen mellan effekten av acitretin och etanercept 100 mg per vecka ingick en studie med 60 deltagare [54] och mellan acitretin och etanercept 100 mg per vecka i 12 veckor och därefter 50 mg per vecka ingick en studie med 40 deltagare [55].

I alla tre studierna, och för samtliga jämförelser (mellan acitretin och etanercept 50 mg respektive etanercept 100 mg per vecka och efter 12 respektive 24 veckor), visade resultaten en sämre effekt av acitretin än av etanercept. Mellan 22,2 och 30 procent av deltagarna i acitretingrupperna uppnådde PASI 75 efter 12 och 24 veckor, jämfört med 56,7 av deltagarna i den etanerceptgrupp som behandlades i dosen 100 mg i 12 veckor och 45,5 procent respektive 52,4 procent i de grupper som behandlades med dosen 50 mg i 24 veckor eller med 100 mg i 12 veckor och därefter 50 mg i ytterligare 12 veckor (Tabell 6.1–6.4).

Evidensgradering

Vid evidensgraderingen har vi bedömt att underlagen för de enskilda resultaten var för sig inte räcker för att vi ska kunna dra några slutsatser av dem. Det beror på att resultaten bygger på data som hämtats från enbart en studie vardera och att de bygger på få deltagare. Dock visar samtliga studier som ingår liknande resultat oberoende av varandra. Vi har därför även gjort en övergripande bedömning av effekten av behandling med acitretin jämfört med etanercept, där vi bedömde resultatets tillförlitlighet som begränsad (Tabell 6.1). Vi har fortfarande gjort två avdrag för brister i underlagets studiekvalitet (få deltagare) och precision (vi har inte kunnat väga samman resultaten kvantitativt och har därför inte en samlad bild av ett effektmått eller spridningen runt effektmåttet).

Livskvalitet

Studierna har inte redovisat effekten på livskvalitet.

Biverkningar

För att undersöka läkemedelrelaterade händelser har studierna en uppföljningstid på som mest 24 veckor. Uppgifterna är hämtade från små studier med få deltagare vilket medför att det räcker med att en behandlingsrelaterad händelse har inträffat hos 2 eller 3 personer för att nå upp till att andelen drabbade var 10 procent. I en studie saknades information om eventuella biverkningar och negativa konsekvenser helt [54]. För en mer omfattande beskrivning av biverkningar och risker med etanercept, se underlaget för etanercept jämfört med placebo i Kapitel 7.

En studie anger hur många deltagare som rapporterade någon läkemedelsrelaterad händelse, vilket 44,4 procent acitretinbehandlade och 42,9 procent etanerceptbehandlade deltagare gjorde [55]. De vanligast rapporterade händelserna i samband med behandling var klåda, håravfall, fjällande hud, muskelvärk, nariga eller spruckna läppar och högt blodtryck som rapporterades av fler än 10 procent av alla deltagare. En högre andel av de som behandlades med acitretin rapporterade håravfall och torra, nariga eller spruckna läppar jämfört med de som enbart behandlades med etanercept. Förekomsten av klåda eller fjällande hud var däremot högre i etanerceptgruppen [55]. En studie rapporterade muntorrhet hos 10 procent av de som behandlades med acitretin jämfört med ingen i etanerceptgruppen [53].

Kommentar

De enskilda resultaten bygger på enstaka studier med få deltagare och räcker inte för att dra några slutsatser om effekten av acitretin jämfört med etanercept vid måttlig till svår psoriasis. En kvalitativ värdering av de ingående studiernas sammanlagda effekter, gjorde däremot att de övergripande resultaten kunde bedömas som baserade på ett begränsat vetenskapligt underlag. De resultaten visade att behandling med acitretin har sämre effekt på psoriasis, och att en lägre andel patienter uppnådde en kliniskt relevant förbättring efter 12 till 24 veckors behandling, jämfört med behandling med TNF-alfahämmaren etanercept. Dosen av acitretin och etanercept i de ingående studierna var kliniskt relevant.

En känd risk med acitretin är att läkemedlet är starkt fosterskadande, vilket kvinnor i fertil ålder behöver upplysas om inför behandling [27]. Först tre år efter avslutad behandling kan kvinnor få bli gravida igen. Leverfunktionen kan påverkas och patienter som behandlas med acitretin behöver därför, särskilt i början av behandlingen gå på täta blodprovskontroller. Biverkningar i form av klåda, håravfall och torr hud begränsar också användningen och påverkar möjligheten till eventuell doshöjning.

Resultattabeller

Tabell 6.1
Övergripande sammanställning av resultat för effekten av behandling med acitretin jämfört med etanercept efter 12–24 veckor.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	138 (3)	Acitretin har sämre effekt än etanercept	Begränsad ⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 precision	Samtliga effektmått visar entydigt att acitretin har sämre effekt på psoriasis-symtom

Tabell 6.2
Effekten av behandling med acitretin jämfört med etanercept 50 mg per vecka efter 24 veckor.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	42 (1)	Acitretin: 50 % Etanercept: 68,2 %	Skillnad: 18,2 procent-enheter	RR 0,73 (0,43 till 1,24)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 75	42 (1)	Acitretin: 30 % Etanercept: 45,5 %	Skillnad: 15,5 procent-enheter	RR 0,66 (0,29 till 1,48)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser

KI = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio

Tabell 6.3
Effekten av behandling med acitretin jämfört med etanercept 100 mg per vecka efter 12 veckor.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	60 (1)	Acitretin: 66,7 % Etanercept: 86,7 %	Skillnad: 20,0 procent-enheter	RR 0,76 (0,58 till 1,03)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 75	60 (1)	Acitretin: 26,7 % Etanercept: 56,7 %	Skillnad: 30,0 procent-enheter	RR 0,47 (0,24 till 0,92)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser

KI = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 75	40 (1)	Acitretin: 22,2 % Etanercept: 52,4 %	Skillnad: 30,2 procent- enheter	RR 0,40 (0,15 till 1,05)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser

Tabell 6.4
Effekten av behandling med acitretin jämfört med etanercept 100 mg per vecka i 12 veckor och därefter 50 mg per vecka, efter 24 veckor.

KI = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio

Apremilast jämfört med placebo

Beskrivning av ingående studier

Sex randomiserade och kontrollerade studier publicerade mellan år 2012 och 2017 med sammanlagt 1 988 deltagare kunde inkluderas i översikten. Studierna har utförts i Europa [56,57], USA och Kanada [56-60], Australien [57] och Japan [61].

Studiedeltagarna har bestått av vuxna personer som vid baslinjen hade måttlig till svår psoriasis definierat som PASI 12, med involvering av mer än 10 procent av hudytan [56–59,61,62] och minst 3 på bedömningsskalan PGA [56,57,59]. En av studierna tittade enbart på vuxna personer med måttlig psoriasis, definierat som ett PGA-värde på 3 och involvering av mellan 5 och 10 procent av hudytan [60]. Andelen kvinnor varierade mellan 16,5 och 56 procent i de olika studierna. Mellan 89 och 95 procent av deltagarna har varit av ljus hudtyp, med undantag för den japanska studien [61], där samtliga deltagare var av asiatiskt ursprung. Genomsnittligt BMI-värde i studierna varierade mellan 25 och 31.

Interventionsgrupperna har, efter en inledande vecka med successiv doshöjning, behandlats med apremilast 30 mg i tablettform två gånger dagligen (60 mg per dag). Jämförelsegrupperna har fått placebo enligt samma schema. Effekterna har i samtliga studier utvärderats efter 16 veckors behandling.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisymtom

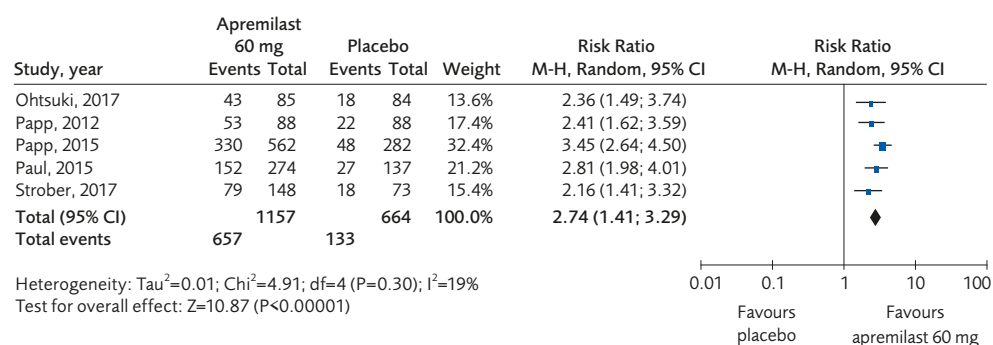
Samtliga studier har redovisat effekten på psoriasisymtom genom att ange andelen deltagare som uppnådde en kliniskt relevant procentuell förbättring på PASI. I tre av studierna redovisar man förbättring på nivåerna PASI 50, PASI 75 och PASI 90 [56,58,61]. De övriga studierna redovisar enbart resultat för två nivåer, PASI 50 och PASI 75 [59,60], respektive PASI 75 och PASI 90 [57]. Totalt 1 988 deltagare är medtagna i analyserna.

Fler deltagare uppnådde en kliniskt relevant förbättring efter apremilastbehandling: till exempel uppnådde 31,5 procent av de behandlade deltagarna PASI 75 efter 16 veckor och 10,9 procent uppnådde PASI 90, jämfört med 6,7 och 1,8 procent i placebogruppen. Skillnaderna i effekt mellan behandlingsgrupperna är statistiskt säkerställd (Figur 6.1–6.3 och Tabell 6.5–6.6).

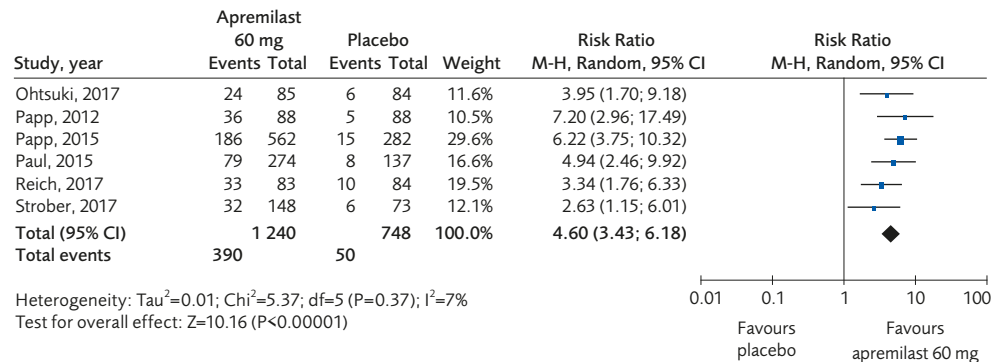
Evidensgraderingen

Vid evidensgraderingen gjorde vi för samtliga utfall ett avdrag för brister i studiekvalitet på grund av att alla studier i underlaget har designats och finansierats av samma företag, samt att det för flera studier fanns oklarheter i hur allokering och blindning gått till. Totalt har vi bedömt det vetenskapliga underlaget för effekten av apremilast på psoriasisymtom som måttligt starkt.

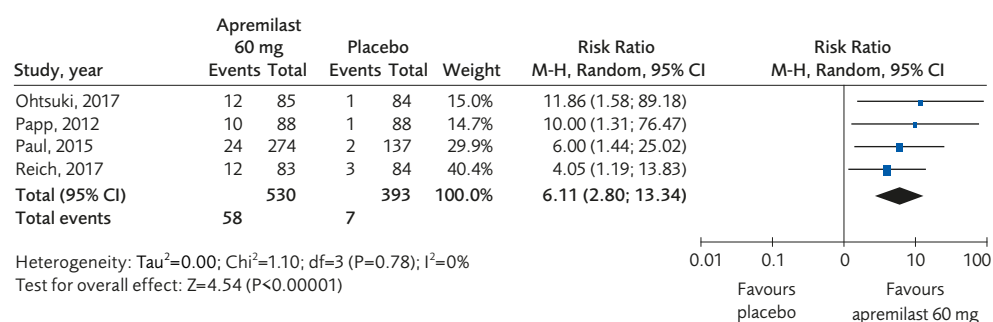
Figur 6.1
Andel patienter som uppnådde PASI 50 efter 16 veckor.



Figur 6.2
Andel patienter som uppnådde PASI 75 efter 16 veckor.



Figur 6.3
Andel patienter som uppnådde PASI 90 efter 16 veckor.



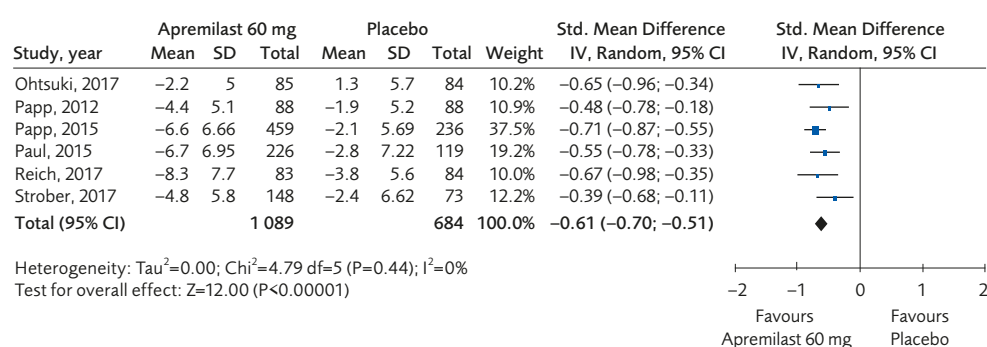
Livskvalitet

Även effekterna på livskvalitet har mätts i samtliga studier. Utfallet är mätt som genomsnittlig förändring dels på DLQI-skalan (1 773 deltagare ingår i den analysen) [56–61] dels på SF-36 (1 431 deltagare ingår) [56,58,59]. Två studier har dessutom redovisat genomsnittlig förändring på EQ-5D (1 255 deltagare ingår) [58,59,62].

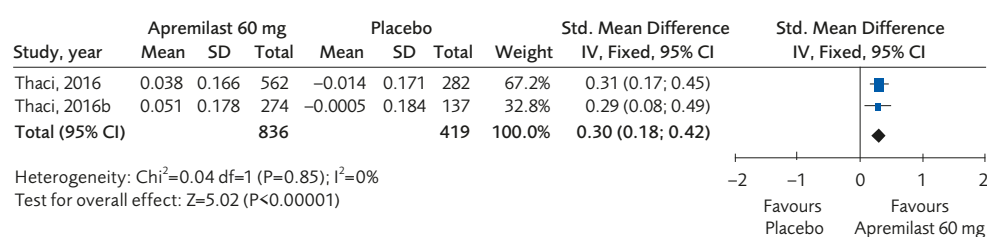
Sammantaget visar resultaten att apremilast förbättrade livskvaliteten hos deltagarna. Till exempel var den genomsnittliga förbättringen (minskningen) på DLQI-skalan $-5,98$ i behandlingsgrupperna jämfört med $-2,02$ i placebo-grupperna. Även resultaten för SF-36 och för EQ-5D visar en större förbättring i apremilastgrupperna jämfört med placebo. Skillnaden mellan jämförelsegrupperna är statistiskt säkerställd (Figur 6.4–6.7 och Tabell 6.5–6.6).

Evidensgraderingen

Vid evidensgraderingen gjorde vi, av samma skäl som för utfallen på psoriasis-symtom, ett avdrag för brister i studiekvalitet på grund av att samtliga studier i underlaget har designats och finansierats av samma företag, samt att det för flera studier fanns oklarheter i hur allokering och blindning gått till. Totalt har vi bedömt det vetenskapliga underlaget för effekten av apremilast på livskvalitet som måttligt starkt.

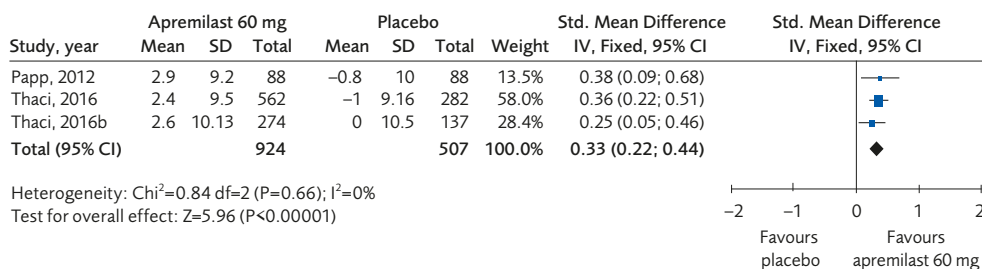


Figur 6.4
Genomsnittlig förändring på DLQI-skalan efter 16 veckor (medelvärde och standardavvikelse).

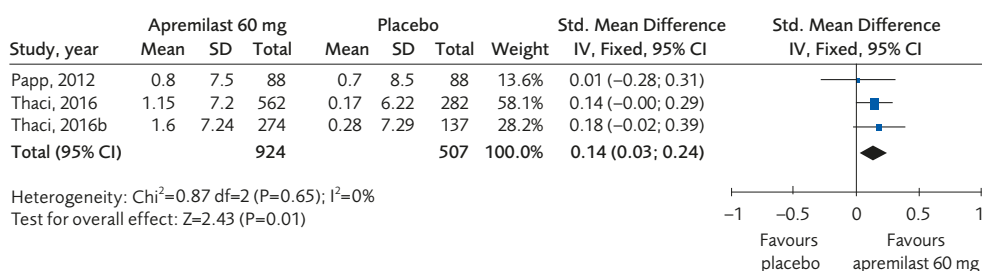


Figur 6.5
Genomsnittlig förändring på EQ-5D efter 16 veckor (medelvärde och standardavvikelse).

Figur 6.6
Genomsnittlig förändring på SF-36 (MCS) efter 16 veckor (medelvärde och standardavvikelse).



Figur 6.7
Genomsnittlig förändring på SF-36 (PCS) efter 16 veckor.



Biverkningar

Uppgifter om biverkningar och andra läkemedelsrelaterade problem är hämtade från de 16 veckor långa RCT-studier som ingår i granskningen och från en 3 år lång open-labeluppföljning [63] på två av RCT-studierna [56,59].

Andelen patienter i interventionsgrupperna som rapporterade minst en behandlingsrelaterad händelse varierade mellan 52–83 procent, jämfört med 42–65 procent i placebogrupperna [56–61,63]. Förekomsten av allvarliga behandlingsrelaterade händelser varierade mellan 0 och cirka 4 procent, utan någon märkbar skillnad mellan interventions- och placebogrupperna efter 16 veckors behandling. I studien som presenterar långtidsuppföljning (156 veckor) är andelen allvarliga behandlingsrelaterade händelser cirka 10 procent [63]. I fyra av sex studier avbröt något fler deltagare i interventionsgruppen (4–11 %) jämfört med placebogruppen (2–6 %) på grund av behandlingsrelaterad händelse.

De vanligaste rapporterade besvären efter 16 veckor var symtom från mag-tarmkanalen. Illamående förekom oftare i apremilastgrupperna än i kontrollgrupperna (från 11 till 18 % jämfört med 1 till 10 %). Detsamma gäller diarré (som rapporterades av 9 till 29 % i apremilastgrupperna jämfört med 1 till 16 % i kontrollgrupperna) [56–61]). Även spänningshuvudvärk var vanligare i apremilastgrupperna [56–60].

Lättare infektioner förekom något oftare i apremilastgrupperna. Till exempel rapporterade 5–16 procent av deltagarna övre luftvägsinfektioner, jämfört med 2–7 procent i kontrollgrupperna [56–60]. I övrigt visade inte studierna någon entydig bild om förekomsten av infektioner eller inflammation skiljde sig mellan jämförelsegrupperna.

De vanligast rapporterade besvären från långtidsuppföljningen (156 veckor) [63] var övre luftvägsinfektioner (rapporterades av 19,2 % av deltagarna), diarré (18,7 %), illamående (16,7 %), nasopharyngit (inflammation i näsa och svalg; 16,6 %) och spänningshuvudvärk (9,7 %).

Kommentar

Resultaten visar att apremilast har en relativt liten men statistiskt säkerställd effekt på psoriasisymtom vid måttlig till svår psoriasis, och att en inte försumbar andel patienter uppnår en kliniskt relevant förbättring efter 16 veckors behandling (31,5 % av de apremilastbehandlade deltagarna uppnådde PASI 75). Även livskvaliteten förbättras på ett för patienten relevant sätt (i genomsnitt sjönk värdet på DLQI-skalan med 6 skalsteg).

Apremilast är en ny behandling och riskerna på sikt, efter en längre behandling, är ännu inte helt kända. En varning om en möjlig risk för självmordstankar och självmordshandlingar gör att försiktighet bör iakttas vid behandling av personer med psykiska symtom. Sådana biverkningar rapporterades inte i de studier som ligger till grund för våra resultat, men risken har uppmärksammats av tillverkarer av Otezla (apremilast) [64].

Resultattabeller

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	1 988 (6)	Apremilast har bättre effekt än placebo	Måttlig ⊕⊕⊕○	-1 studiekvalitet	Samtliga effektmått visar entydigt effekt på psoriasisymtom
Livskvalitet	1 988 (6)	Apremilast har bättre effekt än placebo	Måttlig ⊕⊕⊕○	-1 studiekvalitet	Samtliga effektmått visar entydigt effekt på livskvalitet

Tabell 6.5
Övergripande sammanställning av resultat för effekten av behandling med apremilast 60 mg/dag jämfört med placebo efter 16 veckor.

Tabell 6.6
Effekten av behandling med med apremilast 60 mg/dag jämfört med placebo efter 16 veckor, redovisning av enskilda resultat.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	1 821 (5)	Apremilast: 56,8 % Placebo: 20,0 %	Skillnad: 36,8 procentenheter	RR 2,74 (2,29 till 3,29)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 50 med apremilast
PASI 75	1 988 (6)	Apremilast: 31,5 % Placebo: 6,7 %	Skillnad: 27,1 procentenheter	RR 4,60 (3,43 till 6,18)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 75 med apremilast
PASI 90	925 (4)	Apremilast: 10,9 % Placebo: 1,8 %	Skillnad: 9,1 procentenheter	RR 6,11 (2,80 till 13,34)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 90 med apremilast
DLQI	1 737 (6)	Apremilast: -5,98 Placebo: -2,02	Skillnad: -3,63 (-4,41 till -2,86)	SMD -0,61 (-0,70 till -0,51)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Större förbättring med apremilast
EQ-5D	1 255 (2)	Apremilast: 0,04 Placebo: -0,01	Skillnad: 0,05 (0,03 till 0,07)	SMD 0,30 (0,18 till 0,42)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Större förbättring med apremilast
SF-36 (Mental Component Score)	1 431 (3)	Apremilast: 2,55 Placebo: -0,7	Skillnad: 3,25 (2,20 till 4,29)	SMD 0,33 (0,22 till 0,44)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Större förbättring med apremilast
SF-36 (Physical Component Score)	1 431 (3)	Apremilast: 1,27 Placebo: 0,29	Skillnad: 0,98 (0,22 till 1,73)	SMD 0,14 (0,03 till 0,24)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Större förbättring med apremilast

DLQI = Dermatology Quality of Life Index; **KI** = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad

Ciklosporin jämfört med metotrexat

Beskrivning av ingående studier

Två randomiserade och kontrollerade studier med sammanlagt 153 deltagare ingår i översikten. En av studierna är genomförd i Sverige och publicerades år 2008 [65] och den andra i Nederländerna år 2003 [66]. Andelen kvinnor i de olika behandlingsgrupperna varierar mellan 12,9 och 35 procent och medelåldern mellan 38,3 och 48 år. Enbart en studie har redovisat deltagarnas medelvikt som var 86 kg i metotrexatgruppen och 87 kg i ciklosporingruppen [65]. Uppgift om hudtyp saknas, men båda studierna är utförda i en nordeuropeisk kontext.

Inklusionskraven i båda studierna var kronisk och måttlig till svår plack-psoriasis. En av studierna har dessutom ställt ett lägsta krav om minst 8 på PASI-skalan vid baslinjen [66], samt att patienterna var behandlingsnaiva för metotrexat och ciklosporin.

*Ciklosporin*grupperna har inledningsvis behandlats med 3 mg per kg och dag. Om en adekvat behandlingseffekt inte uppnåtts efter fyra veckors behandling höjdes dosen därefter successivt till max 5 mg per dag eller till toleransens gräns. Adekvat behandlingseffekt definierades som PASI 50 [65] i en studie, och PASI 25 [66] i den andra. Behandlingsregimen i *metotrexat*grupperna skiljde sig mellan studierna: I en studie inleddes behandlingen med 7,5 mg metotrexat per vecka [65], som vid inadekvat effekt (PASI 50) därefter höjdes till toleransens gräns eller max 15 mg per vecka, vilket är något lägre än vad som idag är vanligt i klinisk praxis. Deltagarna fick folsyra i dosen 5 mg de dagar de inte tog metotrexat. I den andra studien behandlades deltagarna inledningsvis med 15 mg per vecka som vid inadekvat respons (PASI 25) höjdes till toleransens gräns eller max 22,5 mg per vecka. I den studien gavs behandlingen enligt Weinstein och Frosts schema vid tre tillfällen per vecka [67], vilket skiljer sig från aktuell klinisk praxis. Folsyra ingick inte i behandlingen. Behandlings-effekterna följdes upp efter 12 [65] respektive 16 veckors behandling [66].

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

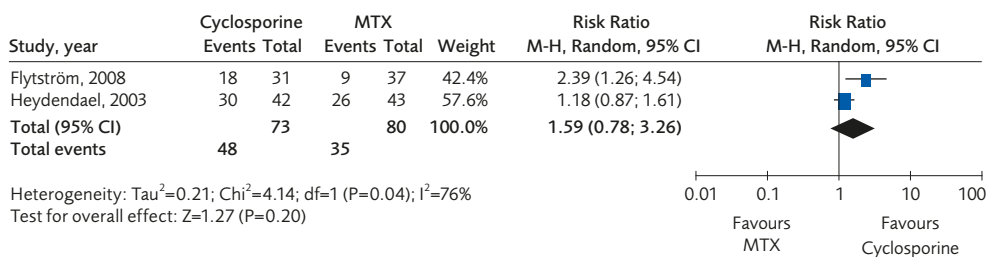
Båda studierna har redovisat effekter på psoriasisssymtom som procentuell förbättring på PASI på nivåerna PASI 75 och PASI 90 (n=153). Den svenska studien redovisade även resultat för PASI 50 (n=68) [65].

Resultaten var inte entydiga utan skiljde sig markant mellan studierna. Skillnaderna kan bero på olikheter i behandlingsdos: i den studie som behandlade metotrexatgruppen med en inledningsvis högre dos och som också tillät en högre maxdos var skillnaden i effekt liten och för ett effektmått omvänd – till fördel för metotrexat – jämfört med den andra studien. Resultaten nådde inte statistisk signifikans.

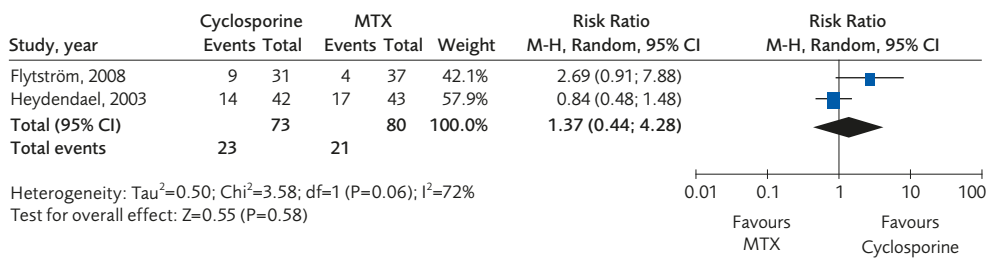
Evidensgradering

Vid evidensgraderingen har vi gjort tre avdrag för samtliga resultat: För PASI 50 för att det bygger på data från enbart en liten studie med få deltagare och för PASI 75 och PASI 90 för brister i underlagets studiekvalitet, brister i överensstämmelse (effekten i två studier skiljer sig markant) och precision (resultaten når inte tillräcklig statistisk styrka). Vi har därför bedömt att underlaget och de redovisade resultaten inte räcker för att vi ska kunna dra några slutsatser för om det finns några skillnader i effekt mellan behandling med ciklosporin eller metotrexat vid måttlig till svår psoriasis (Figur 6.8–6.9 och Tabell 6.8).

Figur 6.8
PASI 75 efter
12–6 veckor.



Figur 6.9
PASI 90 efter
12–16 veckor.



Livskvalitet

En studie har redovisat effekter på livskvalitet som förändring på DLQI (n=85) [65] och en förändring på SF-36 (n=68) [66].

Resultaten från båda studierna visar en liten medelvärdeskillnad mellan jämförelsegrupperna som möjligen talar till fördel för ciklosporin, men kan vara slumpfynd (Tabell 6.8).

Evidensgradering

Vid evidensgraderingen har vi gjort tre avdrag för samtliga effektmått eftersom de bygger på data från vardera en liten studie med få deltagare. Vi har därför bedömt att underlaget och de redovisade resultaten inte räcker för att vi ska kunna dra några slutsatser för om det finns några skillnader i effekt mellan behandling med ciklosporin eller metotrexat vid måttlig till svår psoriasis.

Biverkningar

Uppgifterna om läkemedelsrelaterade händelser täcker som längst en uppföljningstid på 52 veckor (den nederländska studien följde deltagarna i ett år efter påbörjad behandling [66]).

Biverkningar under 12 veckor

Andelen deltagare som rapporterade någon läkemedelsrelaterad händelse var 78 procent i metotrexatgruppen jämfört med 97 i ciklosporingruppen efter 12 veckor [65]. Ungefär 33 procent i båda behandlingsgrupper behövde reducera metotrexat- respektive ciklosporindosen på grund av biverkningar. Flertalet specifika händelser var jämnt fördelade mellan jämförelsegrupperna men fler i ciklosporingruppen rapporterade trötthet och myrkrypningar. Man tog också vissa blodvärden och såg då förhöjda levervärden hos en femtedel i metotrexatgruppen och förhöjda kreatininvärden hos samma andel i ciklosporingruppen.

Biverkningar under 52 veckor

Andelen deltagare som avbröt på grund av biverkningar var 27,9 procent i metotrexat- jämfört med 2,3 procent i ciklosporingruppen [66]. Deltagarna i metotrexatgruppen tvingades avbryta på grund av förhöjda levervärden, och de i ciklosporingruppen som en följd av förhöjda levervärden (bilirubin). Ingen allvarlig händelse inträffade under året.

I övrigt var andelen deltagare som rapporterade illamående högre i metotrexatgruppen, men andelen som rapporterade huvudvärk, muskelsmär och myrkrypningar högre i ciklosporingruppen.

Kommentar

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, vilket innebär att det inte går att dra några slutsatser om skillnader i effekt vid behandling med ciklosporin eller metotrexat vid måttlig till svår psoriasis. Det gäller både för effekter på psoriasis i huden (PASI) och på livskvalitet (DLQI, SF-36). Det går inte heller att dra några slutsatser för om effekten av behandlingarna är likartad. Det osäkra kunskapsläget beror på att underlaget enbart består av två små studier. Ytterligare studier kan bidra till att besvara frågan.

Resultattabell

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	153 (2)	Ciklosporin har bättre effekt än metotrexat	Otillräcklig ⊕○○○	-1 studie-kvalitet -1 överensstämmelse -1 precision	Resultaten räcker inte för att dra slutsatser om effekt på psoriasis-symtom
Livskvalitet	153 (2)	Det går inte att avgöra om någon behandling har bättre effekt, eller om de har en likartad effekt	Otillräcklig ⊕○○○	-1 studie-kvalitet -1 överensstämmelse -1 precision	Resultaten räcker inte för att dra slutsatser om effekt på livskvalitet

Tabell 6.7
Övergripande sammanställning av resultat för effekten av ciklosporin 3 mg/kg/dag och med titrering till slutdosen 5 mg/kg/dag, jämfört med metotrexat i dosen 7,5–22,5 mg/vecka, beroende på studie och individuell tolerans och respons, efter 12–16 veckors behandling.

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Tabell 6.8
Övergripande
sammanställning av
resultat för effekten av
ciklosporin 3 mg/kg/
dag och med titrering till
slutdosen 5 mg/kg/dag,
jämfört med metotrexat
i dosen 7,5–22,5 mg/
vecka, beroende på
studie och individuell
tolerans och respons,
efter 12–16 veckors
behandling. Redovisning
av enskilda resultat.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50 12 veckor	68 (1)	Ciklosporin: 87 % Metotrexat: 65 %	22 procent- enheter	RR 1,34 (1,02 till 1,76)	Otillräcklig ⊕○○○ –3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser
PASI 75 12–16 veckor	153 (2)	Ciklosporin: 65,8 % Metotrexat: 43,8 %	22 procent- enheter	RR 1,59 (0,78 till 3,26)	Otillräcklig ⊕○○○ –1 studie- kvalitet –1 överens- stämmelse –1 precision	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser
PASI 90 12–16 veckor	153 (2)	Ciklosporin: 31,6 % Metotrexat: 26,3 %	5,3 procent- enheter	RR 1,37 (0,44 till 4,28)	Otillräcklig ⊕○○○ –1 studie- kvalitet –1 precision	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser
Förändring på DLQI 12 veckor	68 (1)	Ciklosporin: –6 Metotrexat: –8	Skillnad: 2	Går inte att beräkna	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser
Förändring på SF-36, PCS 16 veckor	85 (1)	Ciklosporin: 53* Metotrexat: 52*	Skillnad: –0,8** (–4,6 till 3,0)	Går inte att beräkna	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser
Förändring på SF-36, MCS 16 veckor	85 (1)	Ciklosporin: 51* Metotrexat: 51*	Skillnad: –0,5** (–3,9 till 2,9)	Går inte att beräkna	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser

DLQI = Dermatology Quality of Life Index; **KI** = Konfidensintervall; **MCS** = Mental Component Summary Score; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **PCS** = Physical Component Summary Score; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio.

* Utan korrigering för baslinjevärden

** Korrigerad för baslinjevärden

Fumarsyra jämfört med placebo

Beskrivning av ingående studier

En randomiserad och kontrollerad studie med 704 deltagare, utförd i Österrike, Tyskland, Nederländerna och Polen, ingår i underlaget [68].

För inklusion till studien krävdes en ålder på minst 18 år och kronisk psoriasis med PASI >10, BSA >10 och PGA ≥3. Av de rekryterade deltagarna var ungefär 35 procent kvinnor jämfört med 65 procent män. Nästan alla (cirka 98 till 100 procent beroende på jämförelsegrupp) var av ljus hudtyp. Angivelse om deltagarnas vikt eller BMI saknas. Cirka 2 procent hade vid tidigare tillfälle behandlats med biologiska läkemedel, främst med IL-hämmare.

Interventionsgrupp 1 behandlades med fumarsyra utan salter (enbart dimetylfumarat) och *interventionsgrupp 2* med fumarsyra som också innehöll salter (dimetylfumarat och salter från monoetylfumarat). I båda grupperna inleddes behandlingen med dosen 30 mg per dag. Dosen höjdes därefter stegvis till maxdosen 720 mg/dag som uppnåddes från och med den nionde behandlingsveckan. Behandlingen pågick i 16 veckor. *Kontrollgruppen* bestod av 138 patienter, varav de 131 personer som fick minst en dos placebo ingår i analyserna. Uppföljningslängden var 16 veckor.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

Effekten på psoriasis är mätt som procentuell förbättring på PASI på nivåerna PASI 50, PASI 75 och PASI 90. I analysen av dimetylfumarat utan salter ingick 398 deltagare och i analysen av fumaderm (dimetylfumarat och salter från monoetylfumarat) ingick 404 deltagare [68] (endast resultaten för de deltagare som erhöll minst en dos testsubstans är medtagna i analyserna).

Resultaten från studien visar att andelen patienter som uppnådde en kliniskt relevant förbättring var jämförbar i de båda interventionsgrupperna, och att fler deltagare i båda interventionsgrupperna uppnådde förbättring jämfört med placebogruppen. Till exempel uppnådde 37,5 i grupp ett och 40,3 procent i grupp två PASI 75 efter 16 veckor jämfört med 29 procent i placebogruppen. I interventionsgrupperna uppnådde 18,4 respektive 22,3 procent PASI 90 jämfört med 4,6 procent i placebogruppen. Skillnaden mellan interventions- och placebogruppen var statistiskt signifikant (Tabell 6.9–6.11).

Evidensgradering

Vid evidensgraderingen gjorde vi två avdrag för underlagets studiekvalitet eftersom endast en studie med kvalitetsbrister ingick (den enda studien var sponsrad av företag med intresse för de interventioner som undersöks, bortfallet i studien var dessutom signifikant och skiljde sig mellan jämförelsegrupperna) och ett avdrag för överförbarhet eftersom underlaget inte medger jämförelser

med resultat från andra studiemiljöer. Det vetenskapliga underlaget var därför otillräckligt, de redovisade resultaten räcker inte för att dra säkra slutsatser om effekten av fumarsyra vid måttlig till svår psoriasis.

Livskvalitet

Uppgifter om livskvalitet saknas.

Biverkningar

I den grupp som behandlades med fumarsyra (med eller utan salter) rapporterades fyra allvarliga händelser under behandlingstiden. I de båda interventionsgrupperna rapporterade 83,9 respektive 84,1 procent en eller fler behandlingsrelaterade händelser under behandlingstiden, jämfört med 59,9 procent i placebogruppen. Exempel på rapporterade händelser var diarré, magsmärtor, illamående, klåda, infektioner, vallningar och benmärgspåverkan (eosinofili och lymfopeni). Biverkningarna rapporterades främst under behandlingsperioden, men uppföljningstiden var 12 månader.

Kommentar

I den studie av personer med måttlig till svår psoriasis som ingick i översikten förbättrades fler i de grupper som behandlades med fumarsyra jämfört med placebogruppen. Men eftersom resultaten är hämtade från enbart en studie räcker de inte för att kunna dra säkra slutsatser om effekten av fumarsyra på psoriasis. Fler studier kan bidra till att stärka tillförlitligheten.

Fumarsyra är registrerat för behandling av svår psoriasis i Tyskland sedan 1994. I Sverige har fumarsyra endast kunnat förskrivas som licenspreparat, men under hösten 2017 har ett nytt preparat godkänts för behandling av måttlig till svår psoriasis även i Sverige. De biverkningar som beskrivs i studien är kända och under pågående behandling behöver patientens blodvärden, främst lymfocyt-nivåer, följas eftersom en utdragen lymfocytopeni ($<0,7 \times 10^9/l$) kan öka risken för till exempel progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) [25].

Resultattabeller

Tabell 6.9
Övergripande
sammanställning för
effekten av fumarsyra
jämfört med placebo.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	671 (1)	Fumarsyra har bättre effekt än placebo	Otillräckligt ⊕○○○	1 studie	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	398 (1)	Fumarsyra: 53,6 % Placebo: 29,0 %	Skillnad: 24,6 procent-enheter	RR 1,85 (1,38 till 2,47)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 75	398 (1)	Fumarsyra: 37,5 % Placebo: 15,3 %	Skillnad: 22,2 procent-enheter	RR 2,5 (1,59 till 3,78)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	398 (1)	Fumarsyra: 18,4 % Placebo: 4,6 %	Skillnad: 13,8 procent-enheter	RR 4,0 (1,76 till 9,08)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser

KI = Konfidensintervall; PASI = Psoriasis Area Severity Index; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Risk ratio

Tabell 6.10
Sammanställning av enskilda resultat för effekten av behandling med fumarsyra (dimetylfumarat enbart) jämfört med placebo, efter 16 veckors behandling.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	404 (1)	Fumarsyra: 61,9 % Placebo: 29,0 %	Skillnad: 32,9 procent-enheter	RR 2,1 (1,61; 2,83)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 75	404 (1)	Fumarsyra: 40,3 % Placebo: 15,3 %	Skillnad: 25,0 procent-enheter	RR 2,6 (1,72; 4,04)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	404 (1)	Fumarsyra: 22,3 % Placebo: 4,6 %	Skillnad: 17,7 procent-enheter	RR 4,84 (2,15; 10,9)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser

KI = Konfidensintervall; PASI = Psoriasis Area Severity Index; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Risk ratio

Tabell 6.11
Sammanställning av enskilda resultat för effekten av behandling med fumarsyra (dimetylfumarat och salter från monoetylfumarat) jämfört med placebo, efter 16 veckors behandling.

Fumarsyra jämfört med metotrexat

Beskrivning av ingående studier

En randomiserad och kontrollerad studie med 60 deltagare ingår i översikten. Studien kommer från Nederländerna och publicerades år 2011 [69].

För inklusion krävdes vuxen ålder (minst 18 år) och kronisk plackpsoriasis med ett PASI-värde ≥ 10 . Studiepopulationen bestod av 36 procent kvinnor och 74 procent män. Snittvikten i gruppen var 87 kg (SD ± 17). Majoriteten av

deltagarna hade tidigare erhållit en annan systemisk behandling (61 %), och en liten andel av dessa en biologisk behandling (7,4 %).

Interventionsgruppen behandlades med fumarsyra (dimetylfumarat och salter från monoetylfumarat) i tablettform. Behandlingen inleddes med dosen 30 mg/dag. Dosen höjdes därefter stegvis till maxdosen 720 mg/dag som uppnåddes från och med den nionde behandlingsveckan [70]. *Jämförelsegruppen* behandlades med metotrexat i tablettform. Behandlingen inleddes med dosen 5 mg i en vecka varefter dosen stegvis höjdes till 15 mg per vecka (uppdelat i doser som gavs vid tre tillfällen under en dag). Behandlingen pågick i 16 veckor för båda behandlingsgrupperna.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

Studien har redovisat effekten på psoriasisssymtom genom att ange procentuell förbättring på PASI. Man redovisade resultat för PASI 50, PASI 75 och PASI 90 efter 12 och efter 20 veckor (16 veckors behandling plus 4 veckor efter behandlingsavslut). Totalt 60 personer, 30 i fumarsyregruppen och 30 i metotrexatgruppen ingår i analyserna.

Andelen deltagare som uppnådde PASI 75 (19,2 %) eller PASI 90 (3,8 %) efter 12 veckors behandling var lägre i den grupp som behandlats med fumarsyra än i metotrexatgruppen (24 och 8 %). Efter 20 veckor var andelen som uppnådde PASI 75 tvärtom högre (38,6 %) men andelen som uppnådde PASI 90 var fortsatt lägre (5,6 %) jämfört med metotrexatgruppen (31,6 och 10,5 %). Skillnaden mellan de båda behandlingsgrupperna var inte statistiskt säkerställd för något utfall vid någon tidpunkt (Tabell 6.12–6.14).

Evidensgradering

Vi har gjort tre avdrag både för det sammantagna resultatet och för de enskilda resultaten för effekten av fumarsyra, jämfört med metotrexat för de olika förbättringsnivåerna på PASI och uppföljningslängderna (Tabell 6.12–6.14). Det betyder att vi bedömt att resultaten inte räcker för att dra slutsatser om eventuella skillnader i effekt av behandlingarna vid måttlig till svår psoriasis. Det beror på att samtliga resultat bygger på samma underlag som består av enbart en liten studie med få deltagare. Den studien ensam räcker inte för att dra säkra slutsatser.

Livskvalitet

Resultat som visar effekter på livskvalitet saknas.

Biverkningar

Uppgifterna är hämtade från den studie som ingår i underlaget och täcker som längst 20 veckor. Eftersom studien var liten krävs få deltagare för att nå upp till en hög procentandel (till exempel motsvarar en deltagare ungefär 4 %).

Hälften av deltagarna i fumarsyrgruppen rapporterade vallningar jämfört med 8 procent i metotrexatgruppen. Grupperna skiljde sig också åt avseende de andelar som rapporterade influensaliknande symtom (3,8 % i fumarsyrgruppen jämfört med 28 % i metotrexatgruppen).

Andra behandlingsrelaterade händelser som rapporterades var enstaka fall av diarré, klåda och försämring av grundsjukdomen psoriasis, i fumarsyrgruppen och i metotrexatgruppen förhöjda levervärden samt kärlekskramp.

Kommentar

Det går inte utifrån resultaten att bedöma om det finns någon skillnad i effekt, vare sig för psoriasisymtom eller för livskvalitet, mellan fumarsyra och metotrexat vid behandling av måttlig till svår psoriasis. Resultaten avseende psoriasisymtom är inte entydiga och underlaget i sig är inte tillräckligt starkt för bedömning. För livskvalitet saknas underlag helt. Fler studier kan bidra till att ändra bilden i framtiden.

En andel deltagare i båda behandlingsgrupperna rapporterade biverkningar som påverkar livskvaliteten. I metotrexatgruppen förekom kärlekskramp, det är en ovanlig händelse i samband med behandling, liksom den försämring i grundsjukdomen som rapporteras från fumarsyrgruppen. Vi noterar att veckodosen metotrexat gavs på ett sätt som skiljer sig från sedvanlig behandling i svensk klinik, då den fördelades på tre administrationstillfällen över ett dygn, istället för som en engångsdos.

Resultattabeller

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	60 (1)	Går inte att bedöma	Otillräckligt ⊕○○○	1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser om jämförelsen

Tabell 6.12
Övergripande sammanställning för effekten av behandling med fumarsyra (dimetylfumarat och salter från monoetylfumarat) jämfört med metotrexat.

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Tabell 6.13
Effekten av behandling med fumarsyra (dimetylfumarat och salter från monoetylfumarat) jämfört med metotrexat efter 12 veckor. Redovisning av enskilda resultat.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	60 (1)	Fumarsyra: 42,3 % Metotrexat: 60,0 %	Skillnad: 17,7 procent-enheter	RR 0,71 (0,41 till 1,22)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 75	60 (1)	Fumarsyra: 19,2 % Metotrexat: 24,0 %	Skillnad: 4,8 procent-enheter	RR 0,8 (0,28 till 2,29)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	60 (1)	Fumarsyra: 3,8 % Metotrexat: 8,0 %	Skillnad: 4,2 procent-enheter	RR 0,48 (0,05 till 4,98)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser

KI = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio

Tabell 6.14
Effekten av behandling med fumarsyra (dimetylfumarat och salter från monoetylfumarat) jämfört med metotrexat efter 20 veckor (16 veckor behandling och 4 veckor uppehåll). Redovisning av enskilda resultat.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	60 (1)	Fumarsyra: 72,2 % Metotrexat: 52,6 %	Skillnad: 19,6 procent-enheter	RR 1,37 (0,82 till 2,29)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Fler når PASI ≥50 med fumarsyra
PASI 75	60 (1)	Fumarsyra: 38,6 % Metotrexat: 31,6 %	Skillnad: 7,0 procent-enheter	RR 1,23 (0,51 till 2,97)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Fler når PASI ≥75 med fumarsyra
PASI 90	60 (1)	Fumarsyra: 5,6 % Metotrexat: 10,5 %	Skillnad: 4,9 procent-enheter	RR 0,53 (0,05 till 5,33)	Otillräcklig ⊕○○○ -2 studie-storlek och -1 precision	Fler når PASI ≥90 med metotrexat

KI = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio

Metotrexat jämfört med placebo

Beskrivning av ingående studier

I granskningen ingår tre randomiserade och kontrollerade studier utförda i Kina [71], Europa [72,73] och Kanada [72]. Totalt ingår 319 personer i underlaget. För inklusion i den kinesiska studien (n=36) krävdes vuxen ålder och kronisk plackpsoriasis sedan minst ett år tillbaka med ett BSA på minst 20 procent. Av deltagarna var 10 procent kvinnor. Uppgift om vikt och hudtyp saknas, men deltagarna har troligen huvudsakligen varit av asiatiskt ursprung. Inklusionskraven till de övriga studierna (n=283) var vuxen ålder och måttlig till svår plackpsoriasis, enligt Finlays definition ([12,73] eller definierat som PASI över 10 och ett BSA på minst 10 procent [72]. En studie krävde att deltagarna var behandlingsnaiva för metotrexat [72]. Andelen kvinnor i de europeiska och kanadensiska studiepopulationerna varierade mellan 29–34 procent i metotrexatgrupperna och 14–35 procent i kontrollgrupperna [72,73]. Andelen deltagare med ljus hudtyp varierade mellan 95–98 och snittvikten mellan 82–95 kg.

Interventionsgruppen i den kinesiska studien behandlades inledningsvis med metotrexat i dosen 2,5–5 mg per vecka [71]. Dosen ökades med upp till 10 mg/vecka från vecka två och höjdes därefter ytterligare med 2,5 mg per vecka tills dess att en kliniskt relevant förbättring inträffat, eller tills en maximal dos om 30 mg per vecka uppnåts. *Interventionsgruppen* i den europeisk-kanadensiska studien inledde behandlingen med metotrexat 7,5 mg per vecka [72]. Den dosen ökades med upp till 10 mg/vecka efter en vecka och till 15 mg/vecka under vecka fyra. För patienter som efter åtta veckor fortfarande inte hade uppnått PASI 50 ökades dosen ytterligare till 20 mg per vecka, medan övriga fortsatte med 15 mg per vecka. I den europeiska studien behandlades *interventionsgruppen* med en initial dos på 17,5 mg metotrexat per vecka [73], administrerat som subkutan injektion. Deltagarna i studien tränades att själva hantera injektionen. För patienter som efter åtta veckor fortfarande inte hade uppnått PASI 50 ökades dosen till 22,5 mg per vecka. För alla tre studierna gäller att *jämförelsegrupperna* behandlades med placebo för att matcha den aktiva behandlingen. I alla tre studierna fick deltagarna även folsyra (5 mg per vecka) i tillägg till övrig behandling.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

Alla studierna redovisar effekten på psoriasisssymtom genom att ange procentuell förbättring på PASI. Två av studierna redovisar utfallen PASI 50, PASI 75, PASI 90 och PASI 100 efter 12 [72] respektive 16 veckors behandling [72,73] och den tredje PASI 50 och PASI 75 efter sex månader [71]. Eftersom studiernas behandlingsmetoder och uppföljningslängder skiljer sig åt har vi avstått från att väga samman resultat och redovisar dem istället separat (Tabell 6.16–6.19).

Resultaten visar att mellan 35,5 och 40,7 procent av deltagarna i metotrexatgrupperna uppnådde PASI 75 och mellan 13,6 och 17,6 procent uppnådde PASI 90 efter 16 veckors behandling. Motsvarande andelar i placebogrupperna var 10,9–18,9 och 0–11,3 procent. I den studie där man gav metotrexat som subkutan injektion [73] var andelen personer som fick en betydelsefull förbättring större än i den studie där patienterna fick metotrexat i tablettform [72]. I den kinesiska studien [71] hade 63 procent av de metotrexatbehandlade deltagarna uppnått PASI 75 efter ett halvår jämfört med 18 procent i placebogruppen. Även övriga resultat visar utan undantag att en högre andel metotrexatbehandlade deltagare uppnådde från PASI 50 till PASI 100 jämfört med placebobehandlade personer efter 12, 16 och 28 veckor. Skillnaden i effekt mellan jämförelsegrupperna uppnådde statistisk signifikans för PASI 50 efter 12, 16 och 28 veckor och för PASI 75 efter 16 och 28 veckor, men inte för högre förbättringsnivåer (Tabell 6.16–6.19).

Evidensgradering

Vid evidensgraderingen av de enskilda effektmåtten har vi gjort tre avdrag för brister i underlagets studiekvalitet för samtliga utfall, och därmed också bedömt dem som alltför otillförlitliga för att ensamma räcka för att dra slutsatser om effekt. Det beror på att de enskilda effektmåtten har hämtats från enstaka studier med ett begränsat antal deltagare.

När vi istället har tagit hänsyn till samtliga effektmått har vi gjort en annan bedömning eftersom det underlaget bygger på tre separata studier som visar liknande resultat. Även för det övergripande resultatet har vi gjort ett avdrag för brister i underlagets studiekvalitet på grund av få deltagare och kvalitetsbrister. Vi har också gjort ett avdrag för precision eftersom det inte går att avgöra om effektstorleken är densamma eller skiljer sig mellan de studier som ingår – och för att skillnaden mellan metotrexat- och placebogrupperna inte gått att säkerställa för ett antal enskilda effektmått – särskilt för andelen som uppnår en väsentlig förbättring (PASI 90 och PASI 100). Vi har därför bedömt att underlaget för effekten av metotrexat på psoriasisymtom är begränsat.

Livskvalitet

Två av de inkluderade studierna har undersökt effekten på livskvalitet [71,73]. Livskvalitet är mätt dels som genomsnittlig förändring på DLQI-skalan (120 deltagare ingår i den analysen) [73] och som genomsnittlig minskning på Psoriasis Disability Index (PDI) efter sex månaders behandling (36 deltagare) [71]. För båda skalorna gäller att ett lägre värde motsvarar en bättre livskvalitet.

Resultaten visar att de metotrexatbehandlade rapporterade en större förbättring av livskvalitet än placebogrupperna. Skillnaden i förändring mellan behandlingsgrupperna mätt på DLQI-skalan [73] var statistiskt säkerställd och låg även över det värde på fem skalsteg som brukar anses vara en kliniskt relevant förbättring. Skillnaden mellan grupperna mätt på PDI-skalan [71] (med en genomsnittlig minskning motsvarande 18,3 skalsteg på PDI) gick inte att säkerställa (Tabell 6.18–6.19).

Evidensgradering

Vi har gjort tre avdrag för brister i underlagets studiekvalitet eftersom resultaten från de två studier som redovisar livskvalitet inte gått att väga samman, och att de var för sig uppvisar interna kvalitetsbrister som oklar blindning och allokering. En av studierna är dessutom företagssponsrad. Totalt har vi därför bedömt att underlaget inte räcker för att dra slutsatser om effekten av metotrexat på livskvalitet. Ytterligare studier med fler deltagare kan bidra till ett starkare underlag i framtiden.

Biverkningar

Uppgifterna om biverkningar och andra läkemedelsrelaterade problem är hämtade från de studier som ingår i granskningen och täcker en uppföljningslängd på som längst sex månaders behandling.

I två av studierna [72,73] var antalet deltagare som rapporterade någon behandlingsrelaterad händelse relativt lika i metotrexat- (82 och 95 %) och placebo-grupperna, (79 och 93 %). I den kinesiska studien rapporterades fler händelser i metotrexatgruppen (65 jämfört med 30 %) [71]. Fler deltagare i metotrexat-grupperna avbröt sin medverkan (5,5 jämfört med 1,9 % i placebogrupperna i den studie som anger uppgiften [72]).

De vanligaste biverkningarna hos metotrexatbehandlade i den kinesiska studien var illamående, kräkningar och förhöjda levervärden. I de europeiska och kanadensiska studiepopulationerna [72,73] inträffade jämförelsevis fler infektioner i metotrexatgruppen, och det förekom också problem med mag-tarmkanalen, förhöjda levervärden och illamående.

Kommentar

Resultaten visar att metotrexatbehandling har effekt vid måttlig till svår psoriasis och att fler personer uppnår en kliniskt relevant förbättring efter tre respektive sex månaders behandling, men underlaget har begränsad tillförlitlighet.

Metotrexat har använts i psoriasisvården i flera decennier och är den systemiska behandling som oftast används i svensk i hälso- och sjukvård. Att underlaget trots det innehåller få studier beror troligen på att vi inte har tagit med studier publicerade före år 2000. Men även om vi hade gjort det skulle vi kanske haft svårt att identifiera studier som uppfyller de krav på randomisering och kvalitet som krävs vid kliniska prövningar idag, eftersom läkemedlet började användas innan moderna randomiserade och kontrollerade kliniska prövningar blev vanliga.

Metotrexat kan ges som tablett eller i injektion. Både traditionell tablettbehandling och modern injektionsbehandling är idag viktiga behandlingsalternativ vid måttlig till svår psoriasis. När man ger metotrexat som injektion tas en större andel upp av kroppen än när det tas i tablettform [74]. Det kan vara en förklaring till att en större andel personer fick en betydelsefull förbättring i studien som gav behandlingen som subkutan injektion jämfört med studien som

gav oral behandling. Biverkningar som illamående, kräkningar eller förhöjda levervärden kan vara dosbegränsande. På lång sikt behöver särskilt risken för leverpåverkan kontrolleras.

Resultattabeller

Tabell 6.15
Övergripande sammanställning för effekten av behandling med metotrexat jämfört med placebo, efter 3–6 månader.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	319 (3)	Metotrexat har bättre effekt än placebo	Begränsat ⊕⊕○○	-1 studie-kvalitet -1 precision	Samtliga effektmått visar entydigt effekt på psoriasis-symtom
Livskvalitet	156 (2)	Metotrexat har bättre effekt än placebo	Otillräckligt ⊕○○○	-2 studie-kvalitet -1 precision	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Tabell 6.16
Sammanställning av enskilda resultat för effekten av behandling med metotrexat i tablettform jämfört med placebo, efter 12 veckors behandling.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	163 (1)	Metotrexat: 54,5 % Placebo: 26,4 %	Skillnad: 28,1 procent-enheter	RR 2,06 (1,28 till 3,34)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 75	163 (1)	Metotrexat: 24,5 % Placebo: 15,1 %	Skillnad: 9,4 procent-enheter	RR 1,63 (0,79 till 3,33)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	163 (1)	Metotrexat: 9,1 % Placebo: 7,5 %	Skillnad: 1,6 procent-enheter	RR 1,20 (0,40 till 3,66)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 100	163 (1)	Metotrexat: 0,9 % Placebo: 0,0 %	Skillnad: 0,9 procent-enheter	RR 0,96 (0,03 till 28,27)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser

KI = Konfidensintervall; PASI = Psoriasis Area Severity Index; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Risk ratio

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	163 (1)	Metotrexat: 61,8 % Placebo: 30,2 %	Skillnad: 31,6 procent-enheter	RR 2,05 (1,32 till 3,16)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 75	163 (1)	Metotrexat: 35,5 % Placebo: 18,9 %	Skillnad: 16,6 procent-enheter	RR 1,88 (1,02 till 3,46)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	163 (1)	Metotrexat: 13,6 % Placebo: 11,3 %	Skillnad: 2,3 procent-enheter	RR 1,20 (0,49 till 2,93)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 100	163 (1)	Metotrexat: 7,3 % Placebo: 1,9 %	Skillnad: 5,4 procent-enheter	RR 3,84 (0,50 till 29,72)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser

KI = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio

Tabell 6.17
Sammanställning av enskilda resultat för effekten av behandling med metotrexat i tablettform jämfört med placebo, efter 16 veckors behandling.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	120 (1)	Metotrexat: 65,9 % Placebo: 31,0 %	Skillnad: 34,9 procent-enheter	RR 2,12 (1,21 till 3,73)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 75	120 (1)	Metotrexat: 40,7 % Placebo: 10,3 %	Skillnad: 30,4 procent-enheter	RR 3,93 (1,31 till 11,81)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	120 (1)	Metotrexat: 17,6 % Placebo: 0 %	Skillnad: 17,6 procent-enheter	RR 10,76 (0,67 till 174,00)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 100	120 (1)	Metotrexat: 4,4 % Placebo: 0 %	Skillnad: 4,4 procent-enheter	RR 3,03 (0,16 till 58,05)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
DLQI	120 (1)	Metotrexat: -9,4 Placebo: -2,6	Skillnad: -6,80 (-9,32 till -4,28)	SMD -1,05 (-1,49 till -0,61)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser

DLQI = Dermatology Quality of Life Index; **KI** = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad

Tabell 6.18
Sammanställning av enskilda resultat för effekten av behandling med metotrexat som subkutan injektion jämfört med placebo, efter 16 veckors behandling.

Tabell 6.19
Sammanställning av enskilda resultat för effekten av behandling med metotrexat jämfört med placebo, efter 6 månader.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	36 (1)	Metotrexat: 79 % Placebo: 24 %	Skillnad: 55 procent-enheter	RR 3,80 (1,59 till 9,08)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 75	36 (1)	Metotrexat: 63 % Placebo: 18 %	Skillnad: 45 procent-enheter	RR 3,58 (1,21 till 10,57)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PDI	36 (1)	Metotrexat: 18,3 Placebo: 10,3	Skillnad: -8,0 (-22,51 till 6,51)	SMD -0,35 (-1,01 till 0,31)	Otillräckligt ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser

KI = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad

7 Resultat – Biologiska läkemedel

Adalimumab jämfört med placebo

Beskrivning av ingående studier

Åtta randomiserade och kontrollerade multicenterstudier med totalt 3 074 deltagare ingår i översikten. Två studier är genomförda i Japan respektive i Kina och innehåller enbart asiatiska studiepopulationer [75,76], tre RCT-studier (5 publikationer) är genomförda i Nordamerika [77–81], en studie har en blandad europeisk och kanadensisk studiepopulation [72] och de två sista studierna beskrivs som globala [82,83]. Studierna är publicerade mellan åren 2006 och 2017. Tre studier undersöker huvudsakligen effekten av en annan substans, guselkumab, men innehåller även en jämförelse mellan adalimumab och placebo och har därför tagits med i översikten [76,82,83]. I de nordamerikanska och europeiska studiepopulationerna hade åtminstone 89 procent av deltagarna en ljus hudtyp (caucasian), och i de globala studierna var andelen mellan 80 och 83 procent. Andelen kvinnor i behandlingsgrupperna varierade mellan 11 och 35 procent. Deltagarnas genomsnittliga vikt var mellan 90 och 94 kg i de nordamerikanska studierna [77–81], cirka 83 kg i den europeisk-kanadensiska [72], och cirka 70 kg i den japanska studien [75]. I de tre sista studierna anges istället deltagarnas BMI, som i genomsnitt var 24,3 i den kinesiska studien [76] och mellan 28,9 och 29,8 i de globala studierna [82,83].

Gemensamma inklusionskriterier i samtliga studier var vuxen ålder, kronisk plackpsoriasis (kravet varierar från stabil sjukdom sedan minst sex månader upp till minst ett år), samt ett lägsta krav på BSA (som varierar från 5 till 10 procent mellan studierna). I alla studier utom en [77,80] fanns också ett krav på PASI (≥ 10 eller ≥ 12).

Interventionsgrupperna behandlades med TNF-alfahämmaren adalimumab, 40 mg varannan vecka i subkutan injektion, efter en initial bolusdos på 80 mg. Kontrollgrupperna fick placebo enligt samma behandlingsregim, förutom i två av studierna [82,83] där placebogrupperna behandlades enligt behandlingsregimen för guselkumab, vilket innebär att behandlingsschemat för dessa placebogrupper skiljer sig något från den aktiva adalimumabbehandling. Effekten av behandlingen har följts upp efter 12 eller 16 veckor.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

Samtliga åtta studier har redovisat effekten på psoriasisssymtom genom att ange procentuell förbättring på PASI. Fyra studier med totalt 1 895 deltagare har följt upp PASI efter 12 veckors behandling [72,76–78] och sex, med totalt 2 551 deltagare, efter 16 veckor [72,75,78,81–83]. Alla studier har redovisat förbättring på nivåerna PASI 75 och PASI 90. Flertalet har redovisat PASI 100 [72,76–78,81–83] men bara två studier har undersökt förbättring på nivån PASI 50 [72,75].

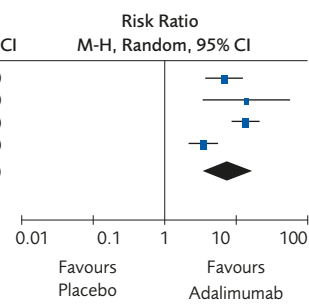
Sammantaget visar resultaten att adalimumab har god effekt på psoriasisssymtom vid måttlig till svår psoriasis efter 12 till 16 veckor. Till exempel hade 72 respektive 71 procent av deltagarna i adalimumabgrupperna uppnått PASI 75 efter 12 respektive 16 veckor jämfört med 7,8 och 7,3 procent i placebogrupperna. För PASI 90 var motsvarande siffror 44,8 respektive 46,2 procent i adalimumabgrupperna efter 12 och 16 veckor, jämfört med 3,2 och 2,7 procent i placebogrupperna. Resultaten för en skillnad mellan behandlings- och placebogrupperna är statistiskt signifikanta (för en mer detaljerad resultatredovisning se Figur 7.1–7.7 och Tabell 7.1–7.3).

Evidensgradering

Vi har bedömt tillförlitligheten av det samlade vetenskapliga underlaget för effekten av adalimumab på psoriasisssymtom som starkt. Vid evidensgraderingen av de enskilda resultaten har vi däremot gjort ett avdrag för PASI 75 och 90 efter 12 och 16 veckor. Det beror dels på att studierna i underlagen har designats och finansierats av företag med ett eget intresse investerat i adalimumab (brister i underlagets studiekvalitet), och dels på att effekten skiljer sig åt mellan studierna (brister i överensstämmelse). Det betyder att vi har bedömt att de enskilda resultaten har en måttlig grad av tillförlitlighet. För PASI 100 har vi gjort två avdrag eftersom resultaten efter 12 veckor dessutom brister i precision. Vi har därför gjort bedömningen att resultaten för PASI 100 har en begränsad grad av tillförlitlighet.

Study, year	Adalimumab		Placebo		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Cai, 2016	263	338	10	87	26.8%	6.77 (3.77; 12.16)	
Gordon, 2006	24	45	2	52	16.1%	13.87 (3.47; 55.46)	
Menter, 2008	554	814	20	398	28.7%	13.54 (8.81; 20.81)	
Saurat, 2008	98	108	14	53	28.4%	3.44 (2.18; 5.41)	
Total (95% CI)		1 305		590	100.0%	7.64 (3.44; 16.98)	
Total events	939		46				

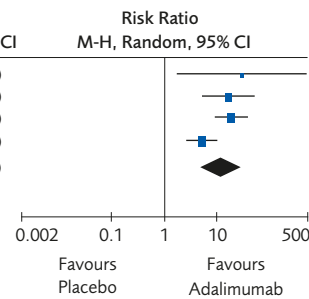
Heterogeneity: $\tau^2=0.53$; $\chi^2=21.74$; $df=3$ ($P=0.0001$); $I^2=86\%$
 Test for overall effect: $Z=5.00$ ($P<0.00001$)



Figur 7.1
 Andel deltagare som uppnått PASI 75 efter 12 veckor.

Study, year	Adalimumab		Placebo		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Asahina, 2010	13	43	0	46	8.0%	28.84 (1.77; 470.77)	
Cai, 2016	188	338	3	87	24.9%	16.13 (5.28; 49.24)	
Menter, 2008	301	814	8	398	33.1%	18.40 (9.21; 36.74)	
Saurat, 2008	83	108	8	53	34.0%	5.09 (2.67; 9.72)	
Total (95% CI)		1 303		584	100.0%	11.93 (4.95; 28.76)	
Total events	585		19				

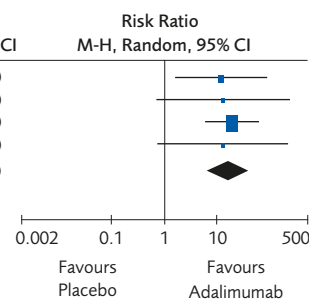
Heterogeneity: $\tau^2=0.48$; $\chi^2=9.38$; $df=3$ ($P=0.02$); $I^2=68\%$
 Test for overall effect: $Z=5.52$ ($P<0.00001$)



Figur 7.2
 Andel deltagare som uppnått PASI 90 efter 12 veckor.

Study, year	Adalimumab		Placebo		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Cai, 2016	45	338	1	87	20.2%	11.58 (1.62; 82.85)	
Gordon, 2006	5	45	0	52	9.5%	12.67 (0.72; 223.08)	
Menter, 2008	114	814	3	398	60.3%	18.58 (5.94; 58.10)	
Saurat, 2008	12	108	0	53	9.9%	12.39 (0.75; 205.27)	
Total (95% CI)		1 305		590	100.0%	15.64 (6.45; 37.90)	
Total events	176		4				

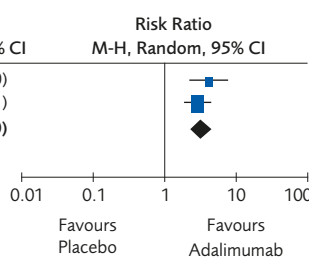
Heterogeneity: $\tau^2=0.00$; $\chi^2=0.23$; $df=3$ ($P=0.97$); $I^2=0\%$
 Test for overall effect: $Z=6.09$ ($P<0.00001$)



Figur 7.3
 Andel deltagare som uppnått PASI 100 efter 12 veckor.

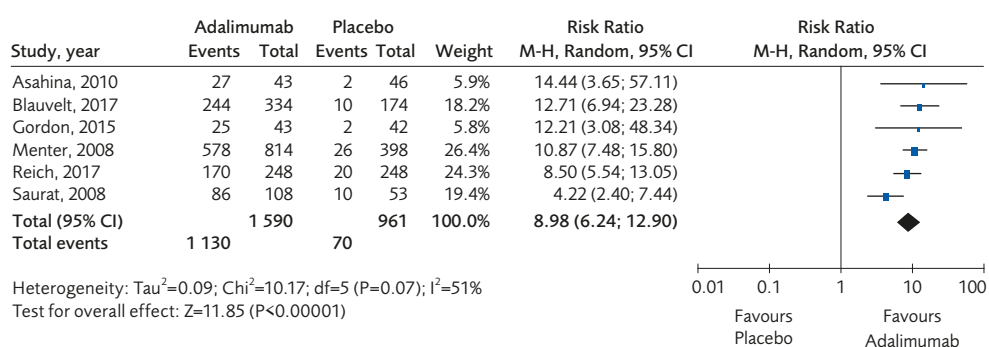
Study, year	Adalimumab		Placebo		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Asahina, 2010	35	43	9	46	32.2%	4.16 (2.28; 7.60)	
Saurat, 2008	95	108	16	53	67.8%	2.91 (1.92; 4.41)	
Total (95% CI)		151		99	100.0%	3.27 (2.32; 4.60)	
Total events	130		25				

Heterogeneity: $\tau^2=0.00$; $\chi^2=0.91$; $df=1$ ($P=0.34$); $I^2=0\%$
 Test for overall effect: $Z=6.78$ ($P<0.00001$)

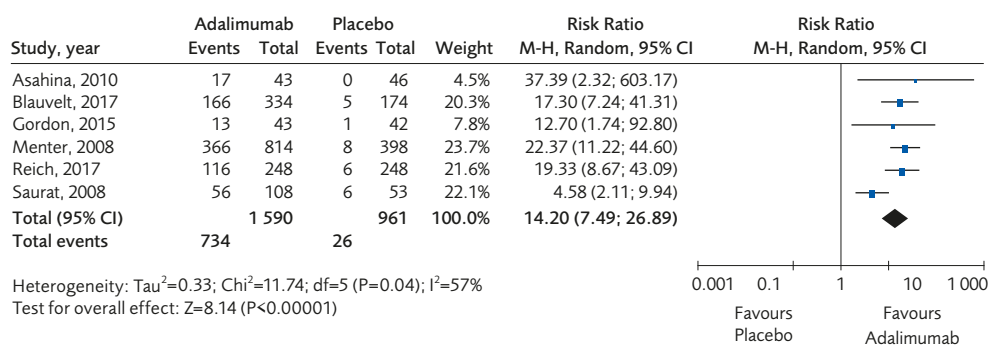


Figur 7.4
 Andel deltagare som uppnått PASI 50 efter 16 veckor.

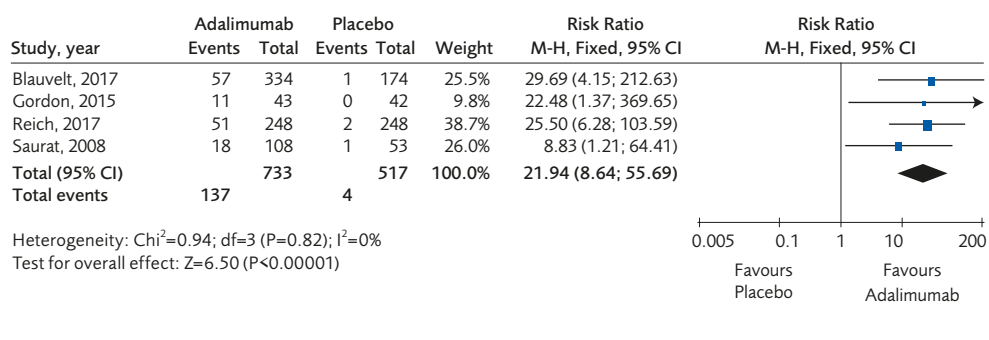
Figur 7.5
Andel deltagare som uppnått PASI 75 efter 16 veckor.



Figur 7.6
Andel deltagare som uppnått PASI 90 efter 16 veckor.



Figur 7.7
Andel deltagare som uppnått PASI 100 efter 16 veckor.



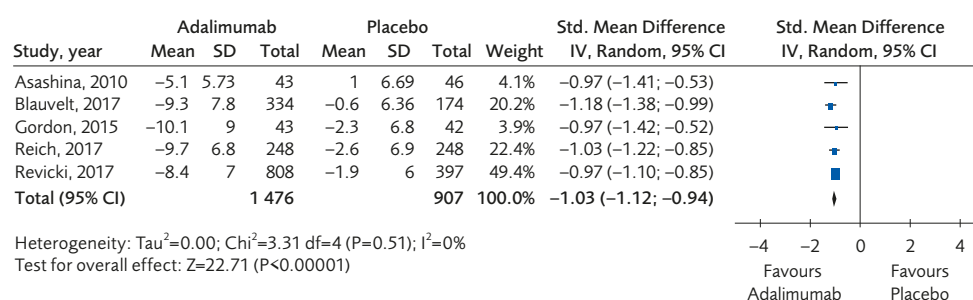
Livskvalitet

Sju av de åtta studierna som ingår i översikten har mätt effekterna av adalimumab på livskvalitet [75,76,79–83]. Livskvalitet har mätts som förändring på DLQI [75,76,79–83], på delskalan Physical and Mental Component Summary Score i SF-36 [75,79,80], på EQ-5D index eller på VAS [80] efter 12 eller 16 veckor. Totalt 2 906 deltagare ingår i ett eller flera resultat.

Samtliga resultat visar entydigt en kliniskt relevant förbättring på livskvalitet. Till exempel hade deltagarna i adalimumabgrupperna i genomsnitt minskat sitt värde på DLQI-skalan med –8,94, jämfört med –1,71 i placebogrupperna. Resultaten efter 12 veckor är osäkrare men visar också en kliniskt viktig minskning (–3,6 respektive –13,7 i två studier vars resultat inte har gått att väga ihop). Resultaten för SF-36 och EQ-5D bekräftar bilden (Figur 7.8 och Tabell 7.1–7.3).

Evidensgradering

Vid evidensgraderingen har vi bedömt tillförlitligheten av det samlade underlaget för effekten på livskvalitet som starkt. Det är främst resultaten efter 16 veckors uppföljning som har bidragit till den bedömningen. Vid evidensgraderingen av de enskilda resultaten har vi däremot gjort avdrag på grund av brister i underlagets studiekvalitet, vilket främst beror på att studierna i underlagen har designats och finansierats av företag med ett eget intresse investerat i adalimumab. Underlaget för de enskilda resultaten efter 12 veckors behandling räcker inte för att vi enbart utifrån dem ska kunna dra några slutsatser. För SF-36 och EQ-5D bygger de på enbart en studie med få deltagare och för DLQI har vi gjort avdrag på grund av brister i studiekvalitet (två företagsdrivna studier med interna kvalitetsbrister), överensstämmelse och precision.



Figur 7.8
Genomsnittlig förändring på DLQI-skalan efter 16 veckor.

Biverkningar

Uppgifterna om behandlingsrelaterade händelser är hämtade från de studier som ingår i översikten och täcker som längst 19 veckors uppföljning. Utöver det har vi för en av de RCT-studier som ingår i översikten [78] identifierat en open-label extensionstudie som följt effekten av och risker med en kontinuerlig behandling med adalimumab under tre års tid [84]. Från den studien har vi hämtat information om läkemedelsrelaterade problem efter en längre tids behandling.

Biverkningar på kort sikt (0–19 veckor)

Andelen patienter som rapporterat någon form av behandlingsrelaterad händelse varierade mellan 37,9 och 90,7 procent mellan studierna, men var relativt jämnt fördelade mellan adalimumab- och placebogrupperna.

Ungefär 2 procent av alla deltagare har rapporterat en allvarlig händelse, även det med undantag för två studier [76,77], oberoende av om de ingått i en adalimumab- eller en placebogrupp. I studien av Gordon och medarbetare [77] var andelen deltagare i adalimumabgruppen som rapporterade allvarliga händelser densamma som i övriga studier, men noll i placebogruppen. I Cai och medarbetares studie [76] rapporterade tvärtom fler i placebogruppen en allvarlig händelse. Båda studierna är dock förhållandevis små med få deltagare. Andelen deltagare som avbrutit på grund av en behandlingsrelaterad händelse har varierat mellan 0 och 7 procent oberoende av behandlingsgrupp. Undan-

taget är studien av Asahina och medarbetare [75] som har ett högre bortfall, men även det är jämnt fördelat mellan grupperna.

Flertalet specifika behandlingsrelaterade händelser har fördelat sig lika mellan adalimumab- och placebogrupperna, men övre luftvägsinfektioner och andra mindre allvarliga infektioner, huvudvärk, smärta vid insticksstället för injektion, ledsmärta och förhöjda nivåer av blodfetter har förekommit något oftare i adalimumabgrupperna. I adalimumabgruppen hade 2 av 43 patienter i den kinesiska studien [76] utvecklat tuberkulos vid en uppföljning efter 19 veckor [76].

Läkemedelsrelaterade händelser på lång sikt (tre år)

I den open-label extensionstudie som följt deltagare under tre års kontinuerlig adalimumabbehandling [84] har man beräknat antalet händelser per 100 patientår. Antalet behandlade personer som följdes var 1 159 under år ett, 621 år två och 443 år tre. Beräkningarna visar att studieavbrott som en följd av en behandlingsrelaterad händelse inträffade mellan 3 och 6 gånger per 100 patientår under år ett till tre, och att allvarliga händelser inträffade mellan 6 och 9 gånger per 100 patientår. Andelen allvarliga händelser ökade för varje år under uppföljningsperioden.

Allvarliga infektioner inträffade mellan 0,6 och 1,8 gånger per 100 patientår, ungefär lika ofta år ett och tre men mindre ofta år två. Fall av tuberkulos inträffade år ett och år tre (<1 fall/100 patientår, år ett och 0,2 fall/100 patientår, år tre). Några fall av hjärtsvikt inträffade under åren (<1 fall/100 patientår, år ett, 0,2 fall/100 patientår, år två och 0,8 fall/100 patientår, år tre). Man undersökte också antalet maligniteter fördelade som *maligniteter exklusive annan hudcancer än melanom* (0,5 fall/100 patientår, år ett, 1,0 fall/100 patientår, år två och 0,9 fall/100 patientår, år tre) och *lymfom* (inget fall under något av åren). Det absoluta antalet drabbade personer är för samtliga av de specifika händelserna ovan lågt och handlar om enstaka patienter.

Kommentar

Resultaten visar att adalimumab har god effekt på psoriasis och att en hög andel patienter som behandlas med adalimumab uppnår en klinisk viktig förbättring. Även livskvaliteten förbättras på ett för patienten betydelsefullt sätt.

Adalimumab ges som subkutan injektion, antingen med förfylld injektionspenna eller med spruta som användaren fyller på egen hand. Patienten kan därför efter instruktion själv hantera och administrera läkemedlet hemma.

Resultattabeller

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	3 074 (8)	Adalimumab har bättre effekt än placebo	Stark ⊕⊕⊕⊕	Samtliga effekt-mått visar entydigt bättre effekt på psoriasis-symtom
Livskvalitet	2 906 (7)	Adalimumab har bättre effekt än placebo	Stark ⊕⊕⊕⊕	Samtliga effekt-mått visar entydigt bättre effekt på psoriasis-symtom

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Tabell 7.1
Övergripande sammanställning av resultat för effekten av adalimumab 40 mg varannan vecka efter initial bolusdos 80 mg jämfört med placebo efter 12–16 veckor behandling.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	161 (1)	Adalimumab: 90,7 % Placebo: 26,4 %	Skillnad: 64,3 procent-enheter	RR 3,44 (2,50 till 4,72)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 75	1 895 (4)	Adalimumab: 72,0 % Placebo: 7,8 %	Skillnad: 64,2 procent-enheter	RR 7,64 (3,44 till 16,98)	Måttlig ⊕⊕⊕○ –1 studie-kvalitet och överensstämmelse	Fler när PASI 75 med adalimumab
PASI 90	1 887 (4)	Adalimumab: 44,8 % Placebo: 3,2 %	Skillnad: 41,6 procent-enheter	RR 11,93 (4,95 till 28,76)	Måttlig ⊕⊕⊕○ –1 studie-kvalitet och överensstämmelse	Fler när PASI 90 med adalimumab
PASI 100	1 895 (4)	Adalimumab: 13,5 % Placebo: 0,7 %	Skillnad: 12,8 procent-enheter	RR 15,64 (6,45 till 37,90)	Begränsad ⊕⊕○○ –1 studie-kvalitet –1 precision	Fler när PASI 100 med adalimumab
Förändring på DLQI	523 (2)	Adalimumab: a) –3,6 respektive b) –13,97 Placebo: a) –0,5 respektive b) –9,07	Skillnad: a) –9,50 (–12,55 till –6,45) respektive b) –4,9	SMD a) –1,23 (–1,67 till –0,80)	Otillräcklig ⊕○○○ –2 studie-kvalitet –1 överensstämmelse och precision	Underlaget räcker inte för slutsatser

Tabell 7.2
Effekten av behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka efter initial bolusdos 80 mg jämfört med placebo efter 12 veckors behandling.

Tabell 7.2
fortsättning

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
Förändring på SF-36, PCS	98 (1)	Adalimumab: 2,6 Placebo: -0,5	Skillnad: 3,10 (-1,44 till 7,64)	SMD 0,27 (-0,13 till 0,67)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
Förändring på SF-36, MCS	98 (1)	Adalimumab: 7,8 Placebo: -0,1	Skillnad: 7,90 (3,08 till 12,72)	SMD 0,64 (0,24 till 1,05)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
Förändring på EQ-5D, index	98 (1)	Adalimumab: 0,21 Placebo: 0,01	Skillnad: 0,20 (0,06 till 0,34)	SMD 0,58 (0,18 till 0,99)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
Förändring på EQ-5D, VAS	98 (1)	Adalimumab: 17,9 Placebo: 0,5	Skillnad: 17,40 (7,75 till 27,05)	SMD 0,71 (0,30 till 1,12)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser

DLQI = Dermatology Quality of Life Index; **KI** = Konfidensintervall; **MCS** = Mental Component Summary Score; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **PCS** = Physical Component Summary Score; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad; **VAS** = Visual Analogue Scale

Tabell 7.3
Effekten av behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka efter initial bolusdos 80 mg jämfört med placebo efter 16 veckors behandling.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	250 (2)	Adalimumab: 86,1 % Placebo: 25,3 %	Skillnad: 60,8 procentenheter	RR 3,27 (2,32 till 4,60)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 50 med adalimumab
PASI 75	2 551 (6)	Adalimumab: 71 % Placebo: 7,3 %	Skillnad: 63,7 procentenheter	RR 8,98 (6,24 till 12,90)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 75 med adalimumab
PASI 90	2 551 (6)	Adalimumab: 46,2 % Placebo: 2,7 %	Skillnad: 43,5 procentenheter	RR 14,20 (7,49 till 26,89)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet och överensstämmelse	Fler når PASI 90 med adalimumab
PASI 100	1 250 (4)	Adalimumab: 18,7 % Placebo: 0,8 %	Skillnad: 17,9 procentenheter	RR 21,94 (8,64 till 55,69)	Begränsad ⊕⊕○○ -2 studie-kvalitet och precision	Fler når PASI 100 med adalimumab

Tabell 7.3
fortsättning

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
Förändring på DLQI	2 383 (5)	Adalimumab: -8,94 Placebo: -1,71	Skillnad: -7,24 (-8,24 till -6,24)	SMD -1,03 (-1,12 till -0,94)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Större förbättring med adalimumab
Förändring på SF-36, PCS	1 294 (2)	Adalimumab: 3,48 Placebo: 0,0	Skillnad: 3,48 (2,45 till 4,52)	SMD 0,45 (0,23 till 0,66)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet och överförbarhet	Större förbättring med adalimumab
Förändring på SF-36, MCS	1 294 (2)	Adalimumab: 2,48 Placebo: -1,15	Skillnad: 3,63 (2,38 till 4,87)	SMD 0,34 (0,23 till 0,46)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet och överförbarhet	Större förbättring med adalimumab

DLQI = Dermatology Quality of Life Index; **KI** = Konfidensintervall; **MCS** = Mental Component Summary Score; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **PCS** = Physical Component Summary Score; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad; **VAS** = Visual Analogue Scale

Adalimumab jämfört med metotrexat

Beskrivning av ingående studier

Två randomiserade och kontrollerade multicenterstudier med totalt 332 deltagare ingår i översikten. En studie (218 deltagare) genomfördes i Europa och Kanada, på vuxna personer över 18 år [72]. Andelen kvinnor var cirka 35 procent och män 65 procent. Ungefär 90 procent av deltagarna hade en ljus hudtyp (caucasian) och deltagarnas snittvikt var cirka 83 kg. De personer som inkluderades till studien hade kronisk plackpsoriasis av minst måttlig svårighetsgrad sedan minst ett år tillbaka vid baslinjen (definierat som minst 10 på PASI respektive BSA). Deltagarna skulle vara behandlingsnaiva för TNF-alfahämmare och för metotrexat.

Den andra studien har undersökt behandling av barn i åldrarna 4 till 18 år (den genomsnittliga åldern var 13 år [85]). Studien genomfördes vid 38 kliniker i 13 olika länder. Andelen flickor var 46 procent i adalimumabgruppen och 70 procent i placebogruppen. Motsvarande andelar för pojkar var 30 respektive 54 procent. Ungefär 90 procent av deltagarna hade en ljus hudtyp och snittvikten var cirka 50 kg i samtliga grupper. Inklusionskraven var svår plackpsoriasis sedan minst 6 månader (definierat som PGA ≥4, BSA ≥20 procent PASI ≥20, CDLQI ≥10), samt otillräcklig effekt på topikal behandling, helioterapi och ljusbehandling.

I den vuxna studiepopulationen [72] behandlades *Adalimumabgruppen* med adalimumab i subkutan injektion, i dosen 40 mg varannan vecka, efter en inledande bolusdos på 80 mg. I barnpopulationen [85] behandlades deltagarna antingen med 0,8 mg/kg adalimumab i subkutan injektion (med en maximal dos på 40 mg) eller med 0,4 mg/kg adalimumab i subkutan injektion (med en maximal dos på 20 mg). Den första injektionen gavs vecka 0, och därefter gavs behandling varannan vecka, med start vecka 1. *Metotrexatgrupperna* behandlades med metotrexat i tablettform. Gruppen med vuxna fick inledningsvis dosen 7,5 mg per vecka, en dos som därefter ökades gradvis beroende på respons och tolerans, till maxdosen 25 mg per vecka. Maxdos kunde uppnås först efter 12 veckors behandling. Barngruppen fick 0,1 mg/kg per vecka (maximal dos 7,5 mg/vecka). Dosen ökades därefter gradvis till 0,4 mg/kg per vecka (maximal dos 25 mg/vecka). Behandlingseffekterna i vuxenpopulationen utvärderades efter 12 och 16 veckor och i barnpopulationen efter 16 veckor.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

Båda studierna har redovisat effekterna på psoriasisssymtom som procentuell förbättring på PASI på nivåerna PASI 75, PASI 90 och PASI 100 efter 16 veckor. Studien med vuxna deltagare redovisar också PASI 50, och rapporterar dessutom samtliga resultat även för vecka 12 [72]. Samtliga deltagare ingår i analyserna.

Resultaten från studien med vuxna deltagare visar att en högre andel i adalimumabgruppen uppnådde en kliniskt relevant förbättring än i metotrexatgruppen [72]. Efter 16 veckor hade 79,6 procent i adalimumabgruppen uppnått PASI 75 och 51,9 procent PASI 90, jämfört med 35,5 och 13,6 procent i metotrexatgruppen. Det är värt att notera att den relativa skillnaden i effekt mellan behandlingarna minskade mellan vecka 12 och 16 allteftersom ytterligare några deltagare i metotrexatgruppen uppnådde en kliniskt relevant förbättring (Tabell 7.5–7.6).

I studien med barn uppnådde 57,9 procent av de som behandlades med adalimumab i dosen 0,8 mg/kg och 43,6 procent av de som fick 0,4 mg/kg PASI 75 och 29,0 respektive 31,0 procent uppnådde dessutom PASI 90 [85]. I metotrexatgruppen uppnådde 32,4 procent PASI 75 och 22,0 procent PASI 90. Skillnaden mellan effekten av adalimumab och metotrexat är statistiskt säkerställd enbart för PASI 75, och för dosen 0,8 mg adalimumab per kg jämfört med metotrexat (Tabell 7.7–7.8).

Evidensgradering

Vår bedömning är att de redovisade resultaten inte räcker för att dra säkra slutsatser för om det finns någon skillnad i effekt, och i så fall hur stor den skillnaden är, mellan behandling med adalimumab eller med metotrexat. Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för brister i underlagets studiekvalitet eftersom resultaten har hämtats från endast två mindre studier, vars resultat

inte kan läggas ihop och för att antalet deltagare i studierna var lågt. Därutöver är studierna designade och sponsrade av företag med eget intresse för en av testsubstanserna: adalimumab.

Livskvalitet

Endast en av studierna, barnstudien, har jämfört effekterna av adalimumab och metotrexat på livskvalitet [85]. Livskvalitet har mätts som förändring på CDLQI efter 16 veckor. CDLQI motsvarar DLQI, men är anpassat för barn. (Totalt 112 deltagare ingick i något av resultaten).

Inget av resultaten visade någon skillnad mellan adalimumab och metotrexatgrupperna efter 16 veckors behandling. Deltagarna i adalimumabgrupperna (0,8 mg/kg och 0,4 mg/kg) minskade i genomsnitt sitt värde på CDLQI-skalan med -6,6 respektive -4,9 jämfört med -5,0 i metotrexatgruppen.

Evidensgradering

Vår bedömning är att de redovisade resultaten inte räcker för att dra säkra slutsatser för om det finns någon skillnad i effekt på livskvalitet, eller hur stor den skillnaden i effekten på livskvalitet i så fall är, mellan behandling med adalimumab eller med metotrexat. Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för brister i underlagets studiekvalitet eftersom resultaten har hämtats från endast en studie, med ett litet antal deltagare. Därutöver är studien sponsrad av ett företag med eget intresse för en av testsubstanserna: adalimumab.

Biverkningar

Uppgifterna är hämtade från de studier som ingår i underlaget och täcker som längst 16 veckors uppföljning [72] för den vuxna studiepopulationen, och 26 veckors uppföljning för barnpopulationen [85]. För en mer omfattande beskrivning av läkemedelsrelaterade problem i samband med adalimumab-behandling, se ansnittet för adalimumab jämfört med placebo i detta kapitel.

Andelen deltagare som rapporterade någon form av behandlingsrelaterad händelse varierade mellan 68 och 77 procent i adalimumabgrupperna och mellan 76 och 82 procent i metotrexatgrupperna. Förekomsten av allvarliga händelser var likvärdig mellan jämförelsegrupperna (2–3 % i adalimumab och 1–5 % i metotrexatgruppen), förutom hos barn som fått 0,4 mg/kg adalimumab, där förekomsten låg på 13 procent. Studien med vuxna rapporterade hur stor andel av deltagarna som avbröt till följd av en behandlingsrelaterad händelse och som var 0,9 procent i adalimumabgruppen jämfört med 5,5 procent i metotrexatgruppen [72].

Andra specifika behandlingsrelaterade händelser fördelade sig ganska jämnt mellan behandlingsgrupperna: andelen som rapporterade någon infektion varierade mellan 45 och 56 procent i adalimumabgruppen och 42 till 57 procent i metotrexatgruppen. Allvarliga infektioner förekom inte i någon av grupperna. Inflammation i näsa och svalg, reaktion vid injektionsplatsen, rinit, huvudvärk, klåda, ledvärk och illamående förekom i båda grupper.

Kommentar

Resultaten indikerar en bättre effekt för adalimumab jämfört med metotrexat på psoriasissymtom, men underlaget som består av bara två studier med få deltagare räcker inte för att dra säkra slutsatser om effekten. Livskvaliten förbättrades i båda jämförelsegrupperna i den studie av barn som undersökte det utfallet, men det går inte att utifrån översiktens resultat avgöra om effekten skiljer sig mellan behandlingarna.

Det är värt att notera att de behandlingsdoser som användes i barnstudien skiljer sig något från klinisk praxis. I kliniken brukar enbart barn under 30 kg behandlas i dosen 0,4 mg/kg medan barn över den vikten får 0,8 mg/kg. I studien gavs doserna oberoende av vikt, och snittvikten i båda behandlingsgrupper var cirka 50 kg. Effekten av behandlingen i den lägre dosgruppen kan därför vara utspädd och svagare än vad den hade varit om barnen behandlats efter vikt.

Resultattabeller

Tabell 7.4
Övergripande sammanställning av resultat för effekten av behandling med adalimumab varannan vecka jämfört med metotrexat efter 12–16 veckor.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	332 (2)	Adalimumab har bättre effekt än metotrexat	Otillräcklig ⊕○○○ –3 studiekvalitet och precision. Få deltagare	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser om skillnader i effekt mellan behandlingarna
Livskvalitet	112 (1)	Ingen påvisbar skillnad mellan grupperna	Otillräcklig ⊕○○○ –3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser om skillnader i effekt mellan behandlingarna

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	218 (1)	Adalimumab: 90,7 % Metotrexat: 54,4 %	Skillnad: 36,2 procent-enheter	RR 1,66 (1,39 till 1,99)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 75	218 (1)	Adalimumab: 76,8 % Metotrexat: 24,5 %	Skillnad: 52,4 procent-enheter	RR 3,14 (2,23 till 4,43)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	218 (1)	Adalimumab: 48,1 % Metotrexat: 9,1 %	Skillnad: 39,0 procent-enheter	RR 5,29 (2,84 till 9,85)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 100	218 (1)	Adalimumab: 11,1 % Metotrexat: 0,9 %	Skillnad: 10,2 procent-enheter	RR 12,33 (1,62 till 94,13)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser

KI = Konfidensintervall; PASI = Psoriasis Area Severity Index; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Risk ratio

Tabell 7.5
Effekten av behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka efter initial bolusdos (80 mg) jämfört med metotrexat efter 12 veckor.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	218 (1)	Adalimumab: 88,0 % Metotrexat: 61,8 %	Skillnad: 26,2 procent-enheter	RR 1,42 (1,21 till 1,68)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 75	218 (1)	Adalimumab: 79,6 % Metotrexat: 35,5 %	Skillnad: 44,1 procent-enheter	RR 2,24 (1,71 till 2,94)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	218 (1)	Adalimumab: 51,9 % Metotrexat: 13,6 %	Skillnad: 38,3 procent-enheter	RR 3,82 (2,30 till 6,32)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.6
Effekten av behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka efter initial bolusdos (80 mg) jämfört med metotrexat efter 16 veckor.

Tabell 7.6
fortsättning

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 100	218 (1)	Adalimumab: 16,7 % Metotrexat: 7,3 %	Skillnad: 9,4 procent-enheter	RR 2,29 (1,04 till 5,03)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser

KI = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio

Tabell 7.7
Effekten av behandling med 0,8 mg/kg adalimumab i subkutan injektion (med en maximal dos på 40 mg) jämfört med metotrexat efter 16 veckor.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 75	75 (1)	Adalimumab: 57,9 % Metotrexat: 32,4 %	Skillnad: 25,5 procent-enheter	RR 1,79 (1,04 till 3,06)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	75 (1)	Adalimumab: 29,0 % Metotrexat: 22,0 %	Skillnad: 7 procent-enheter	RR 1,34 (0,61 till 2,95)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 100	75 (1)	Adalimumab: 18,0 % Metotrexat: 3,0 %	Skillnad: 15 procent-enheter	RR 6,82 (0,88 till 52,72)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
CDLQI	74 (1)	Adalimumab: -6,6 Metotrexat: -5,0	Skillnad: -1,60 (-4,64 till 1,44)	SMD -0,24 (-0,70 till 0,22)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser

CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 75	76 (1)	Adalimumab: 43,6 % Metotrexat: 32,4 %	Skillnad: 11,2 procent-enheter	RR 1,34 (0,75 till 2,42)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	76 (1)	Adalimumab: 31,0 % Metotrexat: 22,0 %	Skillnad: 9 procent-enheter	RR 1,42 (0,66 till 3,08)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 100	76 (1)	Adalimumab: 10,0 % Metotrexat: 3,0 %	Skillnad: 7 procent-enheter	RR 3,79 (0,44 till 32,40)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
CDLQI	74 (1)	Adalimumab: -4,9 Metotrexat: -5,0	Skillnad: 0,10 (-2,94 till 3,14)	SMD 0,01 (-0,44 till 0,47)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser

CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad

Tabell 7.8
Effekten av behandling med 0,4 mg/kg adalimumab i subkutan injektion (med en maximal dos på 20 mg) jämfört med metotrexat efter 16 veckor.

Etanercept jämfört med placebo

Beskrivning av ingående studier

Fjorton randomiserade och kontrollerade multicenterstudier med totalt 5 424 deltagare ingår i översikten, varav 211 deltagare utgjordes av barn i åldern 4 till 17 år. Studierna utfördes i Europa [86–89], Nordamerika [87–96], Sydamerika, Australien och Ryssland [88] eller vid center spridda över världen [57,97–99]. De är publicerade mellan åren 2003 och 2017. I genomsnitt hade cirka 87 procent av deltagarna en ljus hudtyp (caucasian) och 35 procent var kvinnor. En studie, som inkluderade en blandad population vid försökscentra spridda över flera världsdelar skiljde ut sig genom att ha både den lägsta andelen med ljus hudtyp (66,9 %) och den lägsta andelen kvinnor (27,3 %) [98]. Två av studierna har publicerats i samma artikel [88]. En annan studie har redovisats i två separata artiklar [87,89]. Det senare gäller även studien på barn, som finns redovisad i två publikationer [90,91].

För inklusion krävdes måttlig till svår psoriasis definierat som påverkan på minst 10 procent av kroppsytan [57,93,99], i kombination med PASI ≥10 [86,88,90–92,94,97,98]. I några studier krävdes dessutom ≥3 på bedömnings-skalan PGA och PASI ≥12 [57,87–91,94–99]. Samtliga studier ställde krav på att deltagarna var behandlingsnaiva för TNF-alfahämmare och för etanercept. Två krävde behandlingsnaivitet för IL-12/23-hämmare [95,96]. Flertalet studier

inkluderade enbart patienter som annars hade varit kandidater för annan systemisk behandling eller för ljusbehandling [57,87,89–94,99]. Två studier inkluderade enbart patienter som tidigare inte svarat på eller tolererat annan systemisk behandling eller ljusbehandling [86,97].

I vuxna patientpopulationer behandlades *interventionsgrupperna* med subkutan injektion med 50 mg etanercept per vecka fördelat på ett eller två behandlingstillfällen (Tabell 7.10 och 7.11), eller med 100 mg etanercept per vecka fördelat på ett eller två behandlingstillfällen (Tabell 7.12). I studien med barn och ungdomar var behandlingsdosen 0,8 mg per kilogram kroppsvikt och vecka. Maxdosen fick dock inte överstiga 50 mg per vecka (Tabell 7.14). *Jämförelsegrupperna* behandlades med placebo. I samtliga studier var uppföljningslängden 12 veckor, undantaget två studier med 16 [57], respektive 24 veckors uppföljningslängd [94].

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

Samtliga fjorton studier har redovisat effekten på psoriasisssymtom genom att ange procentuell förbättring på PASI. Fyra studier med totalt 976 deltagare har följt upp PASI efter behandling med etanercept i dosen 50 mg per vecka i 12 veckor [86,87,93,94]. En av dem redovisar resultat även efter 24 veckor [93].

Tio RCT-studier med totalt 4 431 deltagare har följt upp PASI efter behandling med etanercept i dosen 100 mg per vecka i 12 veckor [87,88,92,94–99]. En studie med totalt 167 deltagare har följt upp behandling med etanercept i dosen 100 mg per vecka efter 16 veckor [57]. Samtliga studier har redovisat förbättring på nivåerna PASI 75 och PASI 90. Hälften har redovisat PASI 50 [86,87,92–94,97] och sex stycken har undersökt förbättring på nivån PASI 100 [88,95,96,98,99].

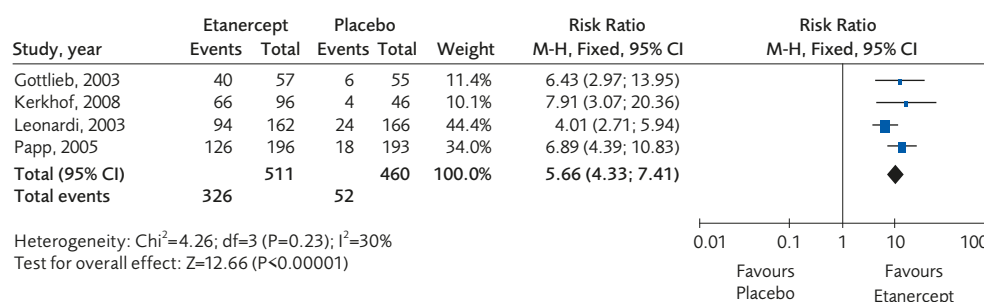
Sammantaget visar resultaten att etanercept haft god effekt på psoriasisssymtom vid måttlig till svår psoriasis efter behandling med antingen 50 eller 100 mg per vecka. Till exempel hade 34 procent av deltagarna i de grupper som behandlats med 50 mg etanercept per vecka, och 49 procent av de som fått 100 mg per vecka, uppnått PASI 75 efter 12 veckor, jämfört med 3,0 och 4,5 procent i placebogrupperna. Likaså hade 12 procent av de som behandlats med 50 mg etanercept per vecka, och 22 procent av de som fått 100 mg per vecka, uppnått PASI 90 efter 12 veckor, jämfört med 0,7 och 1,4 procent i placebogrupperna. Resultaten är statistiskt säkerställda (för en mer detaljerad resultatredovisning och inferentiell statistik, se Figur 7.9–7.15 och Tabell 7.9–7.14).

Evidensgradering

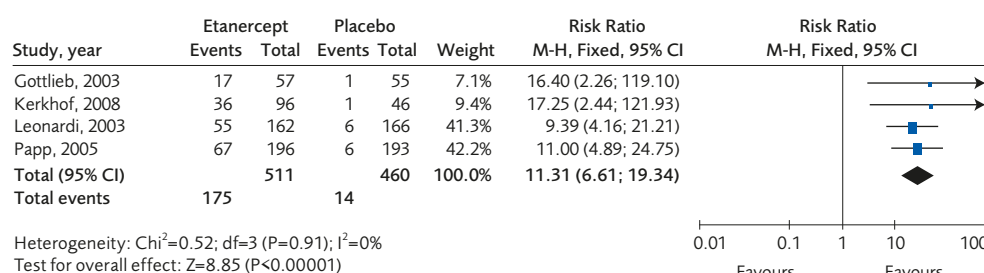
Vi har bedömt tillförlitligheten av det samlade vetenskapliga underlaget för effekten av etanercept på psoriasisssymtom som starkt. Vid evidensgraderingen av de enskilda resultaten har vi däremot gjort ett avdrag för framför allt företagsfinansiering, eftersom studierna i underlagen har designats och finansierats av

företag med ett eget intresse investerat i etanercept (brister i underlagets studie-kvalitet). Trots avdraget bedömdes det vetenskapliga underlaget som måttligt starkt för alla effektmått som undersökts i mer än en studie.

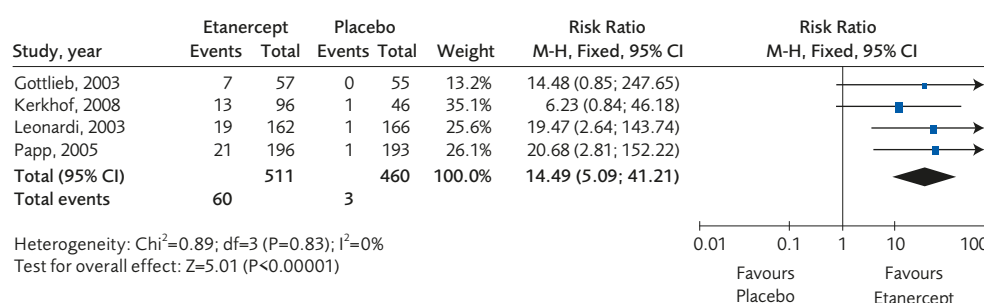
Effektmåtten som visar effekter efter 16 och 24 veckors behandling [57,93], och effekter vid behandling av barn [91] räcker däremot inte för att dra säkra slutsatser. Det beror på att underlagen består av enstaka studier med få deltagare och betyder att vi utifrån framtagna data inte kan bedöma om behandlingsresultatet skiljer sig åt mellan etanercept och placebo.



Figur 7.9
 Andelen deltagare som uppnådde PASI 50 efter 12 veckors behandling med etanercept (50 mg/vecka).

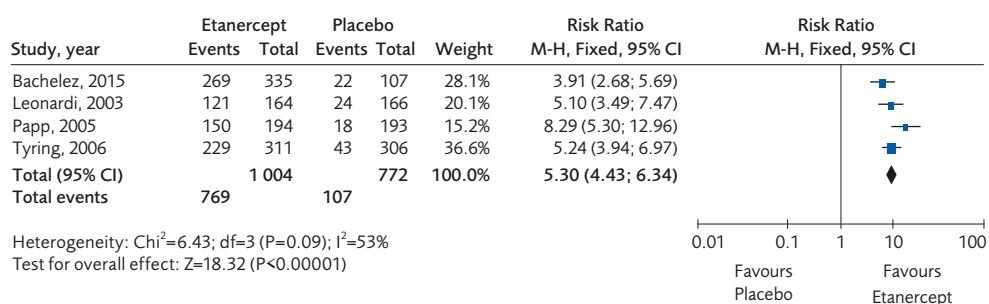


Figur 7.10
 Andelen deltagare som uppnådde PASI 75 efter 12 veckors behandling med etanercept (50 mg/vecka).

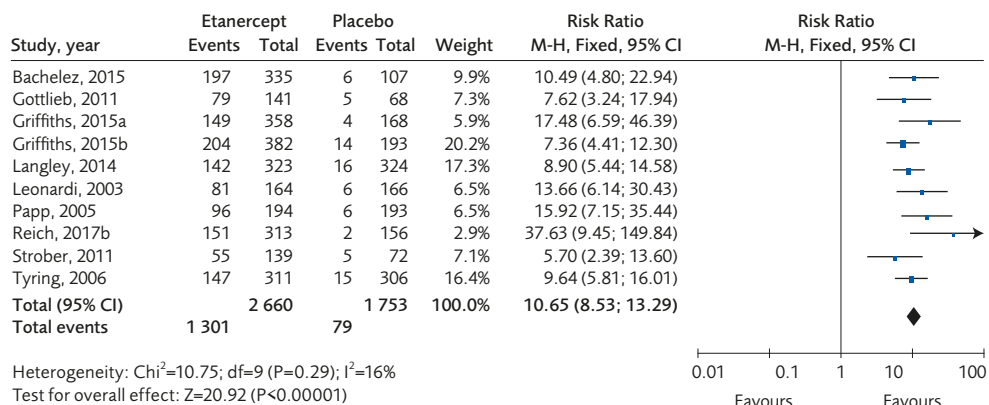


Figur 7.11
 Andelen deltagare som uppnådde PASI 90 efter 12 veckors behandling med etanercept (50 mg/vecka).

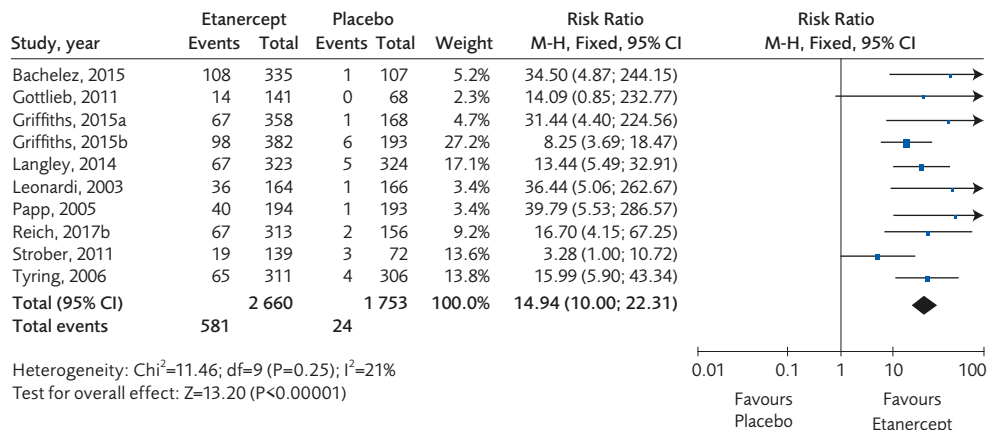
Figur 7.12
Andelen deltagare som uppnådde PASI 50 efter 12 veckors behandling med etanercept (100 mg/vecka).



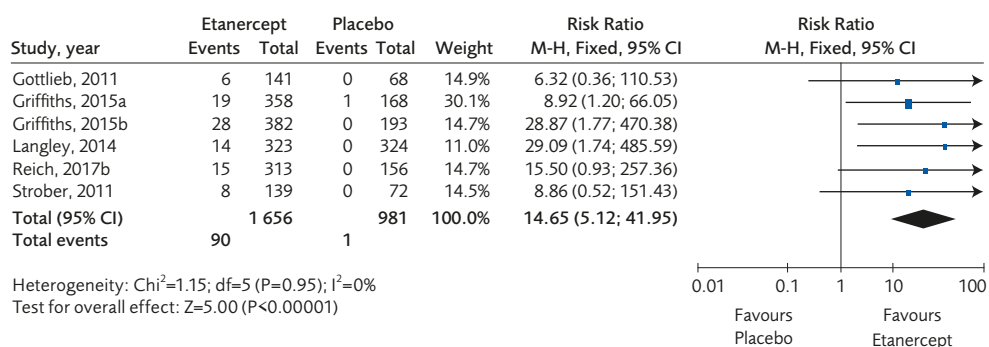
Figur 7.13
Andelen deltagare som uppnådde PASI 75 efter 12 veckors behandling med etanercept (100 mg/vecka).



Figur 7.14
Andelen deltagare som uppnådde PASI 90 efter 12 veckors behandling med etanercept (100 mg/vecka).



Figur 7.15
Andelen deltagare som uppnådde PASI 100 efter 12 veckors behandling med etanercept (100 mg/vecka).



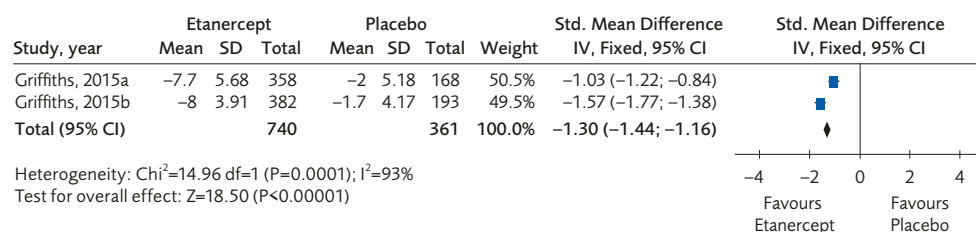
Livskvalitet

Samtliga 14 studier, med totalt 5 424 deltagare, varav 211 barn, har undersökt effekten av etanerceptbehandling på livskvalitet. Livskvalitet har mätts som genomsnittlig [57,86,88,98], eller procentuell förändring [92–94] på DLQI-skalan, efter behandling med etanercept 50 mg [86,93,94] eller 100 mg per vecka [57,88,92,94,98]. Alternativt har livskvalitet mätts som andelen deltagare som efter behandling har minskat minst fem skalsteg på DLQI-skalan [89,97], skattat 0 [95,96], eller skattat 0 eller 1 [57,99] på DLQI-skalan, efter behandling med etanercept 50 mg per vecka [89] och 100 mg per vecka [57,89,-95–97,99]. I studien av barn mättes livskvalitet som genomsnittlig förändring på CDLQI [90].

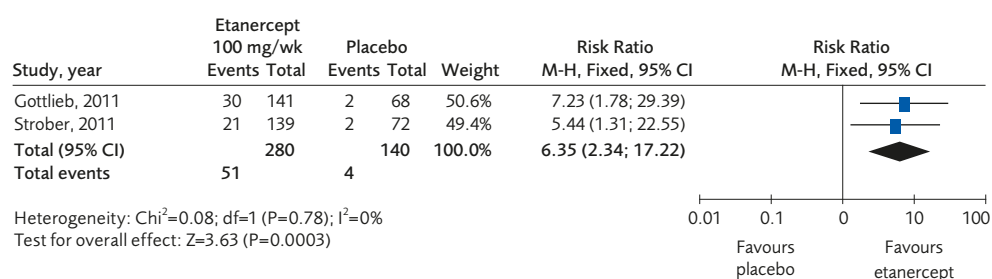
Samtliga resultat visar entydigt en större förbättring av sin livskvalitet efter behandling med etanercept än efter behandling med placebo. Till exempel hade deltagarna minskat sitt värde på DLQI-skalan med –7,93 skalsteg efter tolv veckors behandling med 100 mg etanercept per vecka, jämfört med –1,84 i placebogrupperna [88] (för mer detaljerad information och för övriga utfallsmått, se Figur 7.16–7.18 och Tabell 7.9–7.14).

Evidensgradering

Vid evidensgraderingen har vi bedömt tillförlitligheten av det samlade underlaget för effekten på livskvalitet som starkt. Bedömningen för de enskilda resultaten varierar mellan otillräckligt och måttligt starkt. Avdragen har främst gjorts på grund av att studierna i underlagen för enskilda effektmått har varit små och på grund av brister i studiekvalitet.

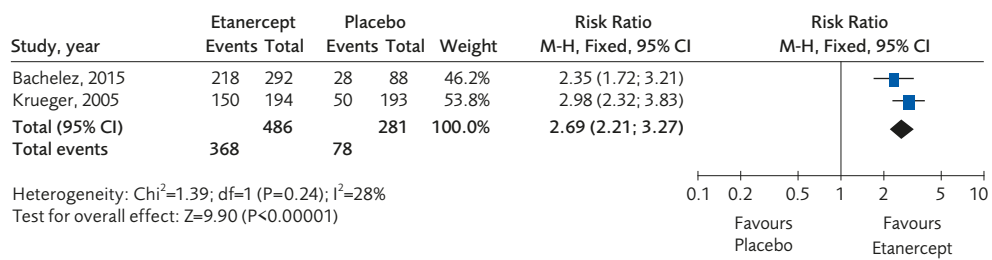


Figur 7.16
Genomsnittlig förändring på DLQI efter 12 veckors behandling med etanercept (100 mg/vecka)



Figur 7.17
Andelen deltagare som förbättrades med >5 skalsteg på DLQI efter 12 veckors behandling med etanercept (100 mg/vecka).

Figur 7.18
Andelen deltagare som skattade noll på DLQI efter 12 veckors behandling med etanercept (100 mg/vecka).



Biverkningar

Uppgifterna om behandlingsrelaterade händelser är hämtade från de studier som ingår i översikten och täcker för flertalet studier 12 veckors uppföljning. I tre studier har man följt deltagarna längre, i 16 [57], 24 [93], respektive 48 veckor [91]. Utöver det har vi för sex av de RCT-studier som ingår i översikten [87,89–92,94] identifierat open-label extensionstudier (OLE) som följt kontinuerlig behandling med etanercept under två till fem års tid [100–102]. Från de studierna har vi hämtat information om läkemedelsrelaterade problem efter en längre tids behandling.

Nedan har vi valt att rapportera de vanligast förekommande behandlingsrelaterade händelserna (i flertalet studier definierat som förekomst hos minst 5 procent av deltagarna i någon av jämförelsegrupperna) med fokus på händelser som rapporterats i fler än en studie och med högre frekvens i interventionsgrupperna jämfört med placebo (för mer detaljerad information, se Bilaga 1 på www.sbu.se/278).

Biverkningar på kort sikt

Mellan 0,7 och 2,8 procent av de patienter som behandlades med etanercept drabbades av en allvarlig behandlingsrelaterad händelse under studieperioden. Motsvarande andelar i kontrollgrupperna var 1,0 till 6,5 procent i de studier som rapporterade uppgiften [57,86,88,92,95–99]. Andelen studieavbrott till följd av biverkningar var från 1 till 3,5 procent i interventionsgrupperna, och från 0 till 10,9 procent i kontrollgrupperna [57,86,87,92,93,95–99].

Insticksstället för den subkutana injektionen

Av de patienter som behandlades med etanercept 50 mg per vecka fick 13–17 procent en reaktion vid insticksstället för den subkutana injektionen [86,87, 93,94]. För dosen 100 mg per vecka var andelen 9,0–18 procent [87,88, 92–94,99] medan motsvarande andelar i kontrollgrupperna var 0,7–12 procent [86–88,92–94,99]. Hos 2–12 procent i etanerceptgrupperna uppstod hudrodnader eller blåmärken jämfört med 1,2–11 procent i kontrollgrupperna.

Infektioner

Fler patienter i etanerceptgrupperna rapporterade influensaliknande symtom jämfört med de i kontrollgrupperna (5–10,2 respektive 0–2 %) [86,87]. Men resultaten bygger på rapporter från enbart två studier. I övrigt angav mellan 15,4 och 28,1 procent i etanerceptgrupperna någon infektion jämfört med 13,9 till 23,2 procent i kontrollgrupperna [88,92,95,96]. Även förekomsten av specifika infektioner som övre luftvägsinfektioner var ungefär densamma i båda jämförelsegrupperna [86–88,93,94].

Andra behandlingsrelaterade händelser

Huvudvärk förekom hos 12–16 procent av de patienter som behandlades med 50 mg etanercept per vecka [86,87,93,94] och hos 2,9–11 procent hos de som behandlades med 100 mg per vecka [57,87,88,94]. Motsvarande siffor för placebobehandlade patienter var 2,2–13 procent. Något fler patienter i etanerceptgrupperna rapporterade trötthet (2–5,2 % jämfört med 0–3 % i kontrollgrupperna) [86,94]. Förekomsten av ledsmärta var ungefär densamma i båda jämförelsegrupperna i de studier som rapporterade uppgiften [88].

Barn

Den studie som undersökte etanerceptbehandling av barn och unga följde biverkningar och risker i 48 veckor. Den totala andelen behandlingsrelaterade händelser var lägre i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen [91]. Dock avbröt fler deltagare i interventionsgruppen studien på grund av biverkningar och förekomsten av infektioner och hudreaktioner vid insticksstället för den subkutana injektionen var högre [91].

Läkemedelsrelaterade händelser på lång sikt (två till fem år)

Tre open-label extensionstudier (OLE) [100–102] följer upp sex av de RCT-studier som ingår i översikten [87,89–92,94]. Två av dem har följt vuxna populationer [100,101] under 2 respektive 2,5 år. Den sista OLE-studien har följt barnpopulationen [102] i 5 år, eller till deltagarna fyllt 18 år. Samtliga studier rapporterar biverkningar som antal händelser per 100 patientår.

Det totala antalet rapporterade infektioner under behandling var 103,9 respektive 95,2 per 100 patientår i den vuxna populationen. Vidare rapporterades 1,2 respektive 1,6 allvarliga infektioner, samt 7,7 respektive 5,6 allvarliga övriga biverkningar. Reaktionen vid insticksstället för den subkutana injektionen förekom 12,2 respektive 4,8 gånger per 100 patientår. Exempel på andra rapporterade behandlingsrelaterade händelser var hjärtinfarkt, huvudvärk, ryggsmärtor, infektioner i de övre luftvägarna och lunginflammation. En studie rapporterade att 5,2 procent av deltagarna hoppade av studien under uppföljningstiden på grund av biverkningar [100].

I barnpopulationen var bortfallet under uppföljningstiden 61,5 procent, men bara i 2,7 procent av fallen angavs biverkningar som skäl till avhoppet. Den vanligaste läkemedelsrelaterade händelsen var övre luftvägsinfektion med 23,2 händelser per 100 patientår. Andra vanliga händelser var inflammationer i näsa och svalg, halsfluss och bihåleinflammation med respektive 15, 5,8 och 5 händelser per 100 patientår.

Sammanfattning biverkningar

Vuxna deltagare som behandlats med etanercept har rapporterat influensalikande symtom och reaktioner vid insticksstället oftare än vad placebobehandlade patienter gjort. Däremot har avhopp från studierna till följd av biverkningar varit vanligare bland de placebobehandlade patienterna. I övrigt är skillnaderna mellan behandlingsgrupperna små. Vid långtidsuppföljningen har framför allt reaktioner vid insticksstället som kvarstått över tid.

Barn som behandlats med etanercept har rapporterat fler infektioner än de som fått placebo. Barn som fått etanercept har också avbrutit sitt deltagande oftare än de som fått placebo. Det totala antalet behandlingsrelaterade händelser var däremot större i gruppen med placebobehandling. Vid långtidsuppföljning var infektioner i de övre luftvägarna den vanligast förekommande kvarstående biverkningen.

Kommentar

Resultaten visar att etanercept har god effekt på psoriasis och att en hög andel patienter som behandlas med etanercept uppnår en klinisk viktig förbättring. Även livskvaliteten förbättras på ett för patienten betydelsefullt sätt. Biverkningar som kan förekomma vid behandling är bland annat reaktioner vid insticksstället, influensaliknande symtom och infektioner i de övre luftvägarna.

Resultattabeller

Tabell 7.9
Övergripande sammanställning av resultat för effekten av etanercept 50 eller 100 mg per vecka jämfört med placebo efter 12 till 24 veckors behandling.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka	Kommentar
Psoriasis-symtom	5 424 (14)	Etanercept har bättre effekt än placebo	Stark ⊕⊕⊕⊕	Samtliga effektmått visar entydigt bättre effekt på psoriasissymtom
Livskvalitet	5 424 (14)	Etanercept har bättre effekt än placebo	Stark ⊕⊕⊕⊕	Samtliga effektmått visar entydigt bättre effekt på psoriasissymtom

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	976 (4)	Etanercept: 63,8 % Placebo: 11,3 %	Skillnad: 52,5 procentenheter	RR 5,66 (4,33 till 7,41)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 50 med etanercept
PASI 75	976 (4)	Etanercept: 34,2 % Placebo: 3,0 %	Skillnad: 31,2 procentenheter	RR 11,31 (6,61 till 19,34)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 75 med etanercept
PASI 90	976 (4)	Etanercept: 11,8 % Placebo: 0,7 %	Skillnad: 11,1 procentenheter	RR 14,49 (5,09 till 41,21)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet och precision	Fler når PASI 90 med etanercept
DLQI	142 (1)	Etanercept: -7,4 Placebo: -1,2	Skillnad: -6,2		Otillräcklig ⊕⊕⊕○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
DLQI (procentuell förändring)	335 (1)	Etanercept: 50,8 % Placebo: 10,9 %	Skillnad: 39,9 procentenheter (27,9 till 51,9)		Otillräcklig ⊕⊕⊕○ 1 studie med kvalitetsbrister	Underlaget räcker inte för slutsatser
DLQI (≥5 skalstegs minskning)	387 (1)	Etanercept: 72,2 % Placebo: 25,9 %	Skillnad: 46,3 %	RR 2,79 (2,16 till 3,59)	Otillräcklig ⊕⊕⊕○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser

Tabell 7.10
Effekten av behandling med etanercept 50 mg per vecka jämfört med placebo efter 12 veckors behandling.

DLQI = Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio

Tabell 7.11
Effekten av behandling med etanercept 50 mg per vecka jämfört med placebo efter 24 veckors behandling.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka	Kommentar
PASI 50	112 (1)	Etanercept: 77,2 % Placebo: 12,7 %	Skillnad: 64,5 procentenheter	RR 6,07 (2,99 till 12,29)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 75	112 (1)	Etanercept: 56,2 % Placebo: 5,5 %	Skillnad: 50,7 procentenheter	RR 10,29 (3,34 till 31,67)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	112 (1)	Etanercept: 21,1 % Placebo: 0,0 %	Skillnad: 21,1 procentenheter	RR 24,14 (1,46 till 398,03)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
DLQI (procentuell förändring)	112 (1)	Etanercept: 64 % Placebo: 7 %	Skillnad: 57 procentenheter (38,5 till 75,5)		Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser

DLQI = Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio

Tabell 7.12
Effekten av behandling med etanercept 100 mg per vecka jämfört med placebo efter 12 veckors behandling.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	1 789 (4)	Etanercept: 76,6 % Placebo: 13,9 %	Skillnad: 62,7 procentenheter	RR 5,30 (4,43 till 6,34)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 50 med etanercept
PASI 75	4 413 (10)	Etanercept: 48,9 % Placebo: 4,5 %	Skillnad: 44,4 procentenheter	RR 10,65 (8,53 till 13,29)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 75 med etanercept
PASI 90	4 413 (10)	Etanercept: 21,8 % Placebo: 1,4 %	Skillnad: 20,4 procentenheter	RR 14,94 (10,00 till 22,31)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI ≥90 med etanercept
PASI 100	2 637 (6)	Etanercept: 5,4 % Placebo: 0,1 %	Skillnad: 5,3 procentenheter	RR 14,65 (5,12 till 41,95)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 100 med etanercept
DLQI	1 101 (2)	Etanercept: -7,85 Placebo: -1,84	Skillnad: -6,09 (-6,67 till -5,52)	SMD -1,30 (-1,44 till -1,16)	Måttlig ⊕⊕⊕○	Större förbättring med etanercept

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.12
fortsättning

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
DLQI*	652 (1)	Etanercept: -7,9 Placebo: -1,9	Skillnad: -6,0		Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med kvalitetsbrister	Underlaget räcker inte för slutsatser
DLQI (procentuell förändring)	337 (1)	Etanercept: 61,0 % Placebo: 10,9 %	Skillnad: 50,1 procentenheter (37,5 till 62,7)		Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med kvalitetsbrister	Underlaget räcker inte för slutsatser
DLQI (procentuell förändring)*	620 (1)	Etanercept: 69,1 % Placebo: 22,1 %	Skillnad: 47 procentenheter (40 till 54)		Begränsat ⊕⊕○○ -1 överförbarhet -1 precision	Större förbättring med etanercept
DLQI (0 på skalan)	420 (2)	Etanercept: 18,3 % Placebo: 2,9 %	Skillnad: 15,4 procentenheter	RR 6,35 (2,34 till 17,22)	Begränsat ⊕⊕○○ -2 studie-kvalitet	Större förbättring med etanercept
≥5 skalegs minskning DLQI	833 (2)	Etanercept: 75,5 % Placebo: 27,8 %	Skillnad: 48,0 procentenheter	RR 2,69 (2,21 till 3,27)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Större förbättring med etanercept
DLQI (0 eller 1 på skalan)	450 (1)	Etanercept: 36 % Placebo: 8,0 %	Skillnad: 28,0 procentenheter	RR 4,50 (2,56 till 7,90)	Begränsat ⊕⊕○○ -2 studie-kvalitet	Större förbättring med etanercept

DLQI = Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad

* Spridningsmått för beräkning av inferentiell statistik saknas

Tabell 7.13
Effekten av behandling med etanercept 100 mg per vecka jämfört med placebo efter 16 veckors behandling.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 75	167 (1)	Etanercept: 48,2 % Placebo: 11,9 %	Skillnad: 36,3 procent-enheter	RR 4,05 (2,17 till 7,55)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med kvalitetsbrister	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	167 (1)	Etanercept: 20,5 % Placebo: 3,6 %	Skillnad: 16,9 procent-enheter	RR 5,73 (1,75 till 18,84)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med kvalitetsbrister	Underlaget räcker inte för slutsatser
DLQI	167 (1)	Etanercept: -7,8 Placebo: -3,8	Skillnad: -4,00 (-5,84 till -2,16)	SMD -0,66 (-0,97 till -0,35)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med kvalitetsbrister	Underlaget räcker inte för slutsatser
DLQI (0 eller 1 på skalan)	167 (1)	Etanercept: 32,5 % Placebo: 15,5 %	Skillnad: 17,0 procent-enheter	RR 2,10 (1,17 till 3,78)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med kvalitetsbrister	Underlaget räcker inte för slutsatser

DLQI = Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdesskillnad

Tabell 7.14
Effekten av behandling med etanercept 0,8 mg per kg och vecka (max 50 mg) jämfört med placebo, efter 12 veckors behandling (vid behandling av barn i åldrarna 4–17 år).

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat (95 % KI)	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	211 (1)	Etanercept: 74,6 % Placebo: 22,9 %	Skillnad: 51,7 procent-enheter	RR 3,26 (2,26 till 4,71)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 75	211 (1)	Etanercept: 56,6 % Placebo: 11,4 %	Skillnad: 45,2 procent-enheter	RR 4,95 (2,83 till 8,65)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	211 (1)	Etanercept: 27,4 % Placebo: 6,7 %	Skillnad: 20,7 procent-enheter	RR 5,27 (2,19 till 12,68)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
CDLQI	211 (1)	Etanercept: -5,4 Placebo: -3,1	Skillnad: -2,3 (-3,7 till -0,86)	SMD -0,43 (-0,70 till -0,15)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser

CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdesskillnad

Infliximab jämfört med placebo

Beskrivning av ingående studier

Fyra randomiserade och kontrollerade studier publicerade i fem artiklar med totalt 1 179 deltagare kunde inkluderas i översikten. Studierna är publicerade mellan år 2004 och 2012, flertalet under åren 2004 och 2005 [103–105], en studie år 2007 [106] och en år 2012 [107]. De har utförts främst i Nordamerika och Europa, undantaget är en mindre studie från Kina som omfattar 138 deltagare [107].

Studiedeltagarna har bestått av vuxna personer som vid baslinjen hade måttlig till svår psoriasis sedan minst sex månader tillbaka. För inklusion krävdes minst PASI 12 och involvering av minst 10 procent av hudytan. Deltagarna skulle även vara kandidater för systemisk behandling, eller redan ha genomgått det eller ljusterapi. I en studie angavs att 91 till 93 procent av deltagarna hade en ljus hudtyp (caucasian) [106]. Övriga studier har inte redogjort för deltagarnas hudtyp, men i studien från Kina har deltagarna troligen haft asiatisk bakgrund [107]. Enbart två studier har angivit deltagarnas snittvikt som var cirka 95 kg i den ena [106] och 68 kg i den andra [107]. Den lägre snittvikten är hämtad från den kinesiska studien. Andelen kvinnor varierar från 22 till 39 procent i de olika studierna.

Interventionsgrupperna har, efter en inledande vecka med successiv doshöjning, behandlats med 5 mg infliximab per kg i intravenös infusion vecka 0, 2 och 6 [104,106,107] varefter behandlingseffekten utvärderades vecka 10. Kontrollgrupperna har behandlats med placebo. I en av studierna har man följt deltagarna längre, i 24 veckor, och då fortsatt behandlingen en gång var åttonde vecka [105]. Läkemedelsrelaterade problem har i en studie följts ytterligare något längre, i 30 veckor [104].

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

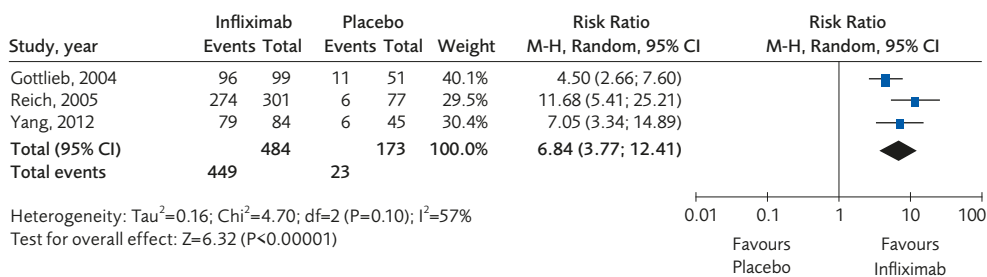
Samtliga studier har redovisat effekten på psoriasisssymtom genom att ange procentuell förbättring på PASI. Samtliga studier redovisade resultat för PASI 75 och PASI 90 (n=1 179) [104–107] och tre av dem dessutom för PASI 50 (n=657) [104,105,107], efter 10 veckors behandling. En studie redovisade också resultat efter 24 veckor (PASI 50, PASI 75 och PASI 90, n=353) [105].

Sammantaget visar resultaten att infliximab har effekt på psoriasisssymtom vid måttlig till svår psoriasis (Figur 7.19–7.21 och Tabell 7.15–7.17). Till exempel uppnådde 74,9 procent av de infliximabbehandlade deltagarna PASI 75 efter tio veckors behandling jämfört med 2,6 procent av deltagarna i placebogrupperna, och 52,5 procent uppnådde PASI 90 jämfört med 0,8 procent i placebogrupperna. Efter 24 veckor hade ytterligare något fler i behandlingsgruppen uppnått en kliniskt relevant förbättring. Samtliga resultat var statistiskt signifikanta för en skillnad i effekt mellan infliximab och placebogrupperna (Tabell 7.16–7.17).

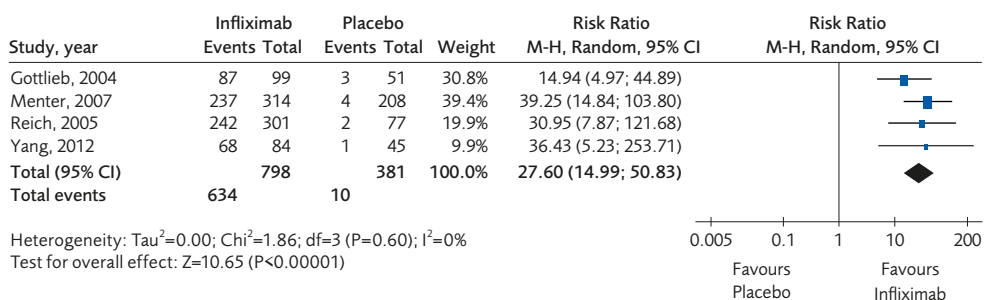
Evidensgradering

Sammantaget har vi värderat tillförlitligheten av evidensen för att infliximab har effekt på psoriasisymtom som stark. Vid evidensgraderingen av enskilda resultat, gjorde vi däremot för samtliga utfall, minst ett avdrag. Det beror dels på underlagens studiekvalitet (samtliga studier har designats och finansierats av läkemedelsföretag med kommersiellt intresse för infliximab) dels på resultatens överförbarhet (en studie har utförts i en asiatisk population med annan hudtyp). För enskilda resultat efter 24 veckors behandling har vi gjort ytterligare ett avdrag eftersom det underlaget bestod av enbart en studie, och resultatens överförbarhet till andra möjliga studier inte kunde bedömas. Det betyder att vi har värderat tillförlitligheten av de enskilda resultaten från begränsad till måttlig evidens (Tabell 7.19–7.21).

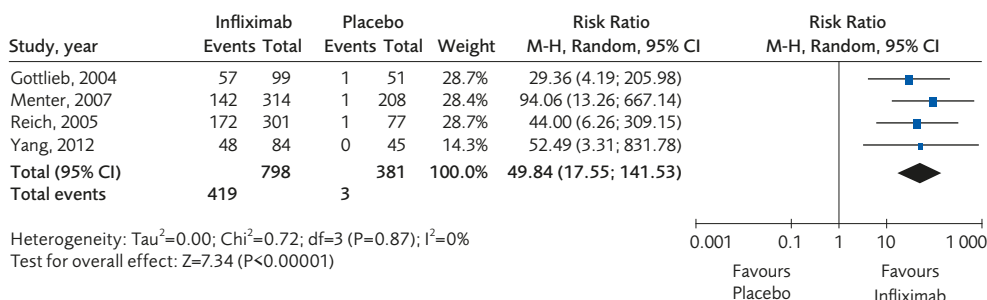
Figur 7.19
Andel patienter som uppnådde PASI 50 efter 10 veckor.



Figur 7.20
Andel patienter som uppnådde PASI 75 efter 10 veckor.



Figur 7.21
Andel patienter som uppnådde PASI 90 efter 10 veckor.



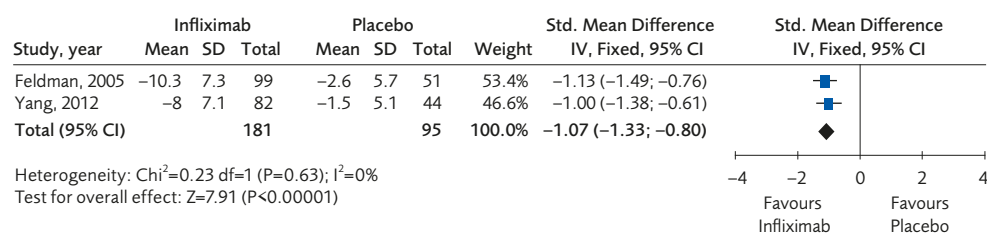
Livskvalitet

Tre studier med sammanlagt 798 deltagare har redovisat effekten på livskvalitet [103,106,107]. Samtliga studier redovisade den genomsnittliga förändringen på DLQI efter 10 veckors behandling, två av dem i form av medelvärde [103,107] och en i form av medianvärdet [106].

Resultaten från de studier som redovisat medelvärdeskillnaden har vi vägt samman medan resultaten från den tredje studien redovisas separat. Samtliga resultat visar en kliniskt viktig och statistiskt signifikant förbättring efter 10 veckors infliximabbehandling med en absolut minskning på DLQI med $-9,26$ skalsteg (jämfört med $-2,09$ för placebo), respektive $-9,0$ (jämfört med 0 för placebo). För en mer detaljerad resultatbeskrivning, se Figur 7.22 och Tabell 7.19–7.21.

Evidensgradering

Sammantaget har vi värderat tillförlitligheten av evidensen för en effekt på livskvalitet som måttlig. Vi har gjort sammanlagt ett avdrag för studiekvalitet (samtliga studier har designats och finansierats av läkemedelsföretag med kommersiellt intresse för infliximab) och för överförbarhet (en studie har utförts i en asiatisk population med annan hudtyp). I bedömningen av de enskilda resultaten har vi gjort ytterligare ett avdrag eftersom den asiatiska populationen där väger tyngre och för att resultatens överförbarhet inte går att bedöma (Tabell 7.19–7.21).



Figur 7.22
Standardiserad medelskillnad av förändring på DLQI efter 10 veckor.

Biverkningar

Vi har hämtat uppgifter om biverkningar och andra läkemedelsrelaterade problem från de studier som ingår i översikten. Rapporteringen täcker som längst 30 veckors behandling och uppföljning.

Andelen patienter som drabbades av åtminstone en behandlingsrelaterad händelse var högre i interventionsgrupperna än i kontrollgrupperna. Efter 10 veckor hade 43 procent deltagare i infliximabgrupperna rapporterat minst en händelse jämfört med 38 procent i placebogrupperna [106,107]. Efter 24 och 30 veckor hade 79 respektive 82 procent i infliximabgrupperna gjort det samma jämfört med 64 respektive 71 procent i placebogrupperna [104,105]. Även andelen deltagare som avbröt behandlingen på grund av en behandlingsrelaterad händelse, liksom andelen allvarliga händelser var något högre i interventionsgrupperna jämfört med kontrollgrupperna [104–107]. Ett dödsfall inträffade i en av interventionsgrupperna [105].

Flera studier undersökte om deltagarna drabbades av någon infusionsrelaterad reaktion, och kunde då se att en högre andel av deltagarna i infliximabgrupperna fick en sådan reaktion (från 4 till 22 % jämfört med 0 till 6 % i placebo-grupperna) [104–107].

Andra behandlingsrelaterade problem med en högre andel drabbade i infliximabgrupperna än i placebo-grupperna var trötthet [105], ledvärk [105], snuva [105], huvudvärk [106] och bihåleinflammation [106]. I en studie noterades att en högre andel infliximabbehandlade patienter (9 %) hade förhöjda nivåer av leverenzymer efter 24 veckor, jämfört med ingen patient i kontrollgruppen [105].

Kommentar

Resultaten visar att TNF-alfahämmaren infliximab har god och säkerställd effekt på psoriasis och att en hög andel patienter uppnår en kliniskt relevant effekt efter 10 veckors behandling (efter 10 veckors behandling hade 79,4 % uppnått PASI 75). Även livskvaliteten förbättrades på ett för patienten betydelsefullt sätt enligt de tre studier i underlaget som undersökt detta.

Men det är värt att notera att infliximab, jämfört med andra systemiska behandlingar, traditionella såväl som biologiska, har en praktisk nackdel som kan påverka resursåtgången: behandlingen ges som infusion. För patienten kan behandlingen därför begränsa livet mer än behandlingar som går att sköta själv hemma. Från vårdens sida krävs större insatser i form av vårdplatser och personal.

Resultattabeller

Tabell 7.15
Övergripande sammanställning av resultat för effekten av behandling med infliximab 5 mg/kg jämfört med placebo efter 10–24 veckor.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	1 179 (4)	Infliximab har bättre effekt än placebo	Stark ⊕⊕⊕⊕	Samtliga resultat visar entydigt effekt på psoriasis-symtom
Livskvalitet	798 (2)	Infliximab har bättre effekt än placebo	Måttlig ⊕⊕⊕○ –1 studiekvalitet och överförbarhet	Samtliga resultat visar entydigt effekt på livskvalitet

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	657 (3)	Infliximab: 92,8 % Placebo: 13,3 %	Skillnad: 79,5 procent-enheter	RR 6,84 (3,77 till 12,41)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet och överförbarhet	Fler når PASI ≥50 med infliximab
PASI 75	1 179 (4)	Infliximab: 79,4 % Placebo: 2,6 %	Skillnad: 76,8 procent-enheter	RR 27,60 (14,99 till 50,83)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet och överförbarhet	Fler når PASI ≥75 med infliximab
PASI 90	1 179 (4)	Infliximab: 52,5 % Placebo: 0,8 %	Skillnad: 51,7 procent-enheter	RR 49,84 (17,55 till 141,53)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet och överförbarhet	Fler når PASI ≥90 med infliximab
DLQI	276 (2)	Infliximab: -9,26 Placebo: -2,09	Skillnad: -7,11 (-8,62 till -5,6)	SMD -1,07 (-1,33 till -0,80)	Begränsad ⊕⊕○○ -1 studie-kvalitet -1 överförbarhet	Större förbättring med infliximab
DLQI	522 (1)	Infliximab: -9,0* Placebo: 0*	Skillnad: -9,0 (I vs C, p <0.001)		Begränsad ⊕⊕○○ -1 studie-kvalitet -1 överförbarhet	Större förbättring med infliximab

C = Control; **DLQI** = Dermatology Quality of Life Index; **I** = Intervention; **KI** = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standard mean difference

* Medianvärde

Tabell 7.16
Effekten av behandling med infliximab 5 mg/kg jämfört med placebo efter 10 veckor. Redovisning av enskilda resultat.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	353 (1)	Infliximab: 90,9 % Placebo: 8,8 %	Skillnad: 82,1 procent-enheter	RR 11,53 (5,34; 24,89)	Begränsad ⊕⊕○○ -1 studie-kvalitet -1 överförbarhet	Fler når PASI ≥50 med infliximab

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.17
Effekten av behandling med infliximab 5 mg/kg jämfört med placebo efter 24 veckor. Redovisning av enskilda resultat.

Tabell 7.17
fortsättning

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 75	353 (1)	Infliximab: 82,3 % Placebo: 3,9 %	Skillnad: 78,4 procent-enheter	RR 21,11 (6,95; 64,10)	Begränsad ⊕⊕○○ -1 studie-kvalitet -1 överför-barhet	Fler når PASI ≥75 med infliximab
PASI 90	353 (1)	Infliximab: 58,3 % Placebo: 1,3 %	Skillnad: 57,0 procent-enheter	RR 44,92 (6,39; 315,63)	Begränsad ⊕⊕○○ -1 studie-kvalitet -1 överför-barhet	Fler når PASI ≥90 med infliximab

KI = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standard mean difference

Infliximab jämfört med etanercept

Beskrivning av ingående studier

En randomiserad och kontrollerad studie med 50 deltagare, ingår i översikten [108]. Studien kommer från Nederländerna och publicerades år 2017. Andelen kvinnor var 28 procent och andelen män 72 procent. Uppgift om deltagarnas etniska bakgrund och därmed hudtyp saknas, men studien har hämtat deltagare från ett nordeuropeiskt land. Uppgift om snittvikt eller BMI saknas.

För att delta krävdes vuxen ålder och måttlig till svår plackpsoriasis definierad som över 10 på PASI-skalan, ett BSA över 10 procent eller ett PASI över 8 och mer än 35 på Skindex-29. Deltagarna skulle dessutom vara i behov av biologisk behandling på grund av intolerans mot UV-behandling, metotrexat och ciklosporin. Deltagarna behövde inte vara behandlingsnaiva för etanercept eller infliximab, men skulle vid en eventuell tidigare behandling ha uppnått god respons.

Infliximabgruppen behandlades med infliximab 5 mg per kg i intravenös infusion vecka 0, 2 och 6 och därefter var 8:e vecka. *Etanerceptgruppen* behandlades med 100 mg etanercept per vecka i subkutan injektion. Behandlingseffekten utvärderades efter 12 veckor.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasis-symtom

Enbart 48 deltagare ingick i analyserna (av 50 de randomiserade deltagare som också erhöll åtminstone en dos testsubstans), 25 i infliximabgruppen och 23 i etanerceptgruppen [108].

Fler deltagare i infliximabgruppen uppnådde en kliniskt relevant förbättring mätt som PASI 50, PASI 75, PASI 90 och PASI 100 jämfört med etanerceptgruppen. Men det enda resultat som nådde signifikans för en skillnad i effekt mellan grupperna var PASI 75, som 76 procent i infliximabgruppen uppnådde jämfört med 21,7 i etanerceptgruppen (Tabell 7.19).

Evidensgradering

Vi har gjort tre avdrag för samtliga effektmått eftersom de alla bygger på data från enbart en liten studie med få deltagare. Vi har därför bedömt att underlaget och de redovisade resultaten inte räcker för att vi ska kunna dra några slutsatser för om effekten skiljer sig mellan behandling med infliximab eller med etanercept.

Livskvalitet

Livskvalitet har mätts som förändring på SF-36 och med delskalorna Physical Component Summary Score (PCS) och med Mental Component Summary Score (MCS). Resultaten bygger på samma studie som resultaten för psoriasis-symtom med 48 deltagare.

Båda behandlingsgrupperna har uppnått en i genomsnitt kliniskt betydelsefull förbättring, men det går inte att uttala sig om huruvida det är någon skillnad i effekt mellan infliximab och etanercept. Det går inte heller att uttala sig om behandlingarna har likartad effekt (Tabell 7.19).

Evidensgradering

Vi gjort tre avdrag för resultaten på grund av att de inte når statistisk signifikans för en skillnad mellan behandlingarna och för att de är hämtade från ett underlag som består av enbart en studie med få deltagare. Vi har därför bedömt att underlaget inte räcker för att vi ska kunna dra några slutsatser för om effekten på livskvalitet skiljer sig mellan behandling med infliximab eller etanercept.

Biverkningar

Uppgifterna är hämtade från studien i underlaget [108] och täcker en 48 veckor lång uppföljningslängd. Behandlingsgrupperna var små och en deltagare motsvarar 4 procent. För en mer heltäckande rapportering av läkemedelsrelaterade händelser vid behandling med infliximab- och etanercept, se de avsnitt som behandlar respektive substans jämfört med placebo.

Andelen deltagare som rapporterade någon läkemedelsrelaterad händelse var 96 procent i infliximabgruppen och 100 procent i etanerceptgruppen. En deltagare i respektive behandlingsgrupp drabbades av en allvarlig händelse under studietiden. Samma antal i båda grupperna avbröt behandlingen till följd av biverkningar.

Förekomsten av två, av ett större antal, rapporterade behandlingsrelaterade händelser skiljde sig mellan jämförelsegrupperna: fler i infliximabgruppen rapporterade cirkulatoriska symtom (32 % jämfört med 17,4 % i etanerceptgruppen) och blodvärden utanför normalvärden (48 % jämfört med 21,7 % i etanerceptgruppen).

Kommentar

Underlaget är inte tillräckligt tillförlitligt, det går därför inte att dra några slutsatser för om det finns någon skillnad mellan behandling med infliximab eller med etanercept vid måttlig till svår psoriasis, varken för effekter på psoriasis-symtom eller på livskvalitet. Det går inte heller att dra några slutsatser för om effekten är likartad. Det beror på att underlaget består av enbart en liten studie. Ytterligare studier skulle kunna bidra till att besvara frågan.

Resultattabeller

Tabell 7.18
Övergripande sammanställning för effekten av Infiximab jämfört med etanercept.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	48 (1)	Infiximab har bättre effekt än etanercept	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser om jämförelsen
Livskvalitet	48 (1)	Infiximab och etanercept har likartad effekt	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser om jämförelsen

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Tabell 7.19
Effekten av behandling med Infiximab 5 mg per kg vecka 0, 2, 6 och därefter var åttonde vecka jämfört med etanercept 100 mg vecka, efter 12 veckor.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka	Kommentar
PASI 50	48 (1)	Infiximab: 96 % Etanercept: 60,9 %	Skillnad: 35,1 procent-enheter	RR 1,58 (1,13 till 2,21)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 75	48 (1)	Infiximab: 76 % Etanercept: 21,7 %	Skillnad: 54,3 procent-enheter	RR 3,50 (1,56 till 7,83)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.19
fortsättning

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka	Kommentar
PASI 90	48 (1)	Infliximab: 20 % Etanercept: 0	Skillnad: 20 procent-enheter	RR 10,15 (0,59 till 174,03)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 100	48 (1))	Infliximab: 4 % Etanercept: 0	Skillnad: 4 procentenheter	RR 2,77 (0,12 till 64,76)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
Förändring på SF-36, PCS	48 (1)	Infliximab: 7,7 Etanercept: 8,9	Skillnad: -1,20 (-6,96 till 4,56)	SMD -0,12 (-0,68 till 0,45)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser
Förändring på SF-36, MCS	48 (1)	Infliximab: 1,4 Etanercept: 0,5	Skillnad: 0,90 (-4,69 till 6,49)	SMD 0,09 (-0,48 till 0,65)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för slutsatser

KI = Konfidensintervall; MCS = Mental Component Summary Score; PASI = Psoriasis Area Severity Index; PCS = Physical Component Summary Score; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Risk ratio; SMD = Standardiserad medelvärdeskillnad

Brodalumab jämfört med placebo

Beskrivning av ingående studier

Fem randomiserade och kontrollerade multicenterstudier med sammanlagt 2 455 deltagare ingår i översikten [109-113]. En publikation innehåller två studier [110] och en studie är rapporterad i två publikationer [109,112]. En av studierna är utförd i Europa, Kanada och USA [113], och en i Japan [111]. Övriga studier beskrivs som multinationella.

Deltagarna har bestått av vuxna personer som vid baslinjen haft psoriasis sedan minst 6 månader av svårighetsgraden 12 eller mer på PASI-skalan och med ett BSA ≥ 10 [109-113]. I en av studierna krävdes dessutom minst tre på sPGA-skalan för inklusion [113]. Deltagarnas kroppsvikt angavs som BMI i alla studier utom en [109], där de hade en genomsnittlig kroppsvikt på cirka 90 kg. BMI-värdet i övriga studier varierade mellan 31,0 och 26,0. Andelen kvinnor i studierna varierade från 22 till 44 procent [110-114]. Mellan 84 och 92 procent av deltagarna hade en ljus hudtyp motsvarande den vi oftast möter i Sverige (caucasian), utom i en studie med uteslutande asiatisk population [111].

Interventionsgrupperna har behandlats med IL-17-hämmaren brodalumab i subkutan injektion och i dosen 210 mg varannan vecka (vecka 1, 2, 4, 6, 8 och 10) [109-113]. Effekten har i samtliga fall utvärderats efter 12 veckor. Kontrollgrupperna fick placebo enligt samma behandlingsregim.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

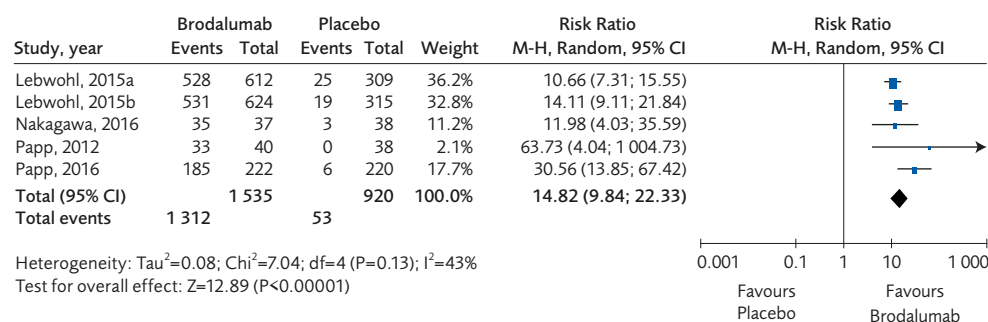
Samtliga studier har redovisat effekten på psoriasisssymtom som procentuell förbättring på PASI. Alla studier har redovisat förbättring på nivåerna PASI 75 och PASI 100 (n=2 455) [109–113]. Tre av studierna har dessutom redovisat resultat för PASI 90 (n=595) [111–113] men bara en studie har undersökt förbättring på nivån PASI 50 (n=79) [112].

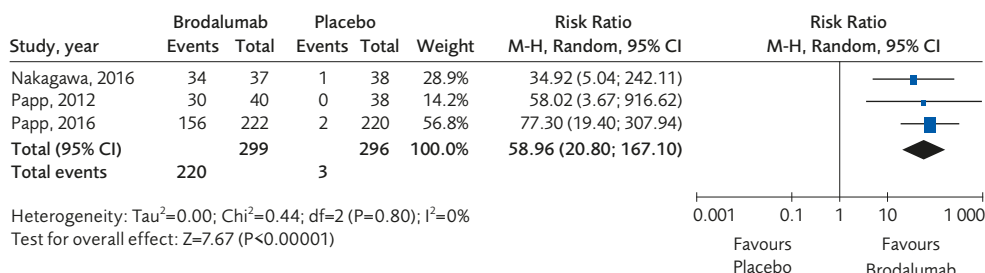
Sammantaget visar resultaten att brodalumab har god effekt på psoriasisssymtom vid måttlig till svår psoriasis räknat i andelen patienter som uppnår en kliniskt relevant förbättring. Till exempel uppnådde 85,5 procent av de brodalumab-behandlade deltagarna PASI 75 jämfört med 5,8 procent i placebogrupporna och 41,7 procent gick i remission (uppnådde PASI 100) jämfört med 1 procent i placebogrupporna. Resultaten var statistiskt signifikanta (Figur 7.23–7.25 och Tabell 7.20–7.21).

Evidensgradering

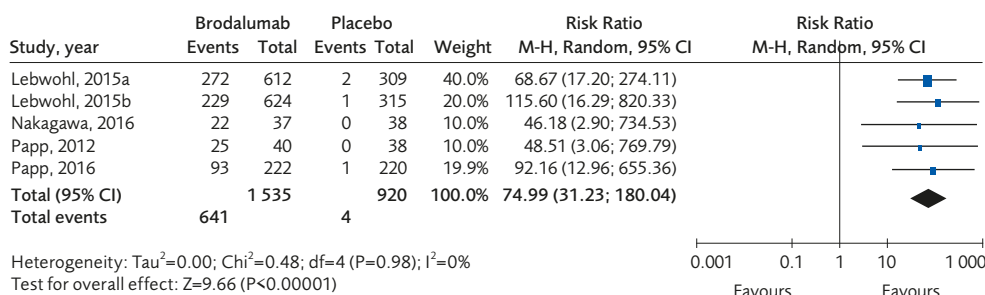
Vid evidensgraderingen bedömde vi det sammantagna underlaget som starkt för en effekt av brodalumab på psoriasisssymtom. När det gäller enskilda resultat gjorde vi ett avdrag för PASI 75, PASI 90 och PASI 100 på grund av brister i studiekvalitet eftersom samtliga studier i underlagen har designats och finansierats av företag med intresse för brodalumab och att författarna ingår i ett gemensamt forskarnätverk och därmed inte är helt oberoende av varandra. Vi bedömde därför resultatens tillförlitlighet som måttlig. Resultatet för PASI 50 bygger på enbart en studie med litet antal deltagare och av den anledningen har vi ansett att det underlaget i sig inte räcker för att dra några slutsatser om effekt.

Figur 7.23
Andelen patienter som uppnådde PASI 75 efter 12 veckor.





Figur 7.24
Andelen patienter som uppnådde PASI 90 efter 12 veckor.



Figur 7.25
Andelen patienter som uppnådde PASI 100 efter 12 veckor.

Livskvalitet

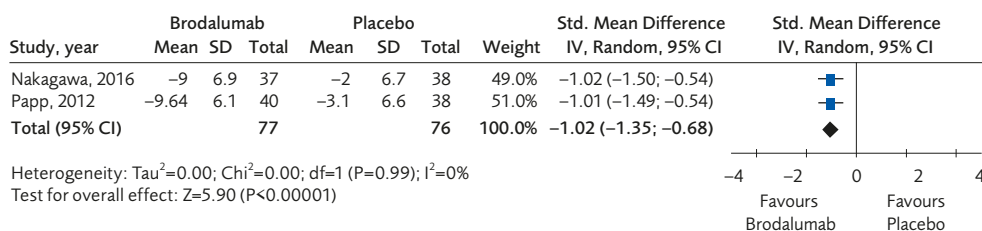
Två studier har redovisat effekter på livskvalitet mätt som förändring på DLQI och på SF-36 (dels på Physical Component Summary Score och dels Mental Component Score) [109,111,112]. Antalet deltagare i analyserna var 154.

Den sammanvägda genomsnittliga förändringen på DLQI visade en större och kliniskt relevant förbättring hos brodalumabbehandlade deltagare (−11,5) jämfört med placebobehandlade (−5,1) och skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant (−6,7 med 95 % KI −8,8 till −4,7 till förmån för brodalumab, se Tabell 7.21).

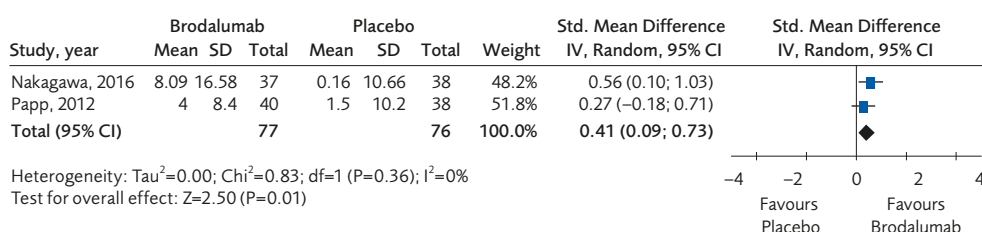
Evidensgradering

Vid evidensgraderingen har vi bedömt det sammantagna underlaget för en effekt på livskvalitet, och det enskilda resultatet för förändringen på DLQI, som av begränsad tillförlitlighet. Vi har gjort två avdrag, dels för brister i underlagets studiekvalitet och dels resultatens överförbarhet till svensk hälso- och sjukvård. Det beror på interna brister i studierna avseende utfallen för livskvalitet, ett litet antal deltagare och att en av två studier innehöll en uteslutande asiatisk population med en annan hudtyp än den som är vanlig i Sverige. För resultaten på SF-36 har vi gjort ytterligare ett avdrag för bristande precision eftersom effektstorlek och statistik signifikans skiljde sig mellan två studier och vi saknar information för om ytterligare en studie hade bekräftat eller stjälp resultatet. Vi har därför bedömt att resultaten för SF-36 inte räcker för att bidra till bedömningen av effekter på livskvalitet.

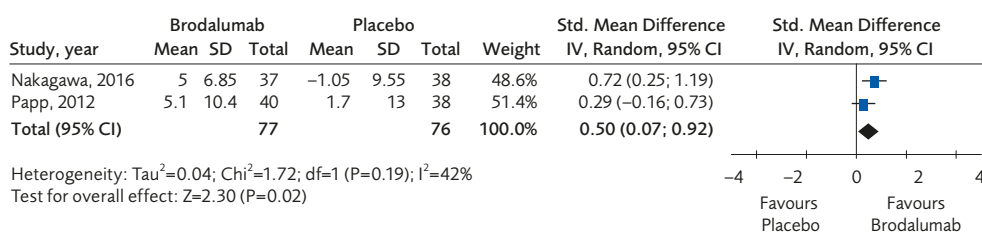
Figur 7.26
Genomsnittlig förändring på DLQI-förändring efter 12 veckor.



Figur 7.27
Genomsnittlig förändring på SF-36 (PCS) efter 12 veckor.



Figur 7.28
Genomsnittlig förändring på SF-36 (MCS) efter 12 veckor.



Biverkningar

Uppgifterna om behandlingsrelaterade händelser är hämtade från de kontrollerade studier som ingår i översikten och täcker som längst 12 veckors uppföljning. Utöver det har vi identifierat två open-label extensionstudier för två av de inledningsvis kontrollerade studierna [111,112] och som täcker 1 [115] respektive 2 års [116] uppföljning av kontinuerlig behandling med brodalumab. Från de studierna har vi hämtat information om läkemedelsrelaterade händelser efter en längre tids behandling.

Läkemedelsrelaterade händelser på kort sikt (0–12 veckor)

Fler deltagare i brodalumabgrupperna (57–82 %) rapporterade minst en behandlingsrelaterad händelse under 12 veckor jämfört med placebo grupperna (45–62 %) [110–113]. Förekomsten av allvarliga händelser var dock jämförbar och drabbade inte fler än 3 procent av deltagarna i någon grupp [110–113]. Ett dödsfall inträffade i brodalumabgruppen i en studie [110]. Mellan 1 och 5 procent av de brodalumabbehandlade deltagarna avbröt på grund av en behandlingsrelaterad händelse, jämfört med mellan 0–3 procent i placebo grupperna [110,112,113].

De vanligaste rapporterade händelserna var övre luftvägsinfektioner och inflammationer i näsa och svalg som uppträdde i ungefär samma omfattning i både brodalumab och placebo grupperna [110–113]. Andra mer frekvent

rapporterade händelser var ledsmärta, huvudvärk, hudrodnad vid instickstället för injektion, och gastrointestinala symtom [110–113]. Även de händelserna förekom utan någon större märkbar skillnad mellan jämförelsegrupperna.

Läkemedelsrelaterade händelser på lång sikt (2 år)

Den OLE-studie som följde deltagare under två års behandling (n=181) anger att 94,5 procent rapporterade någon behandlingsrelaterad händelse, att 8,3 procent rapporterade en allvarlig händelse och att 6,1 procent avbröt studien på grund av en läkemedelsrelaterad händelse under samma tid [116].

Vanligast rapporterade händelser var inflammationer i svalget, övre luftvägsinfektioner, ledsmärta och ryggsmärta. Författarna tar själva upp några händelsetyper av särskilt intresse: övergående neutrofil som inträffade hos 4 deltagare (2 %), candidainfektioner hos 5 deltagare (3 %), hudreaktioner vid instickstället hos 15 deltagare (8 %) och infektioner som ledde till studieavbrott hos 4 deltagare (2 %).

Den studie som följt deltagarna i ett år visade en liknande bild men tar även upp kontaktdermatit, som rapporterades av 9,7 procent av deltagarna (troligen 14 av 145 deltagare) [115].

Kommentar

Resultaten visar att brodalumab har mycket god effekt på måttlig till svår psoriasis jämfört med placebo och att en hög andel patienter uppnår en kliniskt relevant förbättring efter 12 veckors behandling. Även livskvaliteten förbättras på ett för patienten betydelsefullt sätt.

Få allvarliga biverkningar rapporteras från de studier som ingår i översikten. En möjlig risk för självmordstankar och självmordshandlingar gör annars att försiktighet bör iakttas vid behandling av personer med förhöjd risk för självmord [117]. Sådana biverkningar har dock inte rapporterats i de studier som ligger till grund för våra resultat.

Brodalumab ges som subkutan injektion och patienten kan efter instruktion hantera och administrera läkemedlet själv hemma.

Resultattabeller

Tabell 7.20
Övergripande summering av resultat för effekten av behandling med brodalumab 210 mg varannan vecka jämfört med placebo efter 12 veckor.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	2 455 (5)	Brodalumab har bättre effekt än placebo	Stark ⊕⊕⊕⊕	Resultaten visar entydigt en effekt på psoriasis-symtom
Livskvalitet	154 (2)	Brodalumab har bättre effekt än placebo	Begränsad ⊕⊕○○ -1 studiekvalitet -1 överförbarhet och precision	Resultaten visar en effekt på livskvalitet

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Tabell 7.21
Effekten av behandling med brodalumab 210 mg varannan vecka jämfört med placebo efter 12 veckor. Redovisning av enskilda resultat.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	79 (1)	Brodalumab: 90 % Placebo: 15,8 %	Skillnad: 74,2 procent-enheter	RR 5,7 (2,72 till 11,96)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 liten studie	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser
PASI 75	2 455 (5)	Brodalumab: 85,5 % Placebo: 5,8 %	Skillnad: 79,7 procent-enheter	RR 14,82 (9,84 till 22,33)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studiekvalitet	Fler når PASI ≥75 med brodalumab
PASI 90	595 (3)	Brodalumab: 73,6 % Placebo: 1,0 %	Skillnad: 72,6 procent-enheter	RR 58,96 (20,80 till 167,10)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studiekvalitet	Fler når PASI ≥90 med brodalumab
PASI 100	2 455 (5)	Brodalumab: 41,7 % Placebo: 0,4 %	Skillnad: 41,3 procent-enheter	RR 74,99 (31,23 till 180,04)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studiekvalitet	Fler når PASI 100 med brodalumab
Förändring på DLQI	154 (2)	Brodalumab: -11,47 Placebo: -5,1	Skillnad: -6,73 (-8,81 till -4,65)	SMD -1,02 (-1,35 till -0,68)	Begränsad ⊕⊕○○ -1 studiekvalitet -1 överförbarhet	Större förbättring med brodalumab

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.21
fortsättning

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
Förändring på SF-36, PCS	154 (2)	Brodalumab: 6,45 Placebo: 0,83	Skillnad: 4,67 (-0,54 till 9,88)	SMD: 0,41 (0,09 till 0,73)	Otillräcklig ⊕○○○ -1 studie-kvalitet -1 precision -1 överförbarhet	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser
Förändring på SF-36, MCS	154 (2)	Brodalumab: 5,48 Placebo: 0,33	Skillnad: 5,15 (2,10 till 8,20)	SMD: 0,50 (0,07 till 0,92)	Otillräcklig ⊕○○○ -1 studiekvalitet -1 precision -1 överförbarhet	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser

DLQI = Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **MCS** = Mental Component Summary Score; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **PCS** = Physical Component Summary Score; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad

Ixekizumab jämfört med placebo

Beskrivning av ingående studier

Tre randomiserade och kontrollerade studier, UNCOVER I–III, publicerade i två olika publikationer år 2015 [88] och 2016 [118] och med sammanlagt 1 961 deltagare är inkluderade i översikten. Studierna har alla genomförts på studiecentra över hela världen.

Studiedeltagarna har bestått av vuxna personer över 18 år med måttlig till svår plackpsoriasis (definierat som PASI ≥12, BSA ≥10 och sPGA ≥3) sedan minst sex månader tillbaka. Studiedeltagarna ska ha bedömts som lämpliga kandidater för ljusbehandling eller systemisk behandling. Tidigare behandling med etanercept användes som exklusionskriterium för deltagarna i två av studierna [88], medan annan tidigare biologisk behandling var tillåten. Mellan 88,7 och 94,3 procent av studiedeltagarna hade ljus hudtyp (caucasian) och andelen kvinnor varierade mellan 27,0 och 34,1 procent i de olika undersökningsgrupperna [88,118]. I två av RCT-studierna [88] rapporterades att deltagarnas BMI i genomsnitt var mellan 30 och 31. I den sista studien rapporterades att deltagarnas kroppsvikt i genomsnitt var 92 kg [118]. Deltagarnas genomsnittsalder var 45–46 år [88,118].

Interventionsgrupperna har behandlats med en inledande bolusdos på 160 mg ixekizumab och därefter ixekizumab 80 mg i subkutan injektion en gång varannan vecka. Kontrollgrupperna har fått placebo enligt samma behandlingsregim [88,118].

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

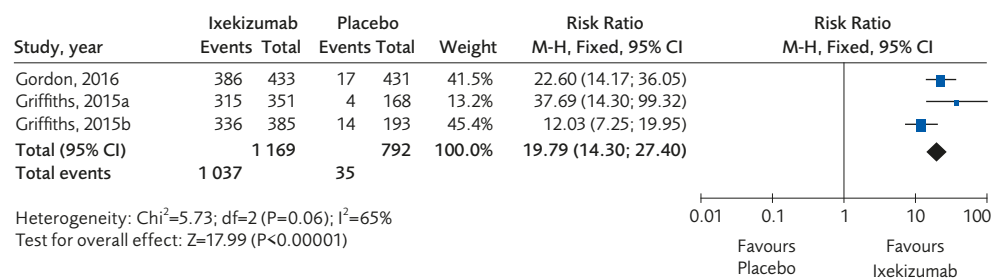
Samtliga studier har rapporterat effekten på psoriasis som procentuell förbättring på PASI (PASI 75, PASI 90 och PASI 100) efter 12 veckor (n=1 961) [88,118].

Sammantaget visar resultaten att ixekizumab har effekt på psoriasisssymtom vid måttlig till svår psoriasis. De sammanvägda resultaten visar till exempel att 88,7 procent av deltagarna i ixekizumabgruppen jämfört med 4,4 procent i placebogruppen har uppnått PASI 75 efter 12 veckors behandling, och att 69,9 procent jämfört med 1,1 procent i placebogruppen har uppnått PASI 90. Resultaten är statistiskt signifikanta (Figur 7.29–7.31 och Tabell 7.23).

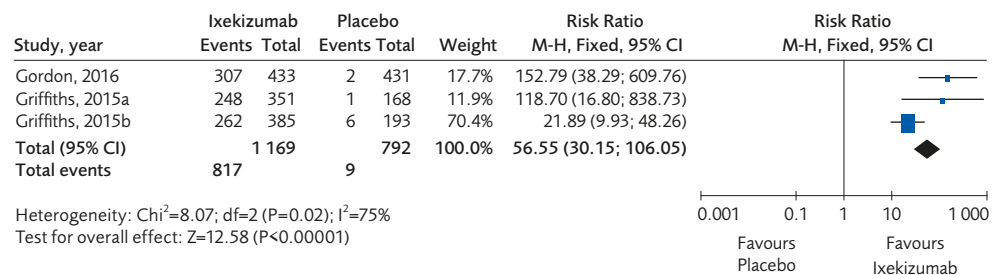
Evidensgradering

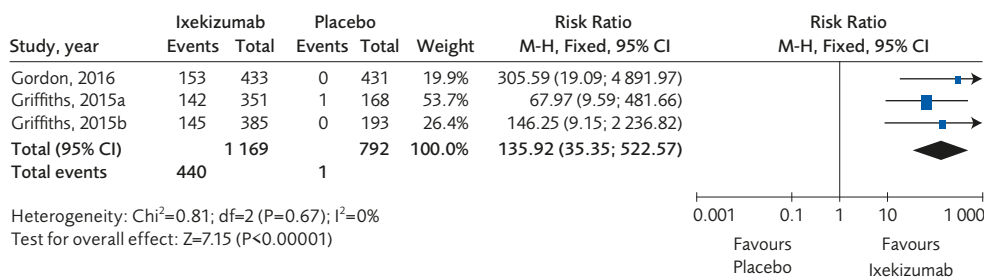
Vi har bedömt tillförlitligheten av det samlade vetenskapliga underlaget för effekten av ixekizumab på psoriasisssymtom som måttligt starkt. Vid evidensgraderingen gjorde vi avdrag för samtliga utfall på grund av brister i studiekvalitet och i överförbarhet. Avdragen beror på att alla tre studierna har designats och finansierats av ett och samma företag med ett egenintresse för testsubstansen ixekizumab, samt på tveksamhet om resultatens direkta överförbarhet till svensk hälso- och sjukvård då ingående deltagare generellt sett har ett högre BMI än motsvarande svenska patienter. Dessutom har en väsentlig andel av deltagarna behandlats i ett sjukvårdssystem som skiljer sig från svensk hälso- och sjukvård.

Figur 7.29
Andel som uppnådde PASI 75 efter 12 veckor.



Figur 7.30
Andel som uppnådde PASI 90 efter 12 veckor.





Figur 7.31
Andelen som uppnådde PASI 100 efter 12 veckor.

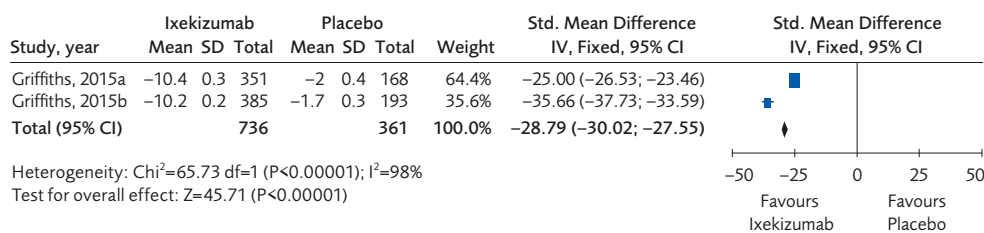
Livskvalitet

Två studier med sammanlagt 1 097 deltagare har redovisat effekten av ixekizumab på livskvalitet och redovisar den som genomsnittlig förändring på DLQI efter 12 veckors behandling [88].

Resultaten visar en kliniskt relevant och statistiskt signifikant effekt av ixekizumab på livskvalitet, med en genomsnittlig förbättring motsvarande $-10,3$ på DLQI i behandlingsgruppen jämfört med $-1,9$ i placebogrupper (Figur 7.32 och Tabell 7.23).

Evidensgradering

Vi har bedömt tillförlitligheten av det samlade vetenskapliga underlaget för effekten av ixekizumab på livskvalitet som måttligt starkt. Vi har gjort avdrag dels på grund av brister i underlagets studiekvalitet och dels för tveksamheter avseende resultatets överförbarhet till svensk hälso- och sjukvård, av samma skäl som för utfallen på psoriasisymtom ovan.



Figur 7.32
Genomsnittlig förbättring på DLQI efter 12 veckor.

Biverkningar

Vi har hämtat uppgift om biverkningar och andra behandlingsrelaterade problem enbart från de studier som ingår i underlaget och som täcker en uppföljningslängd på som längst 12 veckors behandling. Utöver det har vi för en av de RCT-studier som ingår i översikten [88] identifierat en open-label extensionstudie (OLE) [119] som följt kontinuerlig behandling med ixekizumab under två års tid (108 veckor). Från den studien har vi hämtat information om läkemedelsrelaterade problem efter en längre tids behandling.

Andelen deltagare i interventionsgrupperna som rapporterade någon behandlingsrelaterad händelse var 58,4 procent jämfört med 46,8 procent i placebo-grupperna. Andelen deltagare som rapporterade en allvarlig händelse var 1,7 procent i ixekizumabgrupperna och 1,5 procent i placebo-grupperna. Ungefär 2,1 procent i ixekizumabgrupperna och 1,1 procent i placebo-grupperna avbröt sitt deltagande på grund av en behandlingsrelaterad händelse.

Av deltagarna i ixekizumabgrupperna rapporterade 10 procent hudreaktioner vid insticksstället för ixekizumabinjektionen, jämfört med 1,1 procent av de som fick placebo. Övriga beskrivna specifika händelser förkom i ungefär samma omfattning i ixekizumab- och i placebo-grupperna. De vanligaste besvären var nasofaryngit och andra övre luftvägsinfektioner, och inträffade hos 7,0–9,5 procent respektive mellan 3,5–5,0 procent av deltagarna oberoende av behandlingsgrupp. Cirka 2 procent av deltagarna rapporterade ledsmärta och 4 procent huvudvärk, också oberoende av behandlingsgrupp. En känd biverkning med IL-17-hämmare är svampinfektion i munhåla eller genitalt, vilket drabbade ett fåtal patienter som behandlades med ixekizumab.

Vid uppföljning efter två år hade 84,5 procent av deltagarna upplevt någon form av behandlingsrelaterad händelse. Andelen som hade rapporterat en allvarlig händelse låg på 11,6 procent. Vanligast förekommande händelse var nasofaryngit (23,5 %), men det förekom även infektioner i de övre luftvägarna, huvudvärk och reaktion vid injektionsstället.

Kommentar

Resultaten visar att ixekizumab har en god effekt på psoriasisymtom hos personer med måttlig till svår psoriasis och att en hög andel personer uppnår en klinisk relevant förbättring. Även livskvaliteten förbättras på ett för patienten betydelsefullt sätt.

Studiedeltagarna i underlaget liknar de som ofta inkluderas i studier av biologiska läkemedel – möjligen med det undantaget att en högre andel kan ha varit behandlingsnaiva för biologiska läkemedel, vilket skulle kunna ha betydelse för jämförelser med andra studier av IL-17-hämmare. Det kan också ha betydelse för den kliniska relevansen, då studiedeltagarna i den ena studien [88] inte hade behandlats med etanercept tidigare, vilket svenska patienter på klinik mycket väl kan ha gjort.

Få deltagare drabbades av allvarliga biverkningar, men liksom tidigare är känt för andra IL-17-hämmare fick ett antal ixekizumabbehandlade deltagare milda till måttliga svampinfektioner (candida).

Ixekizumab ges, som flera andra biologiska läkemedel, som subkutan injektion med förfylld penna eller spruta, och patienten kan efter instruktion själv hantera och administrera läkemedlet hemma.

Resultattabeller

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	1 961 (3)	Ixekizumab har bättre effekt än placebo	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studiekvalitet och överförbarhet	Samtliga resultat visar entydigt effekt på psoriasis
Livskvalitet	1 097 (2)	Ixekizumab har bättre effekt än placebo	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studiekvalitet och överförbarhet	Resultatet visar en effekt på livskvalitet

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Tabell 7.22
Övergripande sammanställning av resultat för effekten av behandling med ixekizumab 80 mg varannan vecka, jämfört med placebo efter 12 veckor.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 75	1 961 (3)	Ixekizumab: 88,7 % Placebo: 4,4 %	Skillnad: 84,3 procentenheter	RR 19,79 (14,30 till 27,40)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studiekvalitet och överförbarhet	Fler når PASI 75 med ixekizumab
PASI 90	1 961 (3)	Ixekizumab: 69,9 % Placebo: 1,1 %	Skillnad: 68,8 procentenheter	RR 56,55 (30,15 till 106,05)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studiekvalitet och överförbarhet	Fler når PASI 90 med ixekizumab
PASI 100	1 961 (3)	Ixekizumab: 37,6 % Placebo: 0,1 %	Skillnad: 37,5 procentenheter	RR 135,92 (35,35 till 522,57)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studiekvalitet och överförbarhet	Fler når PASI 100 med ixekizumab
Förändring på DLQI	1 097 (2)	Ixekizumab: -10,32 Placebo: -1,85	Skillnad: -8,47 (-8,51 till -8,43)	SMD -28,79 (-30,02 till -27,55)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studiekvalitet och överförbarhet	Större förbättring med ixekizumab

Tabell 7.23
Effekten av behandling med ixekizumab 80 mg varannan vecka jämfört med placebo efter 12 veckor, redovisning av enskilda resultat.

DLQI = Dermatology Life Quality Index; KI = Konfidensintervall; PASI = Psoriasis Area Severity Index; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Risk ratio; SMD = Standardiserad medelvärdeskillnad

Ixekizumab jämfört med etanercept

Beskrivning av ingående studier

Två randomiserade och kontrollerade studier med sammanlagt 1 476 deltagare ingår i översikten [88]. De är rapporterade i en gemensam publikation från år 2015. Båda studierna har genomförts på flera olika studiecenter över hela världen. Mellan 88,7 och 94,3 procent av studiedeltagarna hade ljus hudtyp (caucasian) och andelen kvinnor varierade mellan 27,0 och 34,1 procent i de olika undersökningsgrupperna. Deltagarnas BMI låg i genomsnitt på mellan 30 och 31 och medelåldern var 45 år (UNCOVER-2) respektive 46 år (UNCOVER-3).

Studiedeltagarna har bestått av vuxna personer över 18 år med måttlig till svår plackpsoriasis (definierat som PASI ≥ 12 , BSA ≥ 10 och sPGA ≥ 3) sedan minst sex månader tillbaka. Studiedeltagarna ska ha bedömts som lämpliga kandidater för ljusbehandling eller systemisk behandling. Tidigare behandling med etanercept användes som exklusionskriterium, medan annan tidigare biologisk behandling var tillåten. I ixekizumabgruppen hade 19,3 procent av deltagarna haft en tidigare biologisk behandling jämfört med 18,4 procent i etanerceptgruppen.

Ixekizumabgrupperna har behandlats med ixekizumab i subkutan injektion med dosen 80 mg varannan vecka. Etanerceptgrupperna har behandlats med etanercept i subkutan injektion med dosen 100 mg fördelad på två behandlingstillfällen per vecka. Effekterna av behandlingarna utvärderades efter 12 veckor.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

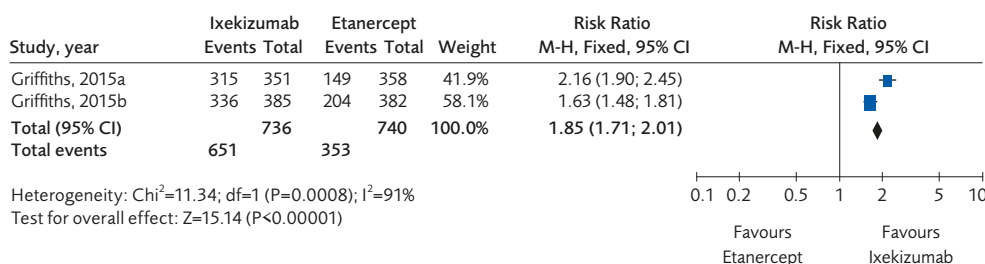
Effekten på psoriasisssymtom är redovisad som procentuell förbättring på PASI på nivåerna 75, 90 och 100 procent. Samtliga effektmått finns redovisade i båda studierna och för alla 1 476 deltagare.

Resultaten visar att ixekizumab har bättre effekt på psoriasisssymtom än etanercept vid måttlig till svår psoriasis. I ixekizumabgrupperna uppnådde 88,4 procent av deltagarna PASI 75 och 69,3 procent uppnådde PASI 90 efter 12 veckor jämfört med 47,7 och 22,3 procent i etanerceptgrupperna. Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant (Figur 7.33–7.35 och Tabell 7.25).

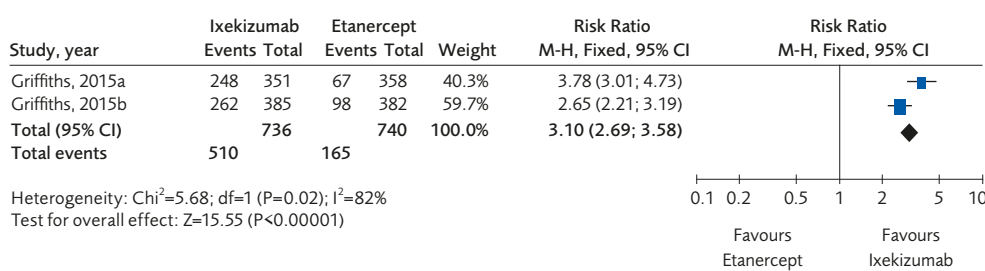
Evidensgradering

Vi har bedömt tillförlitligheten av det samlade vetenskapliga underlaget för skillnad i effekt av ixekizumab jämfört med etanercept på psoriasisssymtom som måttligt starkt. Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag på samtliga utfall på grund av brister i studiekvalitet och i överförbarhet. Avdragen beror på att båda studierna har designats och finansierats av ett och samma företag med ett egenintresse för testsubstansen ixekizumab, samt på att deltagarna i genomsnitt

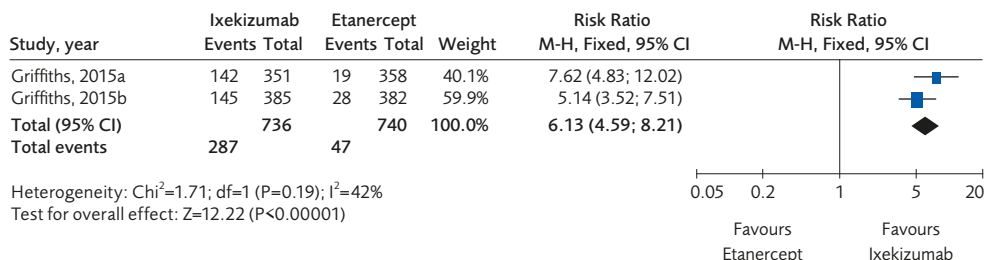
har ett högre BMI än motsvarande patientgrupp i Sverige. Dessutom har en väsentlig andel av deltagarna behandlats i ett sjukvårdssystem som skiljer sig från svensk hälso- och sjukvård.



Figur 7.33
Andelen som uppnådde PASI 75 efter 12 veckor.



Figur 7.34
Andelen som uppnådde PASI 90 efter 12 veckor.



Figur 7.35
Andelen som uppnådde PASI 100 efter 12 veckor.

Livskvalitet

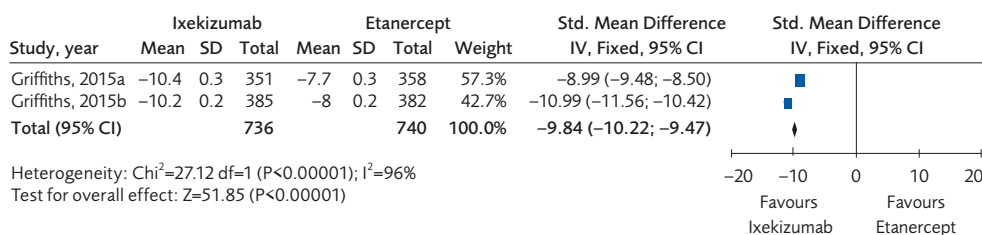
Effekten på livskvalitet är mätt som förändring på DLQI och finns redovisat i båda studierna och för samtliga 1 476 deltagare [88].

Resultatet visar att ixekizumab har en något bättre effekt och att deltagarna i ixekizumabgrupperna i genomsnitt förbättrats mer än de i etanerceptgrupperna (-10,2 jämfört med -7,85). Resultaten visar samtidigt att deltagarna i båda behandlingsgrupperna förbättrades på ett betydelsefullt sätt (Figur 7.36 och Tabell 7.25).

Evidensgradering

Vid evidensgraderingen har vi bedömt tillförlitligheten av det samlade underlaget för skillnad i effekt av ixekizumab jämfört med etanercept på livskvalitet som begränsad. Vi har gjort avdrag dels för studiekvalitet och dels för överförbarhet, av samma anledningar som för psoriasis-symtom ovan. Vi har även gjort avdrag för brister i precision, eftersom skillnaden mellan jämförelsegrupperna är liten i förhållande till den förbättring som uppnåtts i båda behandlingsgrupperna.

Figur 7.36
Genomsnittlig förändring på DLQI efter 12 veckor.



Biverkningar

Uppgifterna om läkemedelsrelaterade händelser är hämtade från tre studier. De två (UNCOVER 2–3) som ingår i underlaget för jämförelsen ixekizumab och etanercept [88] och en tidigare studie av ixekizumab jämfört med placebo (UNCOVER 1) [118]. Händelserna som rapporteras har fokus på ixekizumab och är poolade från alla studier. De täcker som längst en uppföljningslängd på 12 veckor [88,118]. För en mer detaljerad beskrivning av händelser i samband med etanerceptbehandling, se underlaget för effekten av etanercept jämfört med placebo i Kapitel 7.

Andelen patienter som rapporterat någon form av behandlingsrelaterad händelse i samband med studiedeltagandet var 58,4 procent i ixekizumabgrupperna och 54,0 procent i etanerceptgrupperna. Allvarliga behandlingsrelaterade händelser inträffade hos 1,7 procent i ixekizumabgrupperna jämfört med 2,0 procent i etanerceptgrupperna.

Specifika behandlingsrelaterade händelser har inträffat i ungefär samma omfattning i både ixekizumab- och etanerceptgrupperna. De vanligaste rapporterade händelserna var inflammation i näsa och svalg samt övre luftvägsinfektioner, vilket förekom hos mellan 7,0 och 9,5 procent, respektive 3,5 och 5,0 procent av deltagarna, oberoende av behandlingsgrupp. En känd biverkning med IL-17-hämmare är svampinfektion i munhåla eller genitalt. Fler patienter i ixekizumabgrupperna drabbades av detta jämfört med etanerceptgrupperna, men antalet var lågt i båda fallen [88].

Andra händelser som rapporteras var ledsmärta och huvudvärk, som förekom hos cirka 2 respektive 4 procent oberoende av behandlingsgrupp.

Kommentar

Jämförelsen mellan behandling med ixekizumab och etanercept, i kliniskt relevant dosering, visade att ixekizumab hade bättre effekt än etanercept och att betydligt fler ixekizumabbehandlade patienter uppnådde en klinisk relevant förbättring efter 12 veckor. Ixekizumab hade även en något bättre effekt på livskvalitet. Få studiedeltagare drabbades av någon allvarlig läkemedesrelaterad händelse (cirka 2 %), även om fler deltagare i ixekizumabgrupperna drabbades av milda och måttliga candidainfektioner, en känd biverkning vid behandling med IL-17-hämmare.

Deltagarna i de studier som resultaten är hämtade ifrån motsvarar troligen väl de patienter som kan bli föremål för ixekizumab- eller etanerceptbehandling i svensk klinik, dock med undantaget att studiedeltagarna inte hade behandlats med etanercept tidigare, vilket svenska patienter på klinik mycket väl kan ha gjort.

Ixekizumab ges som subkutan injektion, antingen med förfylld penna eller med spruta som användaren fyller på egen hand. Patienten kan därför efter instruktion själv hantera och administrera läkemedlet hemma.

Resultattabeller

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidens-styrka Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	1 476 (2)	Ixekizumab har bättre effekt än etanercept	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studiekvalitet och överförbarhet	Resultaten visar att ixekizumab har bättre effekt på psoriasissymtom än etanercept
Livskvalitet	1 476 (2)	Ixekizumab har bättre effekt än etanercept	Begränsad ⊕⊕○○ -1 studiekvalitet -1 överförbarhet	Resultaten visar att ixekizumab har något bättre effekt på livskvalitet än etanercept

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Tabell 7.24
Övergripande sammanställning av effekten för behandling med ixekizumab i dosen 80 mg varannan vecka jämfört med etanercept 100 mg per vecka efter 12 veckor.

Tabell 7.25
Effekten av behandling med ixekizumab i dosen 80 mg varannan vecka jämfört med etanercept 100 mg per vecka efter 12 veckor, redovisning av enskilda resultat.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 75	1 476 (2)	Ixekizumab: 88,4% Etanercept: 47,7%	Skillnad: 40,7 procentenheter	RR 1,85 (1,71 till 2,01)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet och överförbarhet	Fler när PASI ≥75 med ixekizumab
PASI 90	1 476 (2)	Ixekizumab: 69,3% Etanercept: 22,3%	Skillnad: 47,0 procentenheter	RR 3,10 (2,69 till 3,58)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet och överförbarhet	Fler när PASI ≥90 med ixekizumab
PASI 100	1 476 (2)	Ixekizumab: 32,6% Etanercept: 6,4%	Skillnad: 26,2 procentenheter	RR 6,13 (4,59 till 8,21)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet och överförbarhet	Fler när PASI 100 med ixekizumab.
Förändring på DLQI	1 476 (2)	Ixekizumab: -10,2 Etanercept: -7,85	Skillnad: -2,35 (-2,37 till -2,32)	SMD -9,84 (-10,22 till -9,47)	Begränsad ⊕⊕○○ -1 studie-kvalitet och överförbarhet -1 precision	Större förbättring med ixekizumab

DLQI = Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad

Ixekizumab jämfört med ustekinumab

Beskrivning av ingående studier

En randomiserad och kontrollerad studie från 2017, med sammanlagt 302 deltagare ingår i översikten [120]. Studien har genomförts på flera olika studiecentra över hela världen. Mellan 93,3 och 95,7 procent av studiedeltagarna hade ljus hudtyp (caucasian) och andelen kvinnor varierade mellan 32,5 och 33,8 procent i de olika undersökningsgrupperna. Deltagarna vägde i genomsnitt mellan 85,8 till 89,4 kg och hade ett BMI på 28,8 till 29,7. Medelåldern var 42,7 till 44,0 år.

Studiedeltagarna har bestått av vuxna personer över 18 år med måttlig till svår plackpsoriasis (definierat som PASI ≥10) sedan minst sex månader tillbaka. De ska ha bedömts som lämpliga kandidater för ljusbehandling eller systemisk behandling.

Ixekizumabgruppen har behandlats med ixekizumab i subkutan injektion med dosen 80 mg varannan vecka upp till vecka 12, efter en första bolusdos på 160 mg vecka 0. Därefter 80 mg var fjärde vecka till och med vecka 52. *Ustekinumabgruppen* har behandlats med ustekinumab i subkutan injektion, antingen med dosen 90 mg (deltagare med en vikt >100 kg) eller 45 mg (deltagare med en vikt ≤100 kg). Injektioner gavs vecka 0, 4, 16, 28 och 40, och däremellan gavs placeboinjektioner för att matcha ixekizumabgruppens behandlingar och bibehålla blindningen. Effekterna av behandlingarna utvärderades efter 12 och 24 veckor.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

Effekten på psoriasisssymtom är redovisad som procentuell förbättring på PASI på nivåerna 75, 90 och 100 procent. Samtliga effektmått finns redovisade för alla 302 deltagare.

Resultaten visar att ixekizumab har bättre effekt på psoriasisssymtom än ustekinumab vid måttlig till svår psoriasis. I ixekizumabgruppen uppnådde 88,2 och 91,2 procent av deltagarna PASI 75, och 72,8 och 81,3 procent uppnådde PASI 90 efter 12 veckor respektive 24 veckor, jämfört med 68,7 och 81,9 procent, och 42,2 och 59,0 procent i ustekinumabgruppen. Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant (Tabell 7.26–7.27).

Evidensgradering

Vi har gjort bedömningen att de redovisade resultaten inte räcker för att dra säkra slutsatser för om det finns någon skillnad i effekt, och i så fall hur stor den skillnaden är, mellan behandling med ixekizumab eller med ustekinumab. Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för brister i underlagets studiekvalitet eftersom resultaten har hämtats från endast en mindre studie. Därutöver är studien sponsrad av ett företag med eget intresse för testsubstanserna.

Livskvalitet

Effekten på livskvalitet är mätt som förändring på DLQI och är redovisad för samtliga 302 deltagare.

Resultatet visar att ixekizumab har en något bättre effekt, och att deltagarna i ixekizumabgruppen i genomsnitt förbättrades mer än de i ustekinumabgruppen (med en skillnad på 16,4 respektive 13,2 procentenheter vid 12 och 24 veckor). Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant (Tabell 7.26–7.27).

Evidensgradering

Projektgruppen har gjort bedömningen att de redovisade resultaten inte räcker för att dra säkra slutsatser för om det finns en skillnad med avseende på livskvalitet mellan behandling med ixekizumab eller med ustekinumab. Vid evidensgraderingen har vi gjort avdrag för brister i underlagets studiekvalitet eftersom resultaten har hämtats från endast en mindre studie. Därutöver är studien sponsrad av ett företag med eget intresse för testsubstanserna.

Biverkningar

Uppgifterna om läkemedelsrelaterade händelser är hämtade från studien som ingår i översikten och täcker en uppföljningstid på 24 veckor [120].

Andelen patienter som rapporterat någon form av behandlingsrelaterad händelse i samband med studiedeltagandet var 69,6 procent i ixekizumabgruppen och 75,3 procent i ustekinumabgruppen. Allvarliga behandlingsrelaterade händelser inträffade hos 4,4 och 6,0 procent, och andelen deltagare som rapporterade infektioner var 42,2 och 52,4 procent i ixekizumab- respektive ustekinumabgruppen.

Specifika behandlingsrelaterade händelser inträffade i ungefär samma omfattning i både ixekizumab- och ustekinumabgrupperna. Den vanligaste rapporterade händelsen var inflammation i näsa och svalg (nasopharyngitis), vilket förekom hos drygt 20 procent i båda behandlingsgrupperna. Drygt 7 procent av deltagarna rapporterade också huvudvärk, oberoende av behandlingsgrupp.

Kommentar

Resultaten bygger på behandling med samma doser som de som används i sedvanlig klinik, och för ustekinumab, sedvanlig skillnad i dos beroende av patientens vikt. Resultaten tyder på att ixekizumab skulle kunna ha bättre effekt på psoriasissymtom och livskvalitet än ustekinumab efter 12 och 24 veckors behandling, men är inte tillräckligt tillförlitliga för att det ska gå att dra säkra slutsatser av dem.

Både ixekizumab och ustekinumab ges som subkutan injektion, och efter instruktion kan patienten själv hantera behandlingen hemma.

Resultattabeller

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
Psoriasisssymtom	302 (1)	Ixekizumab har bättre effekt än ustekinumab	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser om skillnader i effekt mellan behandlingarna
Livskvalitet	302 (1)	Ixekizumab har bättre effekt än ustekinumab	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser om skillnader i effekt mellan behandlingarna

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Tabell 7.26
Övergripande sammanställning av effekten för behandling med ixekizumab i dosen 80 mg varannan vecka jämfört med ustekinumab, efter 12 eller 24 veckor.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 75	302 (1)	Ixekizumab: 88,2 % Ustekinumab: 68,7 %	Skillnad: 19,5 procentenheter	RR 1,28 (1,14 till 1,45)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med kvalitetsbrister	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	302 (1)	Ixekizumab: 72,8 % Ustekinumab: 42,2 %	Skillnad: 30,6 procentenheter	RR 1,73 (1,41 till 2,12)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med kvalitetsbrister	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 100	302 (1)	Ixekizumab: 36,0 % Ustekinumab: 14,5 %	Skillnad: 21,5 procentenheter	RR 2,49 (1,62 till 3,84)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med kvalitetsbrister	Underlaget räcker inte för slutsatser
DLQI (0 eller 1 på skalan)	302 (1)	Ixekizumab: 61,0 % Ustekinumab: 44,6 %	Skillnad: 16,4 procentenheter	RR 1,37 (1,10 till 1,70)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med kvalitetsbrister	Underlaget räcker inte för slutsatser

Tabell 7.27
Effekten av behandling med ixekizumab i dosen 80 mg varannan vecka jämfört med ustekinumab, efter 12 veckor, redovisning av enskilda resultat.

DLQI = Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad

Tabell 7.28
Effekten av behandling med ixekizumab i dosen 80 mg varannan vecka jämfört med ustekinumab, efter 24 veckor, redovisning av enskilda resultat.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 75	302 (1)	Ixekizumab: 91,2 % Ustekinumab: 81,9 %	Skillnad: 9,3 procent-enheter	RR 1,11 (1,02 till 1,22)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med kvalitetsbrister	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	302 (1)	Ixekizumab: 81,3 % Ustekinumab: 59,0 %	Skillnad: 22,3 procent-enheter	RR 1,41 (1,21 till 1,63)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med kvalitetsbrister	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 100	302 (1)	Ixekizumab: 49,3 % Ustekinumab: 23,5 %	Skillnad: 25,8 procent-enheter	RR 2,10 (1,52 till 2,90)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med kvalitetsbrister	Underlaget räcker inte för slutsatser
DLQI (0 eller 1 på skalan)	302 (1)	Ixekizumab: 66,2 % Ustekinumab: 53,0 %	Skillnad: 13,2 procent-enheter	RR 1,25 (1,04 till 1,50)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie med kvalitetsbrister	Underlaget räcker inte för slutsatser

DLQI = Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad

Sekukinumab jämfört med placebo

Beskrivning av ingående studier

Fyra randomiserade och kontrollerade multicenterstudier med sammanlagt 1 385 deltagare ingår i översikten [98,121,122]. Två av dem presenteras i samma publikation [98]. Två studier, en som är genomförd i Nordamerika och Europa [121] och en som genomförts på flera olika studiecentra, spridda över världen [122], har studiepopulationer där cirka 90 procent av deltagarna har ljus hy av europeisk typ (caucasian). De två övriga studierna, som också har genomförts på flera studiecentra i olika världsdelar, hade en mer blandad studiepopulation, där cirka 70 procent av deltagarna har olika ljus hy (caucasian) [98]. I alla undersökningsgrupper var andelen kvinnor cirka 30 procent och andelen män cirka 70 procent, och medelåldern omkring 45 år. Deltagarnas BMI varierade mellan 28 och 30 [98,122], och den genomsnittliga vikten var cirka 90 kg [121,122].

Inklusionskraven har varit vuxen ålder över 18 år med kronisk plackpsoriasis sedan minst sex månader tillbaka, och med svårighetsgraden PASI ≥ 12 , BSA ≥ 10 och ≥ 3 procent på en modifierad IGA-skala. I en av studierna användes tidigare behandling med etanercept som ett exklusionskriterium [98]. Annan tidigare biologisk behandling var tillåten, och i sekukinumabgruppen hade 11,6 procent haft en tidigare biologisk behandling.

Interventionsgrupperna har behandlats med sekukinumab 300 mg i subkutan injektion, inledningsvis i dosen 300 mg per vecka i fyra veckor och därefter i dosen 300 mg per fyra veckor. Kontrollgrupperna har fått placebo enligt samma behandlingsregim [98,121,122].

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

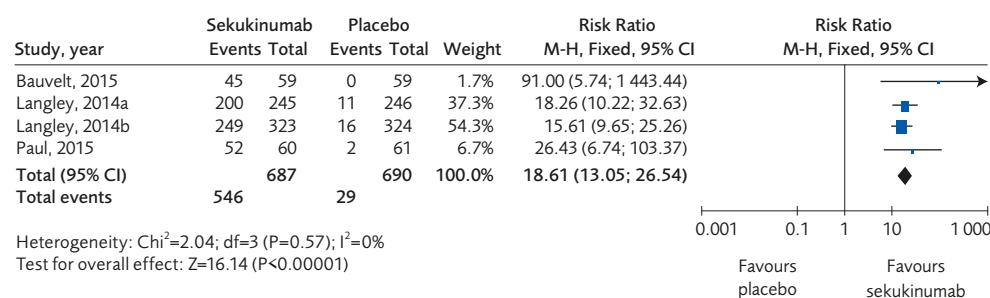
Psoriasisssymtom

Samtliga studier har redovisat effekten på psoriasisssymtom som procentuell förbättring på PASI på nivåerna PASI 75, PASI 90 och PASI 100 och samtliga 1 385 deltagare ingår i analyserna [98,121,122].

Sammantaget visar resultaten att sekukinumab har effekt på psoriasisssymtom vid måttlig till svår psoriasis. Till exempel uppnådde 79,5 procent av deltagarna i sekukinumabgrupperna jämfört med 4,2 procent i placebogrupperna PASI 75 efter 12 veckors behandling, och 56,6 jämfört med 1,1 procent uppnådde PASI 90 vid samma tidpunkt. Resultaten har klinisk relevans och är statistiskt signifikanta (Figur 7.37–7.39 och Tabell 7.30).

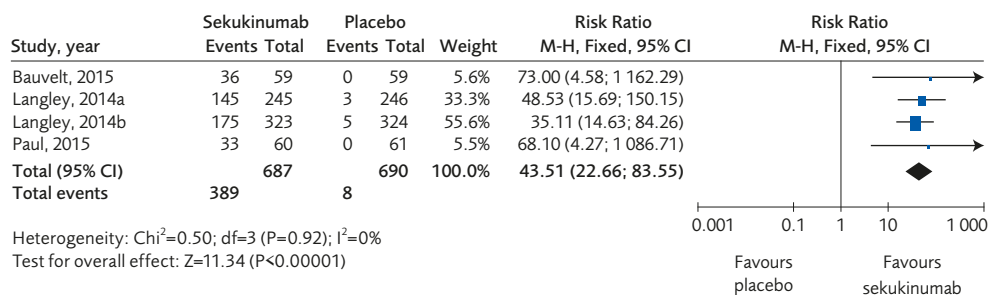
Evidensgradering

Vi har bedömt det vetenskapliga underlaget för effekten av sekukinumab vid måttlig till svår psoriasis som måttligt tillförlitligt. Vid evidensgraderingen gjorde vi för samtliga utfall ett avdrag för studiekvalitet på grund av att alla studier i underlaget har designats och finansierats av samma läkemedelsföretag, som har ett intresse investerat i substansen sekukinumab.

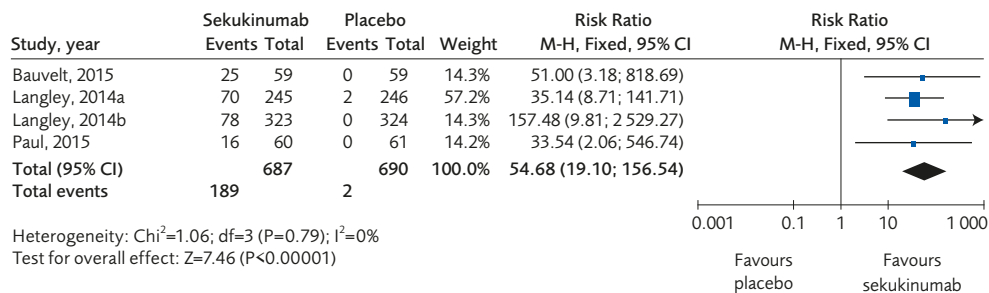


Figur 7.37
Andelen som uppnådde PASI 75 efter 12 veckor.

Figur 7.38
Andelen som uppnådde PASI 90 efter 12 veckor.



Figur 7.39
Andelen som uppnådde PASI 100 efter 12 veckor.



Livskvalitet

Två studier med sammanlagt 653 deltagare har redovisat mått för effekten av sekuninumab på livskvalitet och då mätt effekten som genomsnittlig förändring på DLQI [98].

De deskriptiva resultaten visar en kliniskt viktig genomsnittlig förbättring i sekukinumabgrupperna (-11,4 respektive -10,4 skalsteg på DLQI-skalan efter 12 veckor) jämfört med placebo grupperna (-1,1 respektive -1,9). Men ingen av studierna har angett spridningsmått runt medelvärdet och vi har därför inte kunnat undersöka om skillnaden mellan grupperna är statistiskt säkerställd. Skillnaden kan därför vara slumpmässig (Tabell 7.38).

Evidensgradering

Vi har gjort bedömningen att underlaget inte räcker för att dra några säkra slutsatser om effekten av sekuninumab på livskvalitet. Vid evidensgradering av resultatet har vi gjort tre avdrag, dels på grund av brister i underlagets studie-kvalitet, då alla ingående studier i underlaget har designats av företag med egen-intresse för sekukinumab, och dels på grund av resultatets precision. Vi gjorde två avdrag för brister i precision på grund av att resultatets statistiska tillförlitlighet inte går att beräkna.

Biverkningar

Vi har hämtat beskrivningar av läkemedelsrelaterade händelser från de RCT-studier som ingår i översikten. De täcker som längst en uppföljningslängd på 12 veckors behandling. Utöver det har vi för två av de studier som ingår [121,122] identifierat open-label extensionstudier som följer effekten av och

risker med kontinuerlig behandling under upp till ett år [123,124]. Från de studierna har vi hämtat information om läkemedelsrelaterade problem efter en längre tids behandling.

Biverkningar på kort sikt (0–12 veckor)

Andelen deltagare som rapporterat någon form av behandlingsrelaterad händelse under uppföljningstiden varierar från 47,0 till 70,0 procent. Sekukinumab-behandlade deltagare har rapporterat sådana händelser i något högre grad än placebobehandlade (50,8–70,0 % jämfört med 47,0–54,1 %).

Mellan 1,2 och 5,1 procent av deltagarna i sekukinumabgrupperna rapporterade en allvarlig behandlingsrelaterad händelse jämfört med 1,6 och 1,8 procent i placebogrupperna. Den högsta andelen (5,1 %), rapporterades i sekukinumabgruppen i studien som genomförts i Nordamerika och Europa [121]. Mellan 0 och 1,7 procent av deltagarna i sekukinumabgrupperna avbröt på grund av en läkemedelsrelaterad händelse jämfört med 0,9 till 1,7 procent i placebogrupperna.

Allmänna infektioner rapporterades av 26,7–29,4 procent av deltagarna i interventionsgrupperna jämfört med 16,2–19,3 procent i placebogrupperna. I övrigt var förekomsten av andra specifika behandlingsrelaterade händelser ungefär densamma i sekukinumab- och i placebogrupperna för de vanligast angivna händelserna, som nasofaryngit, huvudvärk, ryggsmärta, illamående och diarré. En känd biverkning vid behandling med IL-17-hämmare är svampinfektion vilket förekom hos ett fåtal patienter i sekukinumabgruppen.

Biverkningar på lång sikt (1 år)

I de open-label extensionstudier som följt deltagare under ett års kontinuerlig ustekinumabbehandling [123,124] var andelen deltagare som rapporterade någon form av behandlingsrelaterad händelse 74,4 respektive 88,6 procent. Allvarliga behandlingsrelaterade händelser rapporterades av 6 respektive 8 procent, och en av studierna rapporterade även ett dödsfall [123]. Mellan 0 och 3 procent av deltagarna avbröt sitt deltagande i studierna under året till följd av biverkningar.

De vanligast förekommande händelserna var inflammation i näsa och hals, inflammation i de övre luftvägarna, huvudvärk, hosta, diarré och svampinfektion, vilket rapporterades hos mellan 2 och 11 procent av deltagarna.

Kommentar

Resultaten visar att sekukinumab har mycket god effekt på psoriasissymtom vid måttlig till svår psoriasis och att en hög andel personer uppnår en kliniskt relevant förbättring efter 12 veckors behandling. Däremot saknas tillräckligt underlag för att kunna dra säkra slutsatser om effekten på livskvalitet.

Deltagarna i studierna som ingår i översikten motsvarar troligen väl de patienter som kan bli föremål för sekukinumabbehandling i svensk klinik. Dock med undantaget att vissa studiedeltagare [98] inte behandlats med etanercept tidigare, vilket patienter i svensk klinik mycket väl kan ha gjort.

Liksom flera andra biologiska läkemedel ges sekukinumab i subkutan injektion, antingen i förfylld penna eller i förfylld spruta. Det gör att patienten själv efter instruktion kan hantera och administrera läkemedlet hemma.

Resultattabeller

Tabell 7.29
Övergripande sammanställning av resultat för effekten av behandling med sekukinumab i dosen 300 mg per vecka i 4 veckor och därefter 300 mg var 4:e vecka jämfört med placebo efter 12 veckor.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka Avdrag	Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	1 385 (4)	Sekukinumab har bättre effekt än placebo	Måttlig ⊕⊕⊕○	-1 studie-kvalitet	Samtliga effektmått visar entydigt bättre effekt på psoriasis-symtom
Livskvalitet	1 146 (2)	Sekukinumab har bättre effekt än placebo	Otillräcklig ⊕○○○	-1 studie-kvalitet	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser om effekt

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Tabell 7.30
Effekten av behandling med sekukinumab i dosen 300 mg per vecka i 4 veckor och därefter 300 mg var 4:e vecka jämfört med placebo efter 12 veckor, redovisning av enskilda resultat.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 75	1 385 (4)	Sekukinumab: 79,5 % Placebo: 4,2 %	75,3 procent-enheter	RR 18,61 (13,05 till 26,54)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 75 med sekukinumab
PASI 90	1 385 (4)	Sekukinumab: 56,6 % Placebo: 1,1 %	55,5 procent-enheter	RR 43,51 (22,66 till 83,55)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 90 med sekukinumab.
PASI 100	1 385 (4)	Sekukinumab: 27,5 % Placebo: 0,3 %	27,2 procent-enheter	RR 54,68 (19,10 till 156,54)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 100 med sekukinumab
Förändring på DLQI	1 146 (2)	Sekukinumab: -11,4 respektive -10,4 Placebo: -1,1 respektive -1,9	Skillnad: -10,3 respektive -8,5		Otillräcklig ⊕○○○ -1 studie-kvalitet -2 precision	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser om effekt

DLQI = Dermatology Life Quality Index; KI = Konfidensintervall; PASI = Psoriasis Area Severity Index; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Risk ratio; SMD = Standardiserad medelvärdeskillnad

Sekukinumab jämfört med Etanercept

Beskrivning av ingående studier

En randomiserad och kontrollerad studie med 653 deltagare ingår i översikten [98]. Studien har genomförts vid ett stort antal centra över hela världen och i en etniskt blandad studiepopulation. Andelen deltagare med ljus hudtyp (caucasian) var cirka 70 procent. Andelen kvinnor var cirka 30 procent och andelen män cirka 70 procent. Medelåldern i båda undersökningsgrupper var ungefär 44 år och deltagarnas BMI i genomsnitt 28.

Deltagarna skulle vara vuxna personer över 18 år med kronisk plackpsoriasis sedan minst 6 månader tillbaka, och med minst 12 på PASI, BSA ≥ 10 och IGA ≥ 3 vid baslinjen. Exklusionskriterium i båda grupperna var tidigare behandling med etanercept. Annan tidigare biologisk behandling var dock tillåten, och i sekukinumabgruppen hade 11,6 procent haft en tidigare biologisk behandling jämfört med 13,8 procent i etanerceptgruppen.

Sekukinumabgruppen behandlades med sekukinumab 300 mg per dos i subkutan injektion, inledningsvis med en dos per vecka och efter en månad en dos var fjärde vecka. *Etanerceptgruppen* behandlades med etanercept 100 mg per vecka i subkutan injektion fördelat i doser på 50 mg två gånger per vecka. Behandlingseffekten utvärderades efter 12 veckor.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

Förändring av psoriasisssymtom har redovisats som procentuell förändring på PASI och på nivåerna PASI 75, PASI 90 och PASI 100. Resultaten bygger på data från alla 653 deltagare.

Resultaten visar att sekukinumab hade bättre effekt på psoriasisssymtom än etanercept vid måttlig till svår psoriasis. I sekukinumabgruppen uppnådde 77,1 procent PASI 75 och 54,2 procent uppnådde PASI 90, jämfört med 44 respektive 20,7 procent i etanerceptgruppen. Resultaten var statistiskt signifikanta för en skillnad i effekt mellan behandlingsgrupperna (Tabell 7.32).

Evidensgradering

Vi har bedömt att det vetenskapliga underlaget för en skillnad i effekt mellan sekukinumab och etanercept har begränsad tillförlitlighet. Vi har gjort två avdrag, både för samtliga enskilda effektmått och för det sammanvägda effektmåttet. Ett avdrag gjordes för brister i underlagets studiekvalitet eftersom det är hämtat från enbart en studie som har designats och sponsrats av ett läkemedelsföretag med eget intresse för en av testsubstanserna (sekukinumab), och ett avdrag gjordes för brister i överförbarhet eftersom enbart en studie ingår och vi saknar information om hur ytterligare en studie skulle ha påverkat respektive effektmått.

Livskvalitet

Livskvalitet mättes som förändring på DLQI-skalan och utfallet bygger på resultaten från samtliga 653 deltagare.

Den genomsnittliga förbättringen på DQLI var betydande i båda jämförelsegrupperna (–10,4 i sekukinumabgruppen och –7,9 i etanerceptgruppen), men något större i sekukinumabgruppen (–2,5). Studien redovisade inte något spridningsmått och det är därför inte möjligt att beräkna om skillnaden mellan behandlingsgrupperna var statistiskt signifikant (Tabell 7.32). Skillnaden kan därför ha varit slumpmässig.

Evidensgradering

Vi har gjort bedömningen att underlaget inte räcker för att ta ställning till om det är någon skillnad i effekt på livskvalitet mellan behandling med sekukinumab respektive etanercept vid måttlig till svår psoriasis. Vi har gjort tre avdrag för effektmåttet. Vi har dragit av för brister i underlagets studiekvalitet och för brister i överförbarhet. Vi har dessutom gjort ytterligare ett avdrag för brister i precision eftersom vi saknar spridningsmått.

Biverkningar

Uppgifterna om läkemedelsrelaterade händelse är hämtade från den studie som ingår i översikten och täcker behandlingens längd 12 veckor [98]. För en mer detaljerad beskrivning av händelser i samband med behandling, och för etanercept händelser på längre sikt, se underlagen som jämför respektive behandlingssubstans med placebo.

Andelen deltagare som rapporterade någon behandlingsrelaterad händelse var ungefär densamma i båda behandlingsgrupperna (55,5 % i sekukinumab respektive 57,6 % i etanerceptgruppen). Samma sak gäller andelen allvarliga händelser och andelen deltagare som avbröt till följd av en läkemedelsrelaterad händelse (1,2 % i sekukinumab respektive 1,9 % i etanerceptgruppen). En känd biverkning vid behandling med IL-17-hämmare är svampinfektion. Sådana infektioner var vanligare i sekukinumabgruppen än i etanerceptgruppen (4,7 % respektive 2,3 % rapporterade milda till måttliga candidainfektioner). Svampinfektionerna föranledde inte några studieavbrott utan hävdades med sedvanlig behandling.

De vanligast förekommande rapporterade händelserna var inflammation och smärta i näsa och svalg, övre luftvägsinfektioner, huvudvärk, klåda, besvär från mag-tarmkanalen och lågt blodtryck. Ledsmärta inträffade något oftare i etanerceptgruppen medan mag-tarmsymtom var något vanligare i sekukinumabgruppen.

Kommentar

Jämförelsen visar att sekukinumab har en bättre effekt än etanercept, räknat som andelen patienter som uppnår en kliniskt relevant förbättring på psoriasis-symtom vid behandling av måttlig till svår psoriasis. Men underlaget har brister och tillförlitligheten av resultatet är begränsad. Det går inte att bedöma om det finns någon skillnad i effekt på livskvalitet mellan behandling med sekukinumab eller med etanercept. För båda utfallen, psoriasis-symtom såväl som livskvalitet, hade vi troligen kunnat uttala oss med större säkerhet om vi haft tillgång till fler studier som undersökt samma jämförelse.

Få deltagare drabbades av någon allvarigare behandlingsrelaterad händelse (1,2 och 1,9 %), men något fler i sekukinumabgruppen drabbades av milda och måttliga candidainfektioner, en känd biverkning vid behandling med IL-17-hämmare.

Deltagarna i den studie som ingår i översikten motsvarar troligen väl de patienter som kan bli föremål för sekukinumab- eller etanerceptbehandling i svensk klinik, dock med undantaget att studiedeltagarna inte behandlats med etanercept tidigare, vilket patienter i svensk klinik mycket väl kan ha gjort.

Sekukinumab ges som subkutan injektion, antingen med förfylld penna eller med förfylld spruta och patienten kan själv efter instruktion hantera och administrera läkemedlet hemma.

Resultattabeller

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	653 (1)	Sekukinumab har bättre effekt än etanercept	Begränsad ⊕⊕○○ -1 studiekvalitet -1 överförbarhet	Resultaten visa att sekukinumab har bättre effekt än etanercept på psoriasis-symtom
Livskvalitet	653 (1)	Sekukinumab har bättre effekt än etanercept	Otillräcklig ⊕○○○ -1 studiekvalitet -1 överförbarhet -1 precision	Resultaten räcker inte för att dra säkra slutsatser

Tabell 7.31
Övergripande sammanställning av effekten för behandling med sekukinumab i dosen 300 mg per vecka i 4 veckor och därefter var 4:e vecka jämfört med etanercept, efter 12 veckor.

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Tabell 7.32
Effekten av behandling med sekukinumab i dosen 300 mg per vecka i 4 veckor och därefter var fjärde vecka, jämfört med etanercept 100 mg per vecka efter 12 veckor. Redovisning av enskilda resultat.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 75	653 (1)	Sekuinumab: 77,1 % Etanercept: 44,0 %	Skillnad: 33,1 procent-enheter	RR 1,75 (1,53 till 2,01)	Begränsad ⊕⊕○○ -1 studie-kvalitet -1 överför-barhet	Fler når PASI 75 med sekukinumab
PASI 90	653 (1)	Sekuinumab: 54,2 % Etanercept: 20,7 %	Skillnad: 33,5 procent-enheter	RR 2,61 (2,06 till 3,31)	Begränsad ⊕⊕○○ -1 studie-kvalitet -1 överför-barhet	Fler når PASI 90 med sekukinumab
PASI 100	653 (1)	Sekuinumab: 24,1 % Etanercept: 4,3 %	Skillnad: 19,8 procent-enheter	RR 5,57 (3,22 till 9,63)	Begränsad ⊕⊕○○ -1 studie-kvalitet -1 överför-barhet	Fler når PASI 100 med sekukinumab
Förändring på DLQI	653 (1)	Sekuinumab: -10,4 Etanercept: -7,9	Skillnad: -2,5 (KI går inte att beräkna – spridnings-mått saknas)		Otillräcklig ⊕○○○ -1 studie-kvalitet -1 överför-barhet -1 precision	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser

DLQI = Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad

Sekukinumab jämfört med ustekinumab

Beskrivning av ingående studier

En randomiserad och kontrollerade studie med 664 deltagare, publicerad år 2016, ingår i översikten [125]. Studien har utförts på ett stort antal studiecentra i ett flertal länder i Europa och Nordamerika och även i några asiatiska länder. Andelen kvinnor var cirka 30 procent och andelen män cirka 70 procent. Andelen deltagare med ljus hudtyp (caucasian) var 89 procent i sekukinumabgruppen och 85 procent i ustekinumabgruppen. Deltagarnas genomsnittliga BMI var 29, medelvikt 87,4 kg, och den genomsnittliga åldern var 45 år.

För inklusion krävdes måttlig till svår plackpsoriasis sedan minst sex månader tillbaka. Måttlig psoriasis definierades som minst 12 på PASI, minst 3 på IGA-skalan (moderate) och som ett BSA på minst 10. Randomisering till studien utfördes stratifierad efter vikt. Skälet till det var att en av behandlingarna gavs i olika doser beroende på vikt (ustekinumab) och att man på grund av det har velat stratifiera analyserna för de viktgrupperna. Exklusionskriterier var tidigare behandling med annan IL-17-hämmare eller med ustekinumab. Annan tidigare biologisk behandling var tillåten. I sekukinumabgruppen hade 14,2 procent haft en tidigare biologisk behandling jämfört med 13,0 procent i ustekinumabgruppen.

Sekukinumabgruppen behandlades med sekukinumab i subkutan injektion i dosen 300 mg. De första fyra behandlingsveckorna fick deltagarna en dos i veckan och därefter en dos var fjärde vecka. *Ustekinumabgruppen* behandlades med ustekinumab i subkutan injektion vecka 0, vecka 4 och därefter var tolfte vecka. Deltagare med en vikt under 100 kg behandlades med 45 mg per dos och deltagare med en vikt på över 100 kg med 90 mg per dos. Behandlings-effekterna utvärderades efter 16 och efter 52 veckor.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

Effekten på psoriasisssymtom är rapporterad som procentuell förbättring på PASI på nivån PASI 90. I de stratifierade analyserna av viktgruppen under 100 kg ingår 508 deltagare och i viktgruppen över 100 kg ingår 161 deltagare. I de analyser som inkluderat alla oavsett vikt ingår 669 deltagare [125].

Resultaten från studien visar att båda behandlingar hade god effekt på psoriasisssymtom mätt som andel personer som uppnådde en kliniskt relevant förbättring, men att sekukinumab hade en något bättre effekt på psoriasisssymtom än ustekinumab (Tabell 7.33–7.35). Skillnaden i effekt mellan behandlingarna var mer uttalad efter 16 veckor (21,4 procentenheter) men mindre efter 52 veckor (13,4 procentenheter). Skillnaden i effekt var större i gruppen med lägre vikt jämfört med gruppen med högre vikt (23,3 jämfört med 15,9 procentenheter efter 16 veckor), trots den högre dosen ustekinumab i gruppen med högre vikt.

Evidensgradering

Vid evidensgraderingen har vi bedömt resultatens tillförlitlighet som begränsad både för de analyser som behandlar deltagare med en vikt under 100 kg och de som behandlar alla deltagare, både efter 16 och efter 52 veckor. Vi har gjort avdrag dels för brister i överförbarhet på grund av att enbart en studie ingår i underlaget och att vi därför saknar information om andra studiepopulationer, och dels på grund av brister i studiekvalitet och precision. Detta eftersom den studie som ingår har varit designad och sponsrad av ett företag med intresse för en av testsubstanserna (sekukinumab) och för att fler deltagare hade kunnat förändra resultaten.

För de stratifierade resultaten som enbart tar hänsyn till viktgruppen över 100 kg har vi bedömt att underlaget inte räcker för att dra säkra slutsatser för om det finns någon skillnad i effekt mellan behandlingarna. Det beror på brister i underlagets resultat som hämtats från enbart en studie, och, för den här viktgruppen, ett för litet antal deltagare. Fler studier och fler deltagare hade kunnat bidra till säkrare resultat.

Livskvalitet

Effekten på livskvalitet är redovisad som andelen deltagare som skattat 0 eller 1 (inga eller få problem) på DLQI. Resultaten har inte stratifierats för vikt utan alla deltagare som har lämnat information (n=664) har tagits med i analyserna.

Resultaten visar att cirka 70 procent i sekukinumabgruppen och cirka 60 procent i ustekinumabgruppen skattade 0 eller 1 på DLQI både efter 16 och 52 veckor (Tabell 7.34–7.35). Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var alltså ungefär 10 procentenheter vid båda uppföljningstillfällena och visar en något bättre effekt på livskvalitet för sekukinumab.

Evidensgradering

Vi har bedömt att underlaget inte räcker för att dra slutsatser om skillnader i effekt mellan behandlingarna. Vi har gjort tre avdrag, varav ett för brister i överförbarhet och två för brister i studiekvalitet och precision. Resultaten har hämtats från enbart en studie som dessutom har sponsrats av ett företag med intresse för sekukinumab. Vi vet därför inte hur de skulle ha jämfört sig med resultat från andra studier. Studien redovisar inte heller något spridningsmått för skattningen vilket gör att vi inte kan beräkna den statistiska säkerheten för en skillnad i effekt mellan behandlingarna.

Biverkningar

Uppgifterna är hämtade från den studie som ingår i underlaget och täcker som längst 52 veckors uppföljning [125]. Vissa uppgifter är uttryckta som antalet händelser per 100 personår, men andra som andelen deltagare som drabbats. Redovisningen gäller samtliga deltagare, den är inte stratifierad för vikt eller dos ustekinumab.

Antalet rapporterade händelser per 100 personår var 281 i sekukinumabgruppen jämfört med 250 i ustekinumabgruppen. Den takt med vilken allvarliga händelser inträffade var 9,6 i sekukinumabgruppen jämfört med 8,5 i ustekinumabgruppen. Andelen deltagare som avbröt till följd av en behandlingsrelaterad händelse var ungefär densamma i båda grupperna (3 respektive 2,7 procent). Infektioner inträffade i ungefär samma takt i båda grupperna (27,1 respektive 31/100 år).

De vanligast rapporterade specifika händelserna var inflammation i näsa och svalg, huvudvärk, övre luftvägsinfektioner, ledsmärta, diarré och ryggvärk. De inträffade alla i ungefär samma takt i båda behandlingsgrupperna. En känd biverkning med IL-17-hämmare var svampinfektion i munhåla eller genitalt, vilket drabbade ett fåtal patienter i båda grupperna.

Kommentar

Resultaten visar att behandling med sekukinumab har en något bättre effekt på psoriasisymtom än ustekinumab vid måttlig till svår psoriasis, och att något större andel personer uppnår en klinisk relevant förbättring på både kortare och längre sikt. Resultatet har en begränsad tillförlitlighet och kan förändras med bidrag från nya studier. Det går inte att dra några säkra slutsatser för om effekterna på livskvalitet skiljer sig mellan de två behandlingarna. Resultaten bygger på behandling med samma doser som de som används i sedvanlig klinik, och för ustekinumab, sedvanlig skillnad i dos beroende av patientens vikt.

Få deltagare drabbades av allvarliga biverkningar i den studie som ingår i underlaget, men, på samma sätt som för andra IL-17-hämmare, fick fler deltagare i sekukinumabgruppen jämfört med ustekinumabgruppen milda till måttliga svampinfektioner (candida) jämfört med ustekinumabgruppen. Skillnaden var dock inte statistiskt säkerställd och kan vara ett slumpfynd.

Deltagarna i den studie som resultatet är hämtat ifrån motsvarar troligen de patienter som kan bli föremål sekukinumabbehandling i svensk klinik. Med undantaget att studiedeltagarna inte behandlats med ustekinumab eller annan IL-17 hämmare tidigare, vilket patienter på svensk klinik mycket väl kan ha gjort.

Secukinumab ges som subkutan injektion, antingen med förfylld penna eller med förfylld spruta och en patient kan själv efter instruktion hantera och administrera läkemedlet hemma.

Resultattabeller

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Effekt	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	669 (1)	Sekukinumab har bättre effekt än ustekinumab	Begränsad ⊕⊕○○ -1 överförbarhet -1 studiekvalitet och precision	Resultaten visar att sekukinumab har bättre effekt på psoriasisymtom än ustekinumab
Livskvalitet	664 (1)	Sekukinumab har bättre effekt än ustekinumab	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser om skillnader i effekt på livskvalitet

Tabell 7.33
Övergripande sammanställning av effekten för behandling med sekukinumab 300 mg var 4:e vecka jämfört med ustekinumab i doserna 45 mg för patienter ≤100 kg och 90 mg för patienter >100 kg givet vecka 0, 4 och var 12:e vecka därefter. Effekter efter 16 och 52 veckor.

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Tabell 7.34
Effekten av behandling med sekukinumab 300 mg var 4:e vecka jämfört med ustekinumab i doserna 45 mg för patienter ≤100 kg och 90 mg för patienter >100 kg givet vecka 0, 4 och var 12:e vecka därefter. Redovisning av enskilda resultat, med eller utan stratifiering för vikt, efter 16 veckor.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 90	508 (1)	Sekukinumab: 83,6 %	Skillnad: 23,3 procentenheter	RR 1,39 (1,24 till 1,55)	Begränsad ⊕⊕○○	Fler ≤100 kg uppnår PASI 90 med sekukinumab
Vikt: ≤100 kg		Ustekinumab: 60,3 %			-1 överförbarhet	
					-1 studie-kvalitet och precision	
PASI 90	161 (1)	Sekukinumab: 64,1 %	Skillnad: 15,9 procentenheter	RR 1,33 (1,01 till 1,76)	Otillräcklig ⊕○○○	Underlaget räcker inte för slutsatser
Vikt: >100 kg		Ustekinumab: 48,2 %			-3	
					1 studie och få deltagare	
PASI 90	669 (1)	Sekukinumab: 79 %	Skillnad: 21,4 procentenheter	RR 1,37 (1,23 till 1,53)	Begränsad ⊕⊕○○	Fler uppnår PASI 90 med sekukinumab
Alla		Ustekinumab: 57,6 %			-1 överförbarhet	
					-1 studie-kvalitet och precision	
0 eller 1 på DLQI	664 (1)	Sekukinumab: ≈70 %	Skillnad: ≈10 procentenheter	Går inte att beräkna	Otillräcklig ⊕○○○	Fler uppnår 0 eller 1 på DLQI med sekukinumab
Alla		Ustekinumab: ≈60 %			-1 överförbarhet	
					-2 studie-kvalitet och precision	

DLQI = Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad

Tabell 7.35
Effekten av behandling med sekukinumab 300 mg var 4:e vecka jämfört med ustekinumab i doserna 45 mg för patienter ≤100 kg och 90 mg för patienter >100 kg givet vecka 0, 4 och var 12:e vecka därefter. Redovisning av enskilda resultat, med eller utan stratifiering för vikt, efter 52 veckor.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 90	508 (1)	Sekukinumab: 78,5 %	Skillnad: 16,2 procentenheter	RR 1,26 (1,12 till 1,41)	Begränsad ⊕⊕○○	Fler ≤100 kg uppnår PASI 90 med sekukinumab
Vikt: ≤100 kg		Ustekinumab: 62,3 %			-1 överförbarhet	
					-1 studie-kvalitet och precision	
PASI 90	161 (1)	Sekukinumab: 62,8 %	Skillnad: 16,2 procentenheter	RR 1,13 (0,88 till 1,47)	Otillräcklig ⊕○○○	Underlaget räcker inte för slutsatser
Vikt: >100 kg		Ustekinumab: 55,4 %			-3	
					1 studie och få deltagare	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.35
fortsättning

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 90 Alla	669 (1)	Sekukinumab: 74 % Ustekinumab: 60,6 %	Skillnad: 13,4 procent- enheter	RR 1,22 (1,10 till 1,36)	Begränsad ⊕⊕○○ -1 överför- barhet -1 studie- kvalitet och precision	Fler uppnår PASI 90 med sekukinumab
0 eller 1 på DLQI Alla	664 (1)	Sekukinumab: 71,6 % Ustekinumab: 59,2 %	Skillnad: 12,4 procent- enheter	RR 1,21 (1,08 till 1,35)	Otillräcklig ⊕○○○ -1 överför- barhet -2 studie- kvalitet och precision	Underlaget räcker inte för slutsatser

DLQI = Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad

Ustekinumab jämfört med placebo

Beskrivning av ingående studier

Fyra randomiserade och kontrollerade multicenterstudier, publicerade i fem olika artiklar, och med sammanlagt 2 855 deltagare ingår i översikten [126–130]. Flertalet av dem, och de som undersöker behandling av vuxna personer med psoriasis, är publicerade mellan år 2008 och 2011 [127–130]. Den senast publicerade studien, från år 2015 undersöker barn [126]. Samtliga studier utom en har utförts vid flera olika studiecentra i Nordamerika och i Europa [126–129]. En liten studie med 121 deltagare kommer från Asien (Taiwan och Sydkorea) [130].

Alla studier har krävt att deltagarna har kronisk plackpsoriasis med ett PASI-värde från 12 och BSA från 10. Studien av barn har ytterligare krav på PGA från 3 [126]. Vuxen ålder har definierats från 18 [127–129] respektive 20 år [130]. Studien av barn, som innehåller endast 73 deltagare, har inkluderat personer från 12–17 år [126]. Alla studier tillät tidigare biologisk behandling, något som många deltagare också hade prövat, mellan 40 och 50 procent i de större nordamerikanska och europeiska studierna [127–129], cirka 15 procent i den asiatiska studien [130] och 10 procent i studien av barn [126]. I de större studierna, för att säkerställa en jämn viktfordelning över jämförelsegrupperna, har deltagarna före randomisering delats in i grupper (stratifierats) beroende på vikt under respektive över 90 kg som därefter randomiserats till jämförelsegrupperna [127–129].

Andelen kvinnor/män var ungefär 30/60 procent i de större studierna [127–129]. I barnstudien var könsfördelningen jämn [126]. Deltagarnas snittvikt ligger på cirka 90 kg, förutom i den asiatiska studien som istället angett andelen deltagare med övervikt (BMI >25 och som var cirka 40 % [130]) och studien av barn, där snittvikten för alla, oberoende på ålder var cirka 63 kg [126]. I barnstudien var andelen deltagare med ljus hudtyp (caucasian) 94 procent [126] och i den asiatiska studien var 100 procent av deltagarna av kinesiskt eller koreanskt ursprung [130]. I övriga studier saknas uppgifter.

Interventionsgrupperna i studierna av vuxna har behandlats med ustekinumab i dosen 45 mg eller 90 mg som administrerats i subkutan injektion vecka 0 och 4. I den asiatiska studien har enbart dosen 45 mg ingått [130]. I barnstudien fick barn under 60 kg ustekinumab i dosen 0,75 mg/kg, barn över 60 kg fick 45 mg och barn över 90 kg fick 90 mg vecka 0 och 4 [126]. *Placebogrupperna* fick placebo enligt samma behandlingsregim. Uppföljningslängden för de kontrollerade studiefaserna var 12 veckor, vilket därmed också är den uppföljningstid vi avgränsat oss till att redovisa resultat från. Deltagarna i samtliga studier fortsatte därefter i studien med vetskap om vilken behandlingsarm de tillhörde.

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

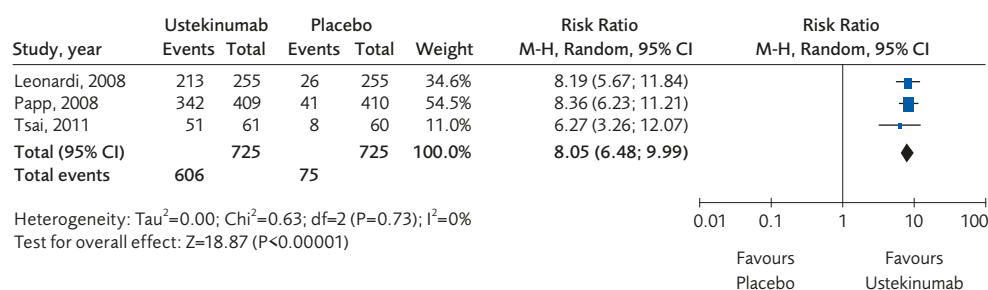
Behandlingseffekten på psoriasisssymtom är i alla studier redovisad som procentuell förbättring på PASI och i flertalet studier förbättring på nivåerna PASI 50, 75, 90 och 100 [127–130]. Jämförelserna mellan ustekinumab i dosen 45 mg och placebo bygger på 1 390 deltagare och de mellan ustekinumab 90 mg och placebo på 1 332 deltagare (skillnaden beror på att den asiatiska studien enbart undersökt dosen 45 mg). I barnstudien redovisades förbättring på nivåerna PASI 75 och 90. Antalet deltagare i den studien var 64 [126].

Sammantaget visar resultaten efter 12 veckors behandling att ustekinumab, både i dosen 45 och 90 mg, har god effekt på psoriasisssymtom vid måttlig till svår psoriasis hos vuxna. Efter 12 veckor hade 66,9 procent i den grupp som behandlades med 45 mg, och 72,1 procent av de som behandlades med 90 mg uppnått PASI 75 jämfört med cirka 3,5 procent i placebogrupperna. I den grupp som fick 45 mg var andelen deltagare 42,6 procent som uppnådde PASI 90, och i den grupp som fick 90 mg uppnådde 45,4 procent PASI 90 jämfört med 0 respektive 1,2 procent i placebogruppen. Skillnaden mellan behandlings- och placebogrupperna var statistiskt säkerställd för samtliga utfall (Figur 7.40–7.47 och Tabell 7.37–7.38).

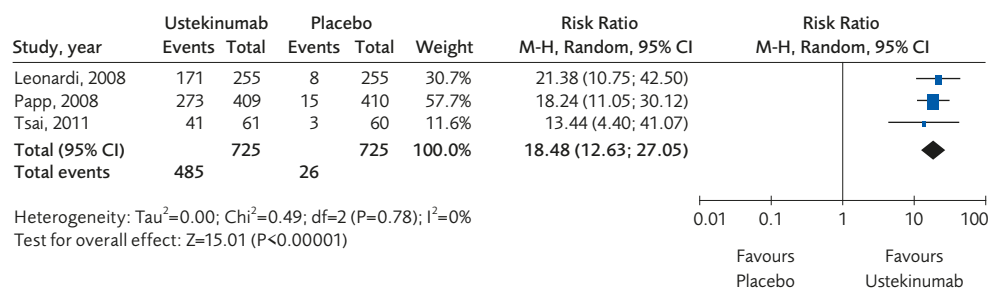
Resultaten från barnstudien ger samma bild: 80,5 procent av de som behandlades med ustekinumab uppnådde PASI 75, och 61,1 procent PASI 90 efter 12 veckor jämfört med 10,8 respektive 5,4 procent i placebogruppen. Även i barnstudien var skillnaden mellan behandlings- och placebogruppen statistiskt säkerställd (Tabell 7.39).

Evidensgradering

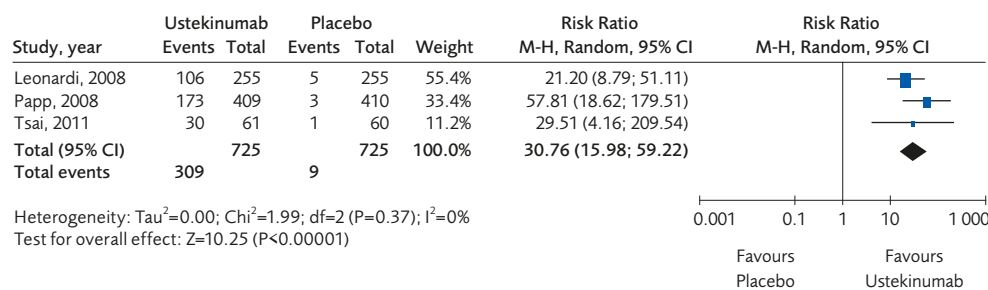
Sammantaget har vi värderat tillförlitligheten av evidens som måttlig för effekten av ustekinumab på psoriasis-symtom hos personer med måttlig till svår psoriasis (Tabell 7.36). Vid evidensgraderingen har vi gjort ett avdrag för brister i underlagens tillförlitlighet för de resultat som behandlar effekt hos vuxna. Det beror på brister i underlagens studiekvalitet (samtliga studier av vuxna har designats och finansierats av samma läkemedelsföretag med kommersiellt intresse för ustekinumab). För de resultat som behandlar barn har vi gjort tre avdrag eftersom de bygger på en enstaka studie med alltför få deltagare för att det ska gå att dra säkra slutsatser om behandlingseffekten. Det betyder att vi har värderat tillförlitligheten av de enskilda resultaten som avser behandling av vuxna som måttlig, men de som berör barn som alltför otillförlitliga för att enbart utifrån dem kunna uttala oss om effekt (Tabell 7.37–7.39).



Figur 7.40
Ustekinumab i dosen 45 mg: Andelen deltagare som uppnådde PASI 50 efter 12 veckor.

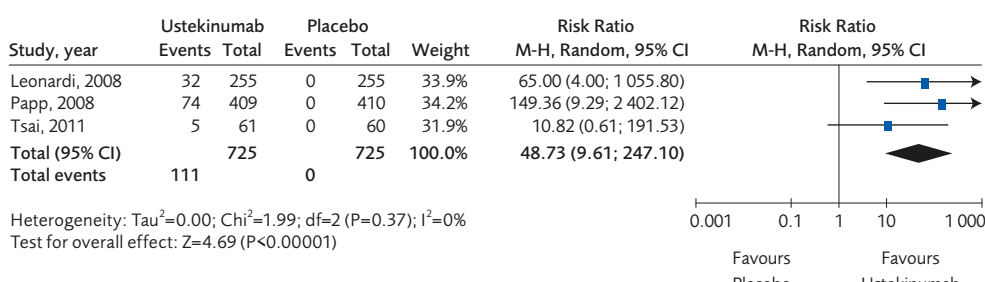


Figur 7.41
Ustekinumab i dosen 45 mg: Andel patienter som uppnådde PASI 75 efter 12 veckor.

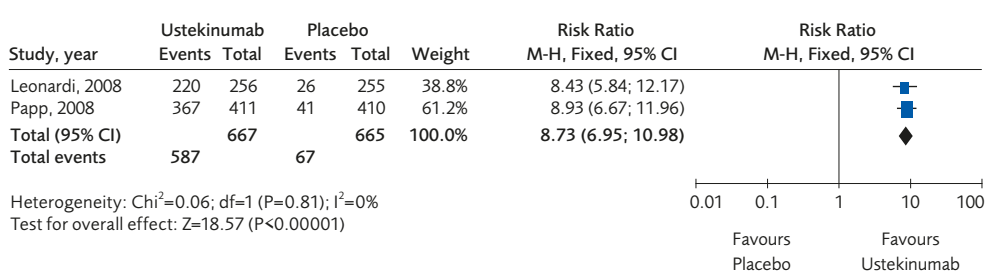


Figur 7.42
Ustekinumab i dosen 45 mg: Andelen deltagare som uppnådde PASI 90 efter 12 veckor.

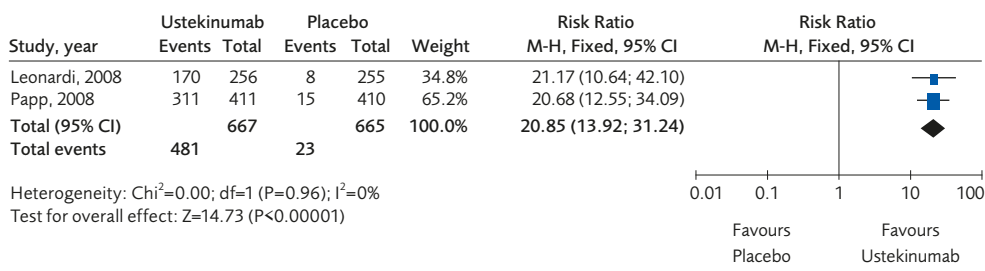
Figur 7.43
Ustekinumab i dosen
45 mg: Andelen
deltagare som
uppnådde PASI 100
efter 12 veckor.



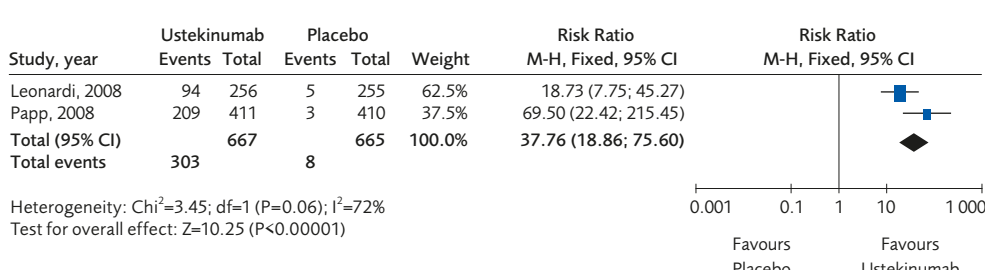
Figur 7.44
Ustekinumab i dosen
90 mg: Andelen
deltagare som uppnådde
PASI 50 efter 12 veckor.



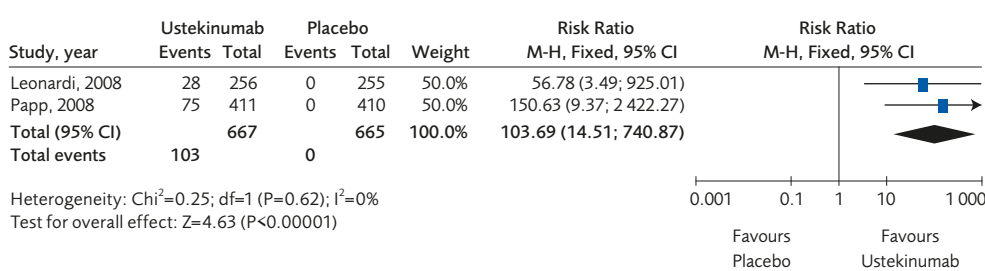
Figur 7.45
Ustekinumab i dosen
90 mg: Andelen
deltagare som uppnådde
PASI 75 efter 12 veckor.



Figur 7.46
Ustekinumab i dosen
90 mg: Andelen
deltagare som uppnådde
PASI 90 efter 12 veckor.



Figur 7.47
Ustekinumab i dosen
90 mg: Andelen deltagare
som uppnådde PASI 100
efter 12 veckor.



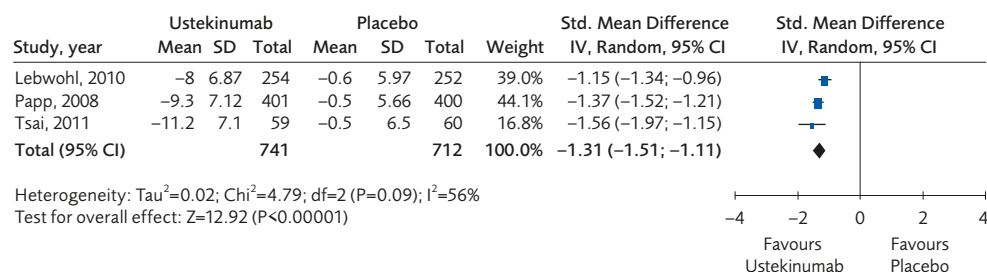
Livskvalitet

Samtliga studier har mätt effekten på livskvalitet. Studierna av vuxna har mätt förändring på DLQI [127,129,130]. Totalt 1 426 vuxna deltagare ingår i jämförelsen av ustekinumab i dosen 54 mg och placebo. I jämförelsen av ustekinumab 90 mg och placebo ingick 1 303 vuxna. En studie har dessutom mätt förändring på SF-36 (dels på skalan Mental Component Summary Score och dels Physical Component Summary Score) [127]. I den ingår 510 deltagare i jämförelsen ustekinumab 45 mg och placebo, och 511 i jämförelsen av ustekinumab 90 mg och placebo. Barnstudien har mätt förändring på CDLQI (n=64) [126].

Resultaten visar en kliniskt viktig och statistiskt signifikant förbättring efter 12 veckors ustekinumabbehandling med en absolut minskning på DLQI med -9,19 skalsteg i den grupp som behandlats med ustekinumab 45 mg och -9,5 i den som behandlats med 90 mg jämfört med -0,53 och -0,55 för placebo (Figur 7.48–7.49 och Tabell 7.37–7.38). Resultaten för SF-36 visar även de en kliniskt relevant förbättring (Tabell 7.37 och 7.38). Resultaten från barnstudien stödjer och bekräftar bilden (Tabell 7.39). Samtliga resultat är statistiskt signifikanta för en skillnad i effekt mellan ustekinumabgrupperna, oberoende av behandlingsdos, och placebogrupperna.

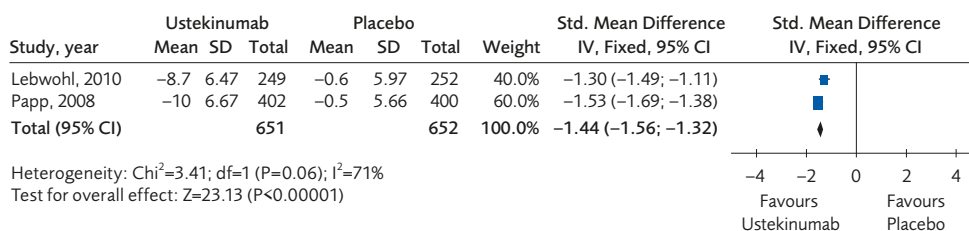
Evidensgradering

Sammantaget har vi värderat tillförlitligheten av bevisen för en effekt på livskvalitet som måttlig. Vi har, av samma anledning som resultaten för psoriasis-symtom, gjort ett avdrag för studiekvalitet (samliga studier har designats och finansierats av läkemedelsföretag med kommersiellt intresse för ustekinumab). I bedömningen av de enskilda resultaten har vi gjort samma bedömning av resultaten för DLQI, men gjort ytterligare ett avdrag för SF-36 på grund av brister i överförbarhet (resultaten har hämtats från enbart en studie och räcker därför inte för att ta ställning till eventuella skillnader mellan olika studiemiljöer) (Tabell 7.36–7.38). För barnstudien och effekter på livskvalitet vid behandling av barn har vi, som för symtom på psoriasis, gjort tre avdrag eftersom en lite studie med så få deltagare inte räcker för att dra slutsatser (Tabell 7.39).



Figur 7.48
Ustekinumab i dosen 45 mg: Förändring på DLQI efter 12 veckor.

Figur 7.49
Ustekinumab i dosen
90 mg: Förändring på
DLQI efter 12 veckor.



Biverkningar

Uppgifterna om biverkningar och andra behandlingsrelaterade händelser är hämtade från de RCT-studier som ingår i översikten och täcker som längst 12 veckors uppföljning. Utöver det har vi för två av de studier som ingår [128,129] identifierat open-label extensionstudier som följt kontinuerlig behandling under upp till fem år [131,132]. Från de studierna har vi hämtat information om läkemedelsrelaterade problem efter en längre tids behandling.

Biverkningar på kort sikt (0–12 veckor)

Andelen patienter som rapporterat någon form av behandlingsrelaterad händelse varierade från 44,9 till 70 procent – utan någon markant skillnad mellan jämförelsegrupperna – i de studier som undersökt behandling av vuxna [127–130]. I studien av barn var motsvarande siffror 44,4 procent i behandlingsgruppen och 56,8 i placebogruppen [126].

Från 0 till 3,3 procent av deltagarna har drabbats av någon allvarlig händelse under studietiden, utan spårbara systematiska skillnader mellan behandlingsdoser eller mellan behandling och placebo [126–130]. Inte heller den andel deltagare som avbrutit studierna till följd av en behandlingsrelaterad händelse skiljer sig nämnvärt mellan behandlings- och placebogrupper.

Flertalet specifika behandlingsrelaterade händelser (som hosta, förhöjda blodsockervärden, övre luftvägsinfektioner och inflammation i näsa och svalg) förekommer ungefär lika ofta i behandlings- och placebogrupperna. I några studier rapporterade något fler ustekinumabbehandlade deltagare huvudvärk och ryggsmärta [128,130]. Reaktionen vid insticksstället för injektionen förekom i alla jämförelsegrupper i de studier som rapporterade uppgiften (som högst hos 5 % i en jämförelsegrupp), men utan spårbar systematisk skillnad mellan grupperna [129,130].

Biverkningar på lång sikt (0–5 år)

I de open-label extensionstudier som följt deltagare under fem års kontinuerlig ustekinumabbehandling [131,132] har man beräknat antalet händelser per 100 patientår. Totalt följdes 2 235 deltagare under fyra års behandling och 1 591 följdes i fem år. Antalet följda personår under behandling rapporterades vara 3 776 i den ena studien för usekinumab i dosen 45 mg, och 2 001 för dosen 90 mg [131]. Den andra studien rapporterade 3 104 följda personår totalt, oberoende på vilken behandlingsdos av ustekinumab som använts [132].

Beräkningarna visar att studieavbrott som en följd av en behandlingsrelaterad händelse inträffade mellan 2,1 och 2,5 gånger per 100 patientår, och att allvarliga händelser inträffade mellan 5 och 7 gånger per 100 patientår.

De specifika allvarliga händelser som rapporterades (de som inträffat vid mer än en gång per 100 patientår) var allvarliga infektioner och fall av hjärt-kärlsjukdom och cancer. Samtliga har inträffat mellan 0,5 och 1 gång per 100 patientår, och utan samband med behandlingsdos. De mest frekvent rapporterade händelserna (fler än 5 händelser per 100 patientår) var inflammationer i näsa och svalg (cirka 20 ggr per 100 år), övre luftvägsinfektioner (cirka 16 ggr per 100 patientår), huvudvärk (cirka 7 ggr per 100 patientår) och ledvärk (mellan 4 och 5 ggr per 100 patientår). De fyra mest frekvent rapporterade händelserna inträffade samtliga något oftare i den grupp som behandlades med den högre dosen, 90 mg jämfört med 45 mg [131].

Kommentar

Resultaten visar att ustekinumab har god effekt på psoriasis och att en hög andel patienter uppnår en klinisk relevant förbättring. Även livskvaliteten förbättras på ett för patienten betydelsefullt sätt.

En studie har undersökt effekterna av ustekinumabbehandling hos barn i åldern 12–17 år. Resultaten överensstämmer med effekterna vid behandling av vuxna: ustekinumab hade god effekt på psoriasis och på livskvalitet efter 12 veckor. Studien var dock liten och räcker inte ensam för att dra säkra slutsatser om effekter vid behandling av barn.

Ustekinumab ges som subkutan injektion och efter instruktion kan patienten själv hantera behandlingen hemma. Efter de första 12 veckorna ges behandlingen med en ny injektion var tredje månad.

Resultattabeller

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	2 227 (4)	Ustekinumab har bättre effekt än placebo	Måttlig ⊕⊕⊕○ –1 studiekvalitet	Samtliga resultat visar entydigt effekt på psoriasis-symtom
Livskvalitet	2 227 (4)	Ustekinumab har bättre effekt än placebo	Måttlig ⊕⊕⊕○ –1 studiekvalitet	Samtliga resultat visar entydigt effekt på livskvalitet

Tabell 7.36
Övergripande sammanställning av resultat för effekten av behandling med ustekinumab jämfört med placebo.

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Tabell 7.37
Effekten av behandling med ustekinumab 45 mg per vecka, vecka 0 och 4, jämfört med placebo, efter 12 veckor. Redovisning av enskilda resultat.

Effekt-mått	Antal del-tagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidens-styrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	1 450 (3)	Ustekinumab: 83,5 % Placebo: 10,3 %	73,2 procent-enheter	RR 8,05 (6,48 till 9,99)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 50 med ustekinumab
PASI 75	1 450 (3)	Ustekinumab: 66,9 % Placebo: 3,6 %	63,3 procent-enheter	RR 18,48 (12,63 till 27,05)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 75 med ustekinumab
PASI 90	1 450 (3)	Ustekinumab: 42,6% Placebo: 1,2 %	41,4 procent-enheter	RR 30,76 (15,98 till 59,22)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 90 med ustekinumab
PASI 100	1 450 (3)	Ustekinumab: 15,3 % Placebo: 0	15,3 procent-enheter	RR 48,73 (9,61 till 247,10)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 100 med ustekinumab
Förändring på DLQI	1 426 (3)	Ustekinumab: -9,19 Placebo: -0,53	Skillnad: -8,66 (-10,11 till -7,20)	SMD -1,31 (-1,51 till -1,11)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Större förbättring med ustekinumab
Förändring på SF-36 (PCS)	510 (1)	Ustekinumab: 2,0 Placebo: -0,51	Skillnad: 2,51 (1,22 till 3,80)	SMD: 0,34 (0,16 till 0,51)	Begränsad ⊕⊕○○ -1 studie-kvalitet -1 överför-barhet	Större förbättring med ustekinumab
Förändring på SF-36 (MCS)	510 (1)	Ustekinumab: 2,1 Placebo: -1,3	Skillnad: 3,40 (1,93 till 4,87)	SMD: 0,40 (0,23 till 0,58)	Begränsad ⊕⊕○○ -1 studie-kvalitet -1 överför-barhet	Större förbättring med ustekinumab

DLQI = Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **MCS** = Mental Component Summary Score; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **PCS** = Physical Component Summary Score; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 50	1 332 (2)	Ustekinumab: 88,0 % Placebo: 10,1 %	77,9 procent-enheter	RR 8,73 (6,95 till 10,98)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 50 med ustekinumab
PASI 75	1 332 (2)	Ustekinumab: 72,1 % Placebo: 3,4 %	68,7 procent-enheter	RR 20,85 (13,92 till 31,24)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 75 med ustekinumab
PASI 90	1 332 (2)	Ustekinumab: 45,4 % Placebo: 1,2 %	44,2 procent-enheter	RR 37,76 (18,86 till 75,60)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 90 med ustekinumab
PASI 100	1 332 (2)	Ustekinumab: 15,4 % Placebo: 0	15,4 procent-enheter	RR 103,69 (14,51 till 740,87)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Fler når PASI 100 med ustekinumab
Förändring på DLQI	1 303 (2)	Ustekinumab: -9,52 Placebo: -0,55	Skillnad: -8,97 (-9,64 till -8,29)	SMD -1,44 (-1,56 till -1,32)	Måttlig ⊕⊕⊕○ -1 studie-kvalitet	Större förbättring med ustekinumab
Förändring på SF-36 (PCS)	511 (1)	Ustekinumab: 3,2 Placebo: -0,51	Skillnad: 3,71 (2,40 till 5,02)	SMD 0,49 (0,31 till 0,67)	Begränsad ⊕⊕○○ -1 studie-kvalitet -1 överförbarhet	Större förbättring med ustekinumab
Förändring på SF-36 (MCS)	511 (1)	Ustekinumab: 2,5 Placebo: -1,3	Skillnad: 3,80 (2,32 till 5,28)	SMD 0,44 (0,27 till 0,62)	Begränsad ⊕⊕○○ -1 studie-kvalitet -1 överförbarhet	Större förbättring med ustekinumab

Tabell 7.38
Effekten av behandling med ustekinumab 90 mg per vecka, vecka 0 och 4, jämfört med placebo, efter 12 veckor. Redovisning av enskilda resultat.

DLQI = Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **MCS** = Mental Component Summary Score; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **PCS** = Physical Component Summary Score; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad

Tabell 7.39
Effekten av behandling med ustekinumab 0,75 mg per kg (barn under 60 kg), 45 mg (barn från 12–17 år, vikt 60 till 100 kg) och 90 mg (barn 12–17 år, vikt över 100 kg), vecka 0 och 4, jämfört med placebo, efter 12 veckor. Redovisning av enskilda resultat.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 75	64 (1)	Ustekinumab: 80,5 % Placebo: 10,8 %	69,7 procent-enheter	RR 7,45 (2,91 till 19,06)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	64 (1)	Ustekinumab: 61,1 % Placebo: 5,4 %	55,7 procent-enheter	RR 11,31 (2,86 till 44,62)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser
Förändring på CDLQI	64 (1)	Ustekinumab: -6,7 Placebo: -1,5	Skillnad: -5,20 (-7,43 till -2,97)	SMD -1,13 (-1,66 till -0,60)	Otillräcklig ⊕○○○ 1 studie	Underlaget räcker inte för slutsatser

CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; **KI** = Konfidensintervall; **MCS** = Mental Component Summary Score; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **PCS** = Physical Component Summary Score; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdeskillnad

Ustekinumab jämfört med etanercept

Beskrivning av ingående studier

En randomiserad och kontrollerad multicenterstudie, genomförd på ett antal studiecentra i flera världsdelar och med sammanlagt 903 deltagare ingår i översikten. Ungefär 30 procent av deltagarna var kvinnor jämfört med 70 procent män. Snittvikten var cirka 91 kg och 90 procent av deltagarna hade en ljus hudtyp (caucasian) [133].

Studien inkluderade patienter över 18 år, med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis (≥ 6 månader) definierat som PASI ≥ 12 , BSA ≥ 10 samt PGA ≥ 3 vid baslinjen. Deltagarna skulle ha prövat tidigare systemisk behandling, men inte med ustekinumab eller etanercept. Det ställdes inte några krav på utfallet av den tidigare behandlingen.

Ustekinumabgrupperna behandlades med ustekinumab i subkutan injektion i en av två doser; antingen 45 mg eller 90 mg per dos, som gavs vecka 0 och 4. Deltagarna randomiserades till den ena eller den andra dosen. Randomiseringen i sin tur utfördes efter stratifiering för studiecentrum och deltagares vikt (över respektive under 90 kg). *Etanerceptgruppen* behandlades med etanercept 100 mg per vecka fördelat på två subkutana injektioner om 50 mg vardera. Behandlingseffekterna utvärderades efter 12 veckor [133].

Bedömning av sammanvägd effekt och det vetenskapliga underlaget

Psoriasisssymtom

Effekten på psoriasisssymtom är mätt som procentuell förbättring på PASI och på nivåerna PASI 75 och PASI 90. I jämförelsen mellan ustekinumab i dosen 45 mg och etanercept ingår 556 deltagare och i jämförelsen av ustekinumab i dosen 90 mg och etanercept ingår 694 deltagare [133].

Resultaten visar att ustekinumab, både i dosen 45 mg och i 90 mg, hade en något bättre effekt än etanercept i dosen 100 mg per vecka på psoriasisssymtom vid måttlig till svår psoriasis i den studie som ingår. Till exempel uppnådde 67,5 procent av de som behandlats med ustekinumab i dosen 45 mg, och 73,8 procent av de som behandlats i dosen 90 mg, PASI 75, jämfört med 56,8 procent av de som fått etanercept. Av de 33,4 procent som behandlats med ustekinumab 40 mg, och 44,7 procent av de som fick 90 mg uppnådde dessutom PASI 90 jämfört med 23,1 procent i etanerceptgruppen (Tabell 7.40–7.42).

Evidensgradering

Vi har gjort bedömningen att underlaget inte räcker för att vi ska kunna dra säkra slutsatser om skillnader mellan ustekinumab och etanercept. Vi har gjort tre avdrag för brister i underlagets studiekvalitet på grund av att det består av enbart en studie och att deltagarna inte har varit blindade för vilken behandling de har fått, samtidigt som studien har varit designad och finansierad av ett företag med intresse för ustekinumab.

Livskvalitet

Studien redovisar inte effekter på livskvalitet.

Biverkningar

Uppgifterna är hämtade från den studie som ingår i jämförelsen och täckte som längst 12 veckors uppföljning [133]. För en mer omfattande beskrivning av läkemedelsrelaterade händelser i samband med etanerceptbehandling, se Kapitel 7 avsnitt *Etanercept jämfört med placebo*.

Andelen deltagare som rapporterade någon behandlingsrelaterad händelse var 66,0 procent i den grupp som fick 45 mg ustekinumab, 69,2 procent i gruppen som fick 90 mg ustekinumab och 70 procent i etanerceptgruppen. Allvarliga behandlingsrelaterade händelser förekom ungefär lika ofta i de olika grupperna och rapporterades av mellan 1,2 och 1,9 procent. Andelen behandlingsrelaterade händelser som ledde till studieavbrott var ungefär lika stor i gruppen som behandlades med ustekinumab 90 mg (1,9 %) som i etanerceptgruppen (2,3 %), men kanske något lägre i den grupp som fick 45 mg ustekinumab (1,2 %).

Flertalet specifika händelser förekom också ungefär lika ofta i alla behandlingsgrupper och utan nämnvärda skillnader mellan doserna 45 respektive 90 mg

ustekinumab. Men ryggsmärta, inflammation i näsa och svalg, övre luftvägsinfektioner och huvudvärk var vanligare hos ustekinumabbehandlade deltagare än hos etanerceptbehandlade. Reaktionen vid insticksstället för injektion förekom oftare hos de som behandlats med etanercept (24,8 %) jämfört med ustekinumab (3,7–4,3 %) [133].

Kommentar

I den studie som ingår i översikten hade ustekinumab en något bättre effekt på psoriasis-symtom än etanercept. Men resultaten är inte tillräckligt tillförlitliga för att vi ska kunna dra några säkra slutsatser. Ytterligare studier för jämförelsen, och studier med en blindad design, kan bidra till säkrare resultat i framtiden. För effekter på förbättring av livskvalitet saknas resultat.

Ustekinumab ges som subkutan injektion och efter instruktion kan patienten själv hantera behandlingen hemma. Efter de första 12 veckorna ges behandlingen med en ny injektion var tredje månad.

Resultattabeller

Tabell 7.40
Övergripande sammanställning av effekten för behandling med ustekinumab 45 eller 90 mg vecka 0 och 4 jämfört med etanercept 100 mg per vecka efter 12 veckor.

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
Psoriasis-symtom	903 (1)	Ustekinumab har bättre effekt än etanercept	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser om skillnader i effekt mellan behandlingarna

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Tabell 7.41
Effekten av behandling med ustekinumab 45 mg vecka 0 och 4 jämfört med etanercept 100 mg per vecka efter 12 veckor.

Effekt-mått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 75	556 (1)	Ustekinumab: 67,5 % Etanercept: 56,8 %	Skillnad: 10,7 procent-enheter	RR 1,19 (1,04 till 1,36)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med brister	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	556 (1)	Ustekinumab: 33,4 % Etanercept: 23,1 %	Skillnad: 13,3 procent-enheter	RR 1,58 (1,21 till 2,05)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med brister	Underlaget räcker inte för slutsatser

KI = Konfidensintervall; PASI = Psoriasis Area Severity Index; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Risk ratio

Effektmått	Antal deltagare (RCT)	Resultat	Absolut effekt (95 % KI)	Relativ effect (95 % KI)	Evidensstyrka Avdrag	Kommentar
PASI 75	694 (1)	Ustekinumab: 73,8 % Etanercept: 56,8 %	Skillnad: 17,0 procentenheter	RR 1,30 (1,16 till 1,45)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med brister	Underlaget räcker inte för slutsatser
PASI 90	694 (1)	Ustekinumab: 44,7 % Etanercept: 23,1 %	Skillnad: 21,6 procentenheter	RR 1,94 (1,55 till 2,43)	Otillräcklig ⊕○○○ -3 1 studie med brister	Underlaget räcker inte för slutsatser

Tabell 7.42
Effekten av behandling med ustekinumab 90 mg vecka 0 och 4 jämfört med etanercept 100 mg per vecka efter 12 veckor.

KI = Konfidensintervall; **PASI** = Psoriasis Area Severity Index; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio

8 Hälsoekonomiska aspekter

Syftet med det hälsoekonomiska avsnittet är att belysa kostnadseffektiviteten av ljusbehandling och syntetiska läkemedel vid medelsvår och svår psoriasis. De behandlingsalternativ som tas upp valdes ursprungligen ut för att bidra till hälsoekonomiska underlag i arbetet med nationella riktlinjer för vård vid psoriasis [43]. SBU har utöver de behandlingarna lagt till ytterligare ett läkemedel, ciklosporin. SBU har valt bort biologisk behandling i det hälsoekonomiska avsnittet. Det beror på att kostnaderna för de biologiska behandlingarna inom läkemedelsförmånen är under förhandling och därför inte går att bestämma. Utöver detta har enskilda läkemedelsföretag och landsting i ett antal fall ingått konfidentiella och för oss okända sidoöverenskommelser om rabatt, vilket lett till att läkemedlens officiella listpris inte alltid överensstämmer med landstingens reella kostnader.

För att bedöma kostnadseffektiviteten av de behandlingar vi tar upp har vi utfört en litteraturöversikt av ekonomiska utvärderingar. Litteraturöversikten har därefter kompletterats med kostnadsberäkningar för ett års behandling av en patient i Sverige.

Beslutsproblem

Behandling av psoriasis följer en behandlingstrappa. Först prövar man utvärtes behandling (salvor och krämer med eller utan aktiva läkemedel som appliceras på huden) och därefter, om den inte har tillräcklig effekt, ljusbehandling och äldre syntetiska läkemedel. Det tredje och sista steget i behandlingstrappan är biologiska läkemedel. Personer med lindrig sjukdom klarar sig för det mesta med utvärtes behandling, men personer med svårare sjukdom behöver ofta

ljusbehandling eller systemisk behandling i tillägg. När en person med psoriasis inte får en tillräckligt god effekt av en insatt behandling ställs behandlaren inför ett beslutsproblem avseende om vilken av ett antal andra behandlingsalternativ som bör prövas.

Frågeställningar

De frågeställningar vi har velat besvara är:

- Är ljusbehandling med UVB kostnadseffektivt i jämförelse med läkemedelsbehandling med metotrexat?
- Är kombinationsbehandling med retinoid och ljusbehandlingen UVB (re-UVB) kostnadseffektivt i jämförelse med UVB?
- Är kombinationsbehandling med psoralen och UVA (PUVA) kostnadseffektivt i jämförelse med UVB?
- Är läkemedelsbehandling acitretin kostnadseffektivt i jämförelse med metotrexat?
- Är läkemedelsbehandling med fumarsyra kostnadseffektivt i jämförelse med metotrexat?
- Är läkemedelsbehandling med apremilast kostnadseffektivt i jämförelse med metotrexat?
- Är läkemedelsbehandling med ciclosporin kostnadseffektivt i jämförelse med metotrexat?

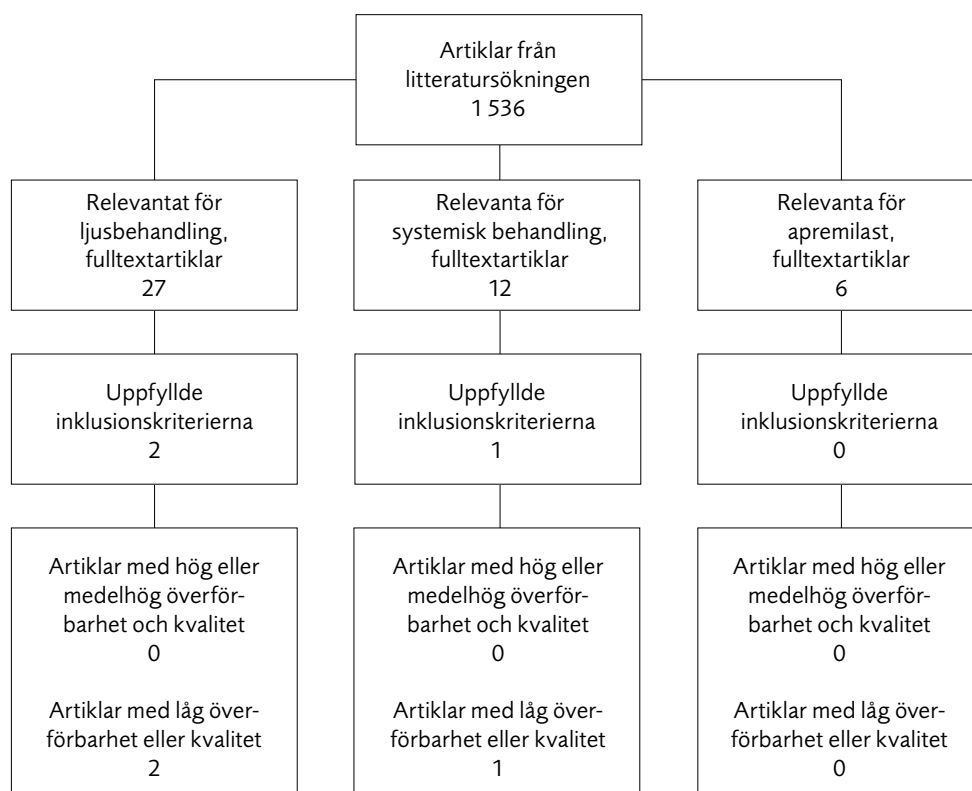
Litteraturöversikt

Resultat

Totalt identifierade vi 1 536 publikationer i litteratursökningen, varav 27 innehöll hälsoekonomiska aspekter och var inriktade på ljusbehandling av psoriasis. Fjorton av dem behandlade äldre syntetiska läkemedel och sju det nyare apremilast (Flödesschema, Figur 8.1) (Bilaga 1, www.sbu.se/278).

Fyra artiklar uppfyllde urvalskraven och bedömdes avseende kvalitet och grad av överförbarhet: en artikel undersökte ljusbehandling, två äldre syntetiska läkemedel och en apremilast. Tre av de fyra artiklarna bedömdes hålla låg kvalitet och exkluderades därefter [134,135]. En artikel höll medelhög kvalitet och överförbarhet och togs med i översikten. Den behandlar de äldre läkemedlen ciclosporin och metotrexat [136] (Bilaga 1, www.sbu.se/278).

De studier som exkluderades redovisade inte resultaten för kostnadsanalyser på tillräckligt tydligt sätt utan redovisade kostnader som en klumpsumma. Det går därför inte att avgöra hur man värderat och kvantifierat de enheter som ingår i kostnadsberäkningarna. Överförbarheten var dessutom osäker på grund av stora skillnader i totalkostnaden jämfört med en kostnadsberäkning i svensk kontext (Bilaga 2, www.sbu.se/278).



Figur 8.1
Flödesschema över litteraturgranskningen.

Ciklosporin jämfört med metotrexat

I studien av Opmeer och medarbetare utförde man en ekonomisk utvärdering grundad på data från en klinisk studie som jämfört ciklosporin med metotrexat [136]. I studien mättes effekten på psoriasis i huden med PASI och effekten på livskvalitet med SF-36 efter 16 och 36 veckors behandling. Resultaten visade inte några säkerställda statistiska skillnader mellan behandlingarna.

Den inkrementella kostnadsskillnaden efter 16 behandlingsveckor var cirka 6 400 svenska kronor omräknat i 2016 års penningvärde. Totalkostnaden för metotrexat beräknades till 19 400 kronor och för ciclosporin till 25 800 kronor. Efter 36 veckor hade kostnadsskillnaden minskat till cirka 5 000 kronor. Totalkostnaden för Metotrexat beräknades då till 49 000 kronor jämför med 54 000 för ciklosporin¹.

Vi bedömde att studien var av medelhög kvalitet avseende ekonomiska aspekter och överförbarhet. Bedömningen påverkades av att kostnaderna för båda läkemedlen i studien var högre än deras förväntade kostnad i Sverige. Metoden för beräkning av påverkan på produktion, friktionskostnadsmetoden, var dessutom en annan än humankapitalmetoden som är den vedertagna metoden i Sverige.

Kostnadsberäkningar

Kostnadsberäkningarna är utförda för att komplettera litteratursökningarna och för att ge en bild av kostnaden för de medtagna behandlingarna per patient och år, inklusive påverkan på produktion i en svensk kontext. Vi har beräknat årskostnaderna för

Ljusbehandlingarna

- UVB
- Re-UVB
- PUVA

De syntetiska läkemedlen

- acitretin
- metotrexat
- fumarsyra
- ciklosporin
- apremilast

Metod

För att beräkna den totala samhällskostnaden för en behandling har vi tagit hänsyn till den specifika behandlingens kostnad och övriga merkostnader som följer av behandlingsvalet. Det handlar om vårdkostnader, kostnader för provtagning och påverkan på produktion.

¹ Kostnadsuppgifterna från studien är omräknade med den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group: PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser). Beräkningarna är utförda med CCEMG–EPPI-Centre Cost Converter, version 1.4 (<http://epi.ioe.ac.uk/costconversion/>).

Kostnader för ljusbehandling

Den årliga behandlingstkostnaden för *UVB*, *re-UVB* och *PUVA* är skattad med stöd av projektets sakkunniga. I kostnadsberäkningen ingår vårdens kostnader för själva behandlingen, för läkarbesök samt för provtagningar. Beräkningarna innehåller dessutom en kostnadsskattning av påverkan på produktion.

Behandlingskostnader

Vårdens kostnad för ett ljusbehandlingstillfälle är i enlighet med DRG beräknad till 874 svenska kronor [137].

Kostnaderna för *UVB* och *re-UVB* är baserade på att en patient under en behandlingsserie kan få behandling vid mellan 25 och 50 tillfällen under ett år, fördelat på tre behandlingstillfällen per vecka under 8 till 16 veckor. Tidsåtgången för ett ljusbehandlingstillfälle är beräknad till 30 minuter. För *re-UVB* tillkommer kostnaden för läkemedlet acitetrin i den dos, 25 mg per dag, som vi valt att räkna på [8].

Kostnaden för *PUVA*, som utöver ljusbehandling också innehåller läkemedlet psoralen, är baserat på att en patient under en behandlingsserie kan få behandling vid mellan 16 och 40 tillfällen per år, fördelat på två behandlingstillfällen per vecka under 8 till 20 veckor. Kostnaden för monitorering av den kontroll med provtagning som psoralen kräver är baserat på två provtagningstillfällen. Tidsåtgången för ett behandlingstillfälle är beräknat till 90 minuter (Tabell 8.1).

Monitorering

För att undvika patientsäkerhetsrisker behöver patienten monitoreras med läkarbesök, och *re-UVB* och *PUVA* dessutom med blodprov. Antalet läkarbesök är baserade på antalet öppenvårdsbesök hos hudläkare med diagnoskoden L40 i Socialstyrelsens patientregister för år 2014 [137] och beräknade till två besök hos hudläkare per år. Kostnaden är beräknad till 2 500 kronor per besök. Kostnaderna för blodprov vid *re-UVB* och *PUVA* är för båda behandlingar baserade på två provtagningstillfällen och till 4 233 kronor per provtagningstillfälle [138–142] (Tabell 8.1).

Andra möjliga kostnadskällor som besök i primärvård eller extrabesök om behandlingen kompliceras av biverkningar är inte medräknade.

Tabell 8.1
Resursåtgång
Ljusbehandling.

	UVB 50	re-UVB	re-UVB 50	PUVA	
				Oral/bad	Oral/bad
Resursåtgång					
Behandlingar per år	50	25	50	16	40
Behandlade veckor per år	16,7	8,3	16,7	8	20
Behandlingstid (h/tillfälle)	0,5	0,5	0,5	1,5	1,5
Restid per behandling (h/tillfälle)	1	1	1	1	1
Monitorering innan start	0	0	0	0	0
Monitorering	0	1	1	1	1
Monitorering uppstart	0	1	1	0	0
Läkare primärvård	0	0	0	0	0
Läkare öppenvård	2	2	2	2	2

Kostnader för systemisk behandling med syntetiska läkemedel

Den årliga behandlingsekostnaden för läkemedlen är skattad med stöd av projektets sakkunniga. I kostnadsberäkningen ingår kostnaden för respektive läkemedel, läkarbesök och provtagning. Som för ljusbehandling innehåller beräkningarna också en skattning av påverkan på produktion. Kostnadsberäkningarna speglar det första behandlingsåret. Om behandlingen fortsätter en längre tid sjunker årskostnaden något eftersom man kan minska antalet vårdbesök för monitorering och provtagning senare under behandlingen.

Läkemedelskostnader

För att beräkna den årliga läkemedelskostnaden har kostnaden för en dos multiplicerats med antalet dostillfällen under ett år (Tabell 8.2).

Beräkningar av läkemedelskostnaderna för *metotrexat*, *ciklosporin*, *acitretin* och *apremilast* är baserade på prisuppgifter från TLV:s prisdatabas [143]. För metotrexat, som kan administreras antingen som tablett eller i injektion, har vi baserat kostnaden på en dos motsvarande 20 mg per vecka oavsett beredningsform. För *acitretin* har vi baserat kostnaden på dosen 25 mg per dag, för ciklosporin på dosen 100 mg per dag och för *apremilast*, på dosen 60 mg per dag (fördelat på 30 mg två gånger per dag). *Fumarsyra* godkändes nyligen för behandling av psoriasis. Kostnaden är baserad på dosen 360 mg per dag (fördelat på 120 mg tre gånger per dag). För samtliga läkemedel utgår kostnadsberäkningen från lägsta identifierade pris för vald dosnivå på den svenska marknaden.

Monitorering

För att undvika patientsäkerhetsrisker behöver patienten monitoreras med läkarbesök och blodprov med jämna mellanrum. Skattningen av antalet läkarbesök är baserad på antalet öppenvårdsbesök hos hudläkare med diagnoskoden L40 i Socialstyrelsens patientregister för år 2014 [137] och är som för ljusbehandling beräknade till två besök hos hudläkare per år. Kostnaden för ett läkarbesök är beräknad till 2 500 kronor (Tabell 8.2).

Antalet blodprovstillfällen är baserade på Psoriasisföreningens i Stockholms län riktklinjer för systembehandling [144] och skiljer sig mellan behandlingarna:

- *metotrexat*: 7 provtagningstillfällen år ett, och 1 tillfälle per år därefter
- *acitretin*: 3 provtagningstillfällen år ett, och 1 tillfälle per år därefter
- *fumarsyra*: 7 provtagningstillfällen år ett, och 3 tillfällen per år därefter
- *ciclosporin*: 5 provtagningstillfällen år ett, och 2 tillfällen per år därefter
- *apremilast*: 0 provtagningstillfällen år ett, och 0 tillfällen per år därefter

Kostnaden för provtagning är beräknad till 423 kronor per tillfälle [138–142].

Andra möjliga kostnadskällor som besök i primärvård eller extrabesök om behandlingen kompliceras av biverkningar är inte medräknade.

	Acitretin	Fumarsyra	Metotrexat	Ciclosporin	Apremilast	
			Oral	Injektion	Oral	
Resursåtgång						
Behandlingar per år	365	365	52	52	365	730
Behandlade veckor per år	52	52	52	52	52	52
Behandlingstid (timmar/tillfälle)	0	0	0	0	0	0
Restid per behandling (timmar/tillfälle)	0	0	0	0	0	0
Monitorering innan start	0	0	0	0	0	0
Monitorering	1	3	1	1	2	0
Monitorering uppstart	2	4	6	6	3	0
Läkare primärvård	0	0	0	0	0	0
Läkare öppenvård	2	2	2	2	2	2

Tabell 8.2
Resursåtgång syntetisk systemisk behandling.

Beräkning av påverkan på produktion

Beräkningarna av påverkan på produktion är gjorda enligt humankapitalmetoden och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) rekommendationer [145]. Skattningen av påverkan på produktion till följd av den tid patienterna avsätter för behandling görs för att fånga den totala kostnaden ur ett samhällsperspektiv. Humankapitalmetoden antar att den totala kostnaden för individens produktionsbortfall motsvaras av lön, arbetsgivaravgifter och sociala avgifter.

Kostnaderna för påverkan på produktion är baserade på den nationella genomsnittliga lönen plus sociala avgifter år 2015 enligt SCB:s uppgifter [146], men uppräknade till penningvärdet för år 2016. Den genomsnittliga inkomsten har räknats upp med 41 procent för att inkludera skatt och sociala avgifter [147]. Det betyder att vi har beräknat kostnaden för en förlorad produktionstimme till 206 kronor. Beräkningen bygger på antagandet att alla patienter under pågående behandling är fullt arbetsföra och att den tid som nu går åt till behandling istället skulle ha lagts på arbete.

Tidsåtgången för ett läkarbesök är beräknad till 30 minuter och för provtagning till 15 minuter. Vi har antagit en restid på 60 minuter för samtliga vårdbesök oavsett skäl [138–142].

Nedan redovisar vi den totala enhetskostnaden för samtliga behandlingar när alla ingående enheter, inklusive påverkan på produktion tagits med i kostnadsberäkningarna (Tabell 8.3).

Tabell 8.3
Enhetskostnad per behandling/dos, samt patientens antagna tidsåtgång.

Enhetskostnader		Källa
Acitretin kostnad (per 25 mg)	11,75	MEDprice
Fumarsyra (per 360 mg)	65	MEDprice
Metotrexat oral (per 20 mg)	11,10	MEDprice
Metotrexat injektion	134,60	MEDprice
Ciclosporin (per 100 mg)	23,05	MEDprice
Apremilast (per 30 mg)	132,91	MEDprice
Ljusbehandling (per behandling)	874,14	DRG
Produktionsförlust per timme	205,82	SCB/ekonomifakta
Läkarbesök primärvård	1 806	Genomsnitt prislistor
Läkarbesök dermatolog	2 483	Genomsnitt prislistor
Provtagning utan annan vård	423	Genomsnitt prislistor
Gemensam resursåtgång		
Restid besök (timme)	1	Antagande
Tid läkarbesök (timme)	0,5	Antagande
Tid provtagning (timme)	0,25	Antagande
Läkarbesök primärvård	0	Antagande
Läkarbesök dermatolog	2	SoS, Statistik ICD:L40

Resultat – Ljusbehandling

Baserat på 25 behandlingstillfällen har vi beräknat en total årskostnad för UVB till 35 000 kronor per år och för Re-UVB till 37 000 kronor. För re-UVB bidrar acitretin med 700 kronor, det ökade behovet av monitorering med 800 kronor och påverkan på produktion med 500 kronor till den högre kostnaden. Om kostnaderna istället beräknas på 50 behandlingstillfällen blir den totala årskostnaden för UVB 65 000 kronor att jämföra med 67 500 för re-UVB (Tabell 8.4).

Baserat på 26 behandlingstillfällen per år har vi beräknat en total årskostnad för PUVA till 28 500 kronor. Om kostnaderna istället baseras på 40 behandlingstillfällen blir den totala årskostnaden 62 000 kronor (Tabell 8.4).

Påverkan på produktion utgör 24 procent av kostnaden för UVB respektive re-UVB och 32 procent av kostanden för PUVA.

Kostnadsskillnader mellan UVB och PUVA

Om man väljer behandling utifrån förutsättningen 25 behandlingstillfällen med UVB eller 16 tillfällen med PUVA under ett år blir kostnadsskillnaden 6 700 kronor. Eftersom vi saknar effektunderlag går det inte att bedöma om skillnaden är rimlig i förhållande till effekten av behandlingarna.

Kostnader	UVB (25)	UVB (50)	Re-UVB (25)	Re-UVB (50)	PUVA (16)	PUVA (40)
					Oral/bad	Oral/bad
Behandling	21 854	43 707	22 539	45 078	13 986	34 966
Läkarbesök	4 966	4 966	4 966	4 966	4 966	4 966
Monitorering	0	0	846	846	423	423
Påverkan på produktion	8 336	16 054	8 850	16 311	9 108	21 457
Extra kostnader år 1*	0	0	257	257	0	0
Totalkostnad						
Ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv	26 820	48 673	28 351	50 890	19 375	40 355
Inklusive påverkan på produktion	35 155	64 727	37 201	67 458	28 483	61 811

Tabell 8.4
Behandlingskostnader och kostnader för påverkan på produktion för de olika ljusbehandlingarna, SEK år 2016 (antal behandlingar per år).

* På grund av högre monitoreringskostnader och påverkan på produktion år 1

Resultat – systemisk behandling med syntetiska läkemedel

Vi har beräknat den totala årskostnaden för metotrexat det första behandlingsåret till 11 000 kronor när metotrexat administreras som tablett och till 17 000 kronor när det administreras som injektion. Årskostnaderna för acitretin är beräknade till 12 000 kronor, för ciclosporin till 17 000 kronor, för fumarsyra till 54 000 kronor och för apremilast till 103 000 kronor (Tabell 8.5).

Kostnadsskillnader mellan läkemedlen

Kostnaderna skiljer på ett betydelsefullt sätt mellan de olika behandlingarna där det nya läkemedlet apremilast och fumarsyra kostar mer än övriga behandlingar. Men, eftersom vi saknar effektunderlag, går det inte att bedöma om skillnaderna är rimliga i förhållande till effekten av behandlingarna.

Tabell 8.5
Behandlingskostnader och kostnader för påverkan på produktion för de olika systembehandlingarna, SEK år 2016.

Kostnader	Metotrexat	Metotrexat	Acitretin	Fumarsyra	Ciclosporin	Apremilast
	Oral	Injektion	Oral	Oral	Oral	Oral
Läkemedel	577	6 999	4 289	23 699	8 413	97 025
Läkarbesök	4 966	4 966	4 966	4 966	4 966	4 966
Monitorering	423	423	423	1 269	846	0
Påverkan på produktion	875	875	875	1 389	1 132	617
Extra kostnader år 1*	4 082	4 082	1 361	2 721	2 041	0
Totalkostnad						
Ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv	10 048	16 470	11 039	32 655	15 494	101 991
Inklusive påverkan på produktion	10 923	17 345	11 913	34 044	17 398	102 608

*På grund av högre monitoreringskostnader och påverkan på produktivitet år 1

Diskussion

Kostnadsberäkningarna av den totala årskostnaden visar betydelsefulla skillnader mellan olika ljusbehandlingar och mellan olika syntetiska läkemedel. Kostnadseffektiviteten av behandlingarna går däremot inte att bedöma. Det beror på att det helt saknas studier av kostnadseffektivitet för behandlingarna eller att befintliga studier inte redovisar resultat av tillräcklig överförbarhet för att vi ska kunna använda oss av dem. Konsekvensen är att vi enbart kan uttala oss om kostnaderna av behandlingarna, men inte koppla kostnaderna till deras nytta i form av effekt eller av biverkningar och risker.

Ljusbehandlingar

Kostnaden för ett ljusbehandlingstillfälle är densamma oavsett behandlingsform, men årskostnaden för de olika ljusbehandlingarna UVB, re-UVB och PUVA kan skilja från sig från 35 000 till 67 000 kronor. Re-UVB är dyrare än UVB vilket beror på tillägg av läkemedelskostnader och ett ökat behov av monitorering. Den lägre årskostnaden för PUVA, som liksom re-UVB kräver tilläggs-kostnader för läkemedel och monitorering, beror på att PUVA på grund av en risk för cancerutveckling generellt sett ges vid ett färre antal behandlingstillfällen än UVB-behandlingarna.

För den här utvärderingen har vi utgått från en grupp hudläkares bedömning för att skatta ett rimligt antal behandlingstillfällen per år, och baserat på deras information, beräknat årskostnaden för två olika alternativ per ljusbehandlingsform. Behandlingen är dock individuell och ges antingen tills dess att man uppnått tillfredsställande effekt eller att man avbryter på grund av bristande effekt. Det betyder att antalet behandlingstillfällen varierar mellan olika patienter och att våra kostnadsberäkningar är ett försök till genomsnittliga skattningar av kostnaden.

Eftersom ljusbehandling kräver att patienten tar sig till en behandlingsanläggning vid varje behandlingstillfälle utgör påverkan på produktion en betydande andel av totalkostnaden, från 24 till 32 procent enligt våra beräkningar, då det går tid till resor och vårdbesök. Tänker man längre och utanför våra beräkningar går det att se att avståndet till närmaste behandlingsanläggning spelar roll för påverkan på produktion. Det kan medföra skillnader för totalkostnaden i tätbefolkade jämfört med glesbefolkade landsting – och också skillnader i totalkostnad jämfört med de systemiska behandlingarna för vilka tidsåtgången och därmed påverkan på produktion är liten.

Systemisk behandling med syntetiska läkemedel

Årskostnaderna för läkemedlen varierade betydande från 11 000 till 103 000 kronor. Billigast var den beprövade behandlingen metotrexat i tablettform och dyrast den nyutvecklade substansen apremilast.

Även fumarsyra skiljde ut sig som ett dyrare alternativ med en årlig kostnad på cirka 34 000 kronor för det enda läkemedel som godkänts för behandling av psoriasis i Sverige. Om fler läkemedel med fumarsyra godkänns skulle en ökad konkurrens i framtiden kunna leda till sänkta priser.

Kostnadsskillnaderna mellan de sedan en lång tid tillbaka godkända läkemedlen metotrexat, acitretin och ciclosporin var däremot liten. Resultatet blir att även en liten effektskillnad mellan dem hade räckt för att ett behandlingsalternativ hade kunnat bedömas som kostnadseffektivt i jämförelse med ett annat. Samtliga läkemedel är utsatta för konkurrens och tillverkas som generika av olika läkemedelsföretag vilket lett till en billigare behandlingskostnad. De större kostnadsskillnaderna mellan apremilast, fumarsyra och övriga läkemedel däremot kräver en betydande skillnad också i behandlingseffekt för att kostnaderna ska vägas upp av nyttan vid en beräkning av kostnadseffektivitet.

För ett läkemedel, ciklosporin, bör man beakta att årskostnaden kan vara missvisande eftersom det läkemedlet på grund av biverkningsprofilen sällan ges som en mer långvarig underhållsbehandling. Ciclosporin ges ofta istället under en kort behandlingsperiod när man vill uppnå en snabb behandlingseffekt. Det påverkar jämförbarheten med övriga läkemedel.

Behandling med metotrexat jämfört med UVB

Av tidigare angivna skäl har vi inte heller kunnat bedöma ifall UVB är en kostnadseffektiv behandling i jämförelse med metotrexat. När det gäller de kostnadsberäkningar som vi har gjort vill vi även påpeka att ljusbehandlingen UVB ges under en begränsad tid av året, inom 8 till 20 veckor, medan metotrexatbehandlingen, om den har avsedd effekt, pågår kontinuerligt. Kostnaderna för ljusbehandling behöver därför inte täcka ett helt år. Om effekten av UVB-behandlingen upphör erbjuds patienten istället troligen annan behandling som i sin tur medför nya kostnader. Det behöver tas med i beräkningen när man jämför årskostnaderna för behandlingarna.

Avslutande kommentar

Vår avsikt var att undersöka kostnadseffektiviteten av ljusbehandling och syntetiska läkemedel vid medelsvår och svår psoriasis. Det har vi inte kunnat göra eftersom det saknades nödvändiga effektunderlag. Vi har däremot, med hjälp av de kostnadsberäkningar vi utfört, velat ge en så nyanserad bild av den totala kostnad en behandling medför som möjligt, och som utöver behandlingskostnaden också tagit hänsyn till vårdens övriga kostnader och till påverkan på produktion. Vi hoppas att de beräkningarna kan bidra till en diskussion om behandlingarnas nytta i relation till deras kostnader. Vad vi däremot inte haft möjlighet att ta med i beräkningarna är kostnaden för eventuella biverkningar. Biverkningsprofilen skiljer sig mellan behandlingarna och kan på individnivå vara avgörande både för behandlingsval och för behandlingens kostnadseffektivitet i ett längre perspektiv.

9 Etiska aspekter

Ljusbehandling och systemisk behandling av psoriasis avgränsar sig till behandlingar som används för att lindra medelsvår och svår psoriasis i huden, men tar inte upp särskilda former av psoriasis, ledbesvär (psoriasisartrit), annan samsjuklighet eller de särskilda behov av behandling som kan uppstå till följd av en mer komplicerad sjukdom. Rapporten tar inte heller upp psykosociala konsekvenser och insatser för att förebygga och lindra sådana, trots att vi är medvetna om att de för enskilda personer är mycket betydelsefulla. Avsnittet om etiska aspekter håller sig till samma avgränsningar som den övriga rapporten.

Behandlingarnas effekter på hälsa

Kunskap och kunskapsluckor

Utvärderingen visar att de biologiska läkemedel som används för behandling av psoriasis har mycket god effekt på sjukdomen vid medelsvår och svår sjukdom. Även det äldre syntetiska läkemedlet metotrexat och det nytillkomna apremilast har effekt. Effekten på livskvalitet under behandling är inte säkerställd för alla behandlingar, men för de vi kan uttala oss om samvarierar effekten på sjukdomen med en förbättring också av livskvaliteten. För några äldre läkemedel som acitretin, fumarsyra och ciklosporin samt för ljusbehandling saknas ett tillräckligt tillförlitligt vetenskapligt underlag för att man baserat på det, ska kunna uttala sig om effekt. För de behandlingarna finns däremot långvarig klinisk erfarenhet som visar på nyttan av dem.

Det saknas direkta jämförelser mellan flera behandlingar och därmed tillräcklig kunskap om hur de jämför sig med varandra. Inte bara behandlingseffekt och biverkningsprofil är i det sammanhanget viktig, utan även de krav de olika behandlingarna ställer på individen och där ljusbehandling skiljer ut sig eftersom den tar mer tid i anspråk. Även när det gäller behandling av barn saknas kunskap. Gruppen barn som har psoriasis av den svårighetsgrad den här rapporten behandlar är liten, men för de barn som behöver tillgång till effektiv behandling medför kunskapsbristen osäkerhet avseende risker och behandlingsnytta.

Sjukdomens svårighetsgrad

Psoriasis är en kronisk sjukdom som kan kräva behandling under långa perioder av livet. Med psoriasis följer också en förhöjd risk för andra hälsoproblem som metabolt syndrom och sådana tillstånd som kan följa av det. Psoriasis är synligt för omgivningen vilket kan påverka både omgivningens reaktioner och den drabbades självbild och bidra till isolering och psykisk ohälsa, särskilt för den som insjuknar under de känsliga ungdomsåren. Psoriasis kan också få ekonomiska konsekvenser både för den enskilde och för samhället när den leder till sjukfrånvaro och medföljande produktionsbortfall. Sedan år 2014 definierar Världshälsorganisationen (WHO) psoriasis som en allvarlig kronisk sjukdom [7].

Det svenska sällskapet för dermatologi och venerologi, SSDV, har ställt upp en målsättning för systemisk behandling av psoriasis och förespråkar att den ska leda till ett PASI under 3 och ett DLQI under 5 för att anses vara tillräckligt effektiv [13]. Det motsvarar SSDV:s definition på en lindrig (mild) sjukdom.

Kan tredje part påverkas?

Det finns studier som visar att livskvaliteten hos närstående som partner, föräldrar, syskon och barn till personer med psoriasis, också påverkas av sjukdomen. En effektiv behandling kan därför påverka även närståendes livskvalitet och familjens sociala liv positivt.

Kommentar om behandlingsnytta

En person med medelsvår eller svår psoriasis behöver tillgång till effektiv behandling för att förhindra onödigt lidande i form av fysiska besvär, försämrad livskvalitet och hälsorisker på sikt. Även närståendes livskvalitet påverkas av sjukdomen och kan förbättras av att den som har sjukdomen får en effektiv behandling.

De behandlingar som tas upp i utvärderingen har antingen via forskning eller klinisk erfarenhet visat sig effektiva för att lindra psoriasis i huden. I de fall vi kan uttala oss om effekten på livskvalitet har en god effekt på sjukdomen också bidragit till en bättre livskvalitet.

Det går inte utifrån den här utvärderingen att uttala sig om vilken behandling som är bäst, men i klinisk vardag förespråkar SSDV en målsättning för, och regelbunden utvärdering av, en behandling – och att den byts ut mot en

annan om man inte når målsättningen. Det finns inte något som talar mot att använda någon av de behandlingar som ingår i utvärderingen, men det bör påpekas att inte alla har samma plats i en behandlingskedja. Till exempel skiljer sig tiden till behandlingseffekt och biverkningsprofilen mellan några läkemedel, något som gör dem mer eller mindre lämpliga som förstahandsval eller för långtidsbehandling. Även den tidslängd effekten håller i sig kan variera mellan behandlingarna. När det gäller barn med psoriasis behövs mer kunskap för att säkert kunna uttala sig om balansen mellan behandlingarnas nytta och risk.

Behandlingarnas förenlighet med etiska värden

Jämlikhet och rättvisa

Statistik från det nationella kvalitetsregistret PsoReg, i vilket personer som får systemisk behandling för psoriasis ingår, tyder på att många patienter inte når det mål för en effektiv behandling som SSDV har ställt upp: en sjukdomsaktivitet under gränsen PASI 3 och DLQI 5. Statistik från PsoReg visar också att faktorer som ålder [49], kön [50] och bostadsort [51] kan kopplas till skillnader avseende vårdtillgång och behandling.

Autonomi och integritet

Normalt sett kan patienter med psoriasis själva vara delaktiga i diskussion och beslut om behandling, efter information om nytta och risker med aktuella behandlingsalternativ.

Hälso- och sjukvården behöver vara medveten om att det finns patienter som av religiösa eller andra skäl kan tveka inför att söka vård för hudsjukdom och inför att klä av sig vid undersökning – som kan uppfattas som ett intrång i deras integritet. Det kan leda till svårigheter att diagnostisera och behandla sådana personer. Antalet behandlingsalternativ kan också begränsas om patienten väljer bort behandlingar som kräver naken hud, som ljusbehandling

Kostnadseffektivitet

Årskostnaden för behandling av en patient under ett år skiljer sig tydligt åt mellan de syntetiska läkemedel och de ljusbehandlingar som ingår i utvärderingen. Till exempel är de totala årskostnaderna för ljusbehandling (och som innefattar produktionsbortfall) beräknad till mellan 35 155 och 64 727 kronor beroende på behandlingsform och antal behandlingsomgångar. Årskostnaderna för syntetiska läkemedel är beräknad till mellan 10 923 och 102 608 kronor, där ett nyare läkemedel som apremilast är avsevärt dyrare än övriga äldre läkemedel. Årskostnaderna för de biologiska läkemedlen har inte gått att beräkna eftersom de är under förhandling, men jämfört med de äldre läkemedlen tillhör de en dyr grupp.

Vi saknar underlag för formella beräkningar av behandlingarnas kostnadseffektivitet, och i vilken utsträckning de ger ett mervärde som motiverar att de dyrare behandlingarna erbjuds inom ramen för den offentliga vården. Det beror på att det saknas studier med den information som hade behövts för sådana beräkningar. Samtidigt visar klinisk erfarenhet och vår egen utvärdering att en högre andel patienter med medelsvår och svår psoriasis blir bättre och får en bättre livskvalitet när de behandlas med de dyrare biologiska läkemedlen, än med de äldre syntetiska läkemedlen.

Kommentar om behandlingarnas förenlighet med etiska värden

Ur individens perspektiv är tillgången till en god vård och en effektiv behandling avgörande, och ur rättvisesynpunkt är det viktigt att alla individer har samma möjlighet att få vård och behandling. Uppgifter från PsoReg visar emellertid att vårdtillgång och behandlingsval skiljer sig mellan patienter i olika åldrar, av olika kön och som bor i olika delar av Sverige [49–51]. För ljusbehandling kan kanske skillnader i andelen patienter som får ljusbehandling delvis förklaras med skillnader i avståndet till närmaste behandlingsanläggning, något som påverkar de praktiska möjligheterna att ta del av sådan behandling. Skillnaderna i tillgång till en effektiv systembehandling väcker andra frågor. Till exempel kanske enskilda läkares förskrivningsmönster påverkas av landstingens ersättningsystem och om kostnaden för en dyr behandling belastar den egna kliniken eller om den dras från landstinget centralt.

Ur samhällets hälso- och sjukvårdsorganisationers synvinkel är skillnaderna i kostnad och resursåtgång mellan de olika behandlingarna väsentlig. Om andelen patienter som får tillgång till en dyrare behandling ökar, kan de kostnader som ökningen medför, leda till undanträngningseffekter på andra områden och för andra patienter och skapa orättvisa mellan olika patientgrupper. För närvarande begränsar Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) tillgången till de dyrare biologiska systembehandlingarna genom att ställa krav på att en person först ska ha prövat en äldre och billigare systembehandling utan tillräcklig effekt, innan hon erbjuds en dyrare och potentiellt effektivare behandling inom läkemedelsförmånen. För enskilda patienter kan den strategin innebära att de måste pröva sig igenom ett antal behandlingar innan de slutligen får tillgång till den behandling som hjälper dem bäst.

Sammanfattning

En obehandlad psoriasis kan leda till ett både fysiskt och psykiskt lidande och en person med medelsvår och svår psoriasis behöver tillgång till effektiv behandling. De behandlingar som ingår i utvärderingen kan alla bidra till bättre hälsa och livskvalitet vid psoriasis, men några av dem, som också är förhållandevis dyra, ger en betydelsefull förbättring hos fler patienter än andra billigare och äldre behandlingar. För vården är utmaningen att kunna erbjuda alla patienter med psoriasis tillgång till en effektiv behandling, men också att begränsa tillgången till de dyrare läkemedlen till den patientgrupp som behöver just dem. Att erbjuda alla patienter tillgång till de dyrbara läkemedlen med ökade kostnader som följd skulle kunna leda till undanträngningseffekter som påverkar vården på andra områden.

För en patientgrupp, barn med psoriasis, saknas tillförlitlig kunskap om nyttan av och riskerna med de behandlingar den här utvärderingen tar upp. Den bristen försvårar avvägningarna om behandling av den gruppen.

10 Diskussion

Vi har utvärderat effekterna av sådana ljusbehandlingar och systemiska behandlingar som används för behandling av medelsvår och svår psoriasis. Resultaten visar att:

- En hög andel av de personer som behandlas med för psoriasis godkända biologiska läkemedel uppnår en betydelsefull förbättring av psoriasis i huden efter tre till fyra månaders behandling. Med de syntetiska läkemedlen metotrexat och apremilast uppnår en del personer en sådan förbättring.
- Behandling som leder till förbättring av psoriasis i huden förbättrar även livskvaliteten.
- Det saknas tillräckligt välgjorda behandlingsstudier för att avgöra effekten av ljusbehandling och av de syntetiska läkemedlen acitretin, ciklosporin och fumarsyra på medelsvår och svår psoriasis, men det finns långvarig klinisk erfarenhet av att använda de behandlingarna.
- I framtiden behövs forskning som undersöker behandlingarnas effekt och säkerhet hos barn med medelsvår och svår psoriasis. Dessutom behövs mer forskning som jämför olika behandlingar med varandra, forskning som undersöker en längre tids behandling och forskning som undersöker effekter på livskvalitet.

Behandlingarnas effekt på psoriasis i huden

Vi kan uttala oss om effekt för två av fem av de syntetiska läkemedel som vi har undersökt: *metotrexat* och *apremilast*. För övriga syntetiska läkemedel, *acitretin*, *ciklosporin* och *fumarsyra*, saknades studier, eller så är det vetenskapliga underlaget inte tillräckligt tillförlitligt för att vi ska kunna dra säkra slutsatser om effekt. Detsamma gäller ljusbehandling där vi saknar studier eller har bedömt att de identifierade studierna har sådana brister att vi inte har kunnat inkludera dem.

Det systemiska läkemedel som brukar prövas i första hand är *metotrexat*. De sammanvägda resultaten från de två studier som ingår i utvärderingen visar att 35,5 procent av de deltagare som behandlades med metotrexat hade uppnått PASI 75 efter 16 veckor, men det saknas tillräckligt tillförlitliga resultat för att uttala sig om effekten på livskvalitet. Både de resultaten och det begränsade antalet studier överensstämmer väl med två tidigare översikter [11,148]. *Apremilast* är ett förhållandevis nytt syntetiskt läkemedel. Utvärderingen visar en, för moderna läkemedel, relativt liten effekt och att 31,1 procent av de som behandlades med apremilast uppnådde PASI 75. En mindre andel, 10,9 procent uppnådde även PASI 90 (Faktaruta 10.1). Även deltagarnas självskattade livskvalitet förbättrades på ett betydelsefullt sätt. Apremilast godkändes för behandling av psoriasis först år 2014 och utvärderades inte i de tidigare refererade översikterna.

Vi har undersökt de biologiska läkemedel som var godkända för behandling av psoriasis i huden år 2017. Utvärderingen visar att de substanserna har en god effekt på psoriasis i huden och på livskvalitet, efter de uppföljningslängder som undersökts i placebokontrollerade studier och som i flertalet fall motsvarar ungefär tre månaders behandling. Inom gruppen *TNF-hämmare* har vi kunnat undersöka *adalimumab*, *etanercept* och *infliximab*. Andelen deltagare som uppnådde PASI 75 i behandlingsgrupperna för de läkemedlen var mellan 49 procent (för etanercept i dosen 100 mg per vecka) och 79,4 procent (för infliximab) efter 10 till 12 veckors behandling. Motsvarande siffror för PASI 90 var från 21,8 till 52,5 procent (Faktaruta 10.1). Ytterligare en TNF-hämmare, *certolizumab pegol*, godkänns troligen under våren 2018 men har inte tagits med här. I alla behandlingsgrupper uppnådde deltagarna i genomsnitt också en kliniskt betydelsefull förbättring av den självskattade livskvaliteten – med en minskning motsvarande mellan 5 och 9 skalsteg på DLQI-skalan jämfört med placebogruppen.

Även inom gruppen *IL-17-hämmare* fanns år 2017 tre substanser godkända för behandling av psoriasis: *brodalumab*, *ixekizumab* och *sekukinumab*. För de läkemedlen varierade andelen deltagare som uppnådde PASI 75 mellan 79,5 procent (för sekukinumab) och 88,7 procent (för ixekizumab) efter 12 veckors behandling. Mellan 56,6 och 73,6 procent uppnådde dessutom PASI 90 (Faktaruta 10.1). För behandlingarna *brodalumab* och för *ixekizumab* skattade de behandlade deltagarna i genomsnitt en kliniskt betydelsefull, förbättring

av livskvaliteten, motsvarande mellan 6 och 10 skalsteg på DLQI, jämfört med placebogrupperna men vi saknar tillräckligt tillförlitliga resultat för sekukinumab.

Inom gruppen *IL 12/23-hämmare* fanns en godkänd substans, *ustekinumab*. I kliniken doseras ustekinumab efter vikt, med 45 mg per dos hos personer som väger mindre än 100 kg och med 90 mg per dos hos personer som väger mer än 100 kg [149], men i de studier som ingår i underlaget har man undersökt de olika doserna oberoende av vikt. När man behandlade deltagare, oberoende av vikt, med ustekinumab i dosen 45 mg uppnådde 66,9 procent PASI 75 och 42,6 procent dessutom PASI 90 efter 12 veckor. Motsvarande siffror för de som behandlades med 90 mg var 72,1 procent för PASI 75 och 45,4 procent för PASI 90 (Faktaruta 10.1). För båda behandlingsdoser visar resultaten att den självskattade livskvaliteten förbättrades på ett betydelsefullt sätt med en genomsnittlig minskning på DLQI-skalan motsvarande drygt 8 skalsteg jämfört med placebo.

Samtliga biologiska läkemedel visar alltså god effekt på psoriasis i huden, men också skillnader i effekt mellan de olika substanserna. Från den först utvecklade och godkända substansen etanercept där ungefär 50 procent av de som behandlats med 100 mg per vecka uppnådde PASI 75 och 22 procent PASI 90 efter 12 veckor, till brodalumab där 86 procent uppnådde PASI 75 och 74 procent PASI 90 efter samma tid. Det är värt att notera att även resultaten för placebogrupperna skiljer sig en del mellan underlagen (resultaten varierar till exempel från 1,1 till 7,8 procent för utfallet PASI 75 efter 12 veckors placebobehandling) vilket kan antyda även andra delförklaringar, utöver behandlingen, till skillnaderna i effekt mellan olika substanser. Möjliga sådana delförklaringar skulle kunna vara skillnader mellan de patientgrupper som ingick i studierna. Generellt sett har studiepopulationerna för alla substanser det gemensamt att de beskrivs som medelsvår till svår psoriasis (*moderate to severe psoriasis*), i de flesta fall definierat som ett PASI-värde på 10 eller ibland 12 och däröver och ofta dessutom som ett BSA-värde över 10. Men det kan finnas andra skillnader i urvalskrav, som wash-out före studiernas inledning, selektion avseende tidigare behandlingar, eller respons på tidigare behandlingar som också kan påverka effektskillnader mellan studierna och underlagen. Det kan även finnas skillnader i studiepopulationernas könsfördelning, vikt eller hudtyp. För att undvika sådana källor till osäkerhet krävs direkta och kontrollerade jämförelser med randomisering av samma patientgrupp till respektive behandlingsarm inom samma studie. Nedan beskriver vi några sådana kontrollerade jämförelser – men för flertalet behandlingar saknas de.

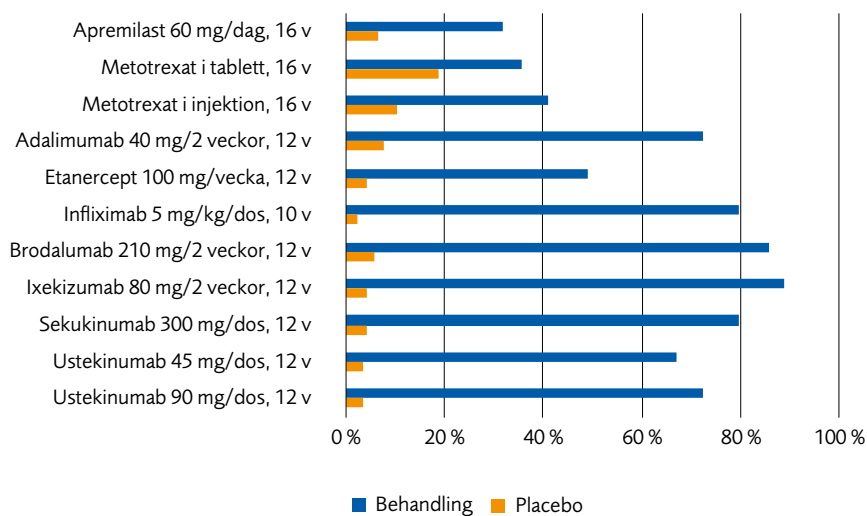
Faktaruta 10.1

Hur stor effekt har de olika systemiska läkemedlen på psoriasis, och hur säkra är vi på den effekten?

Diagram 1–4 ger ett mått på de olika behandlingarnas effekt på medelsvår och svår psoriasis i huden, men visar också att vi inte kan vara säkra på exakt hur stor den effekten är. Vi kan inte heller direkt avgöra om en behandling är bättre än en annan, eftersom behandlingarna inte har jämförts med varandra, utan med placebo. Enbart de behandlingar som har säkerställd effekt på psoriasis är medtagna.

- **Diagram 1 och 3** visar andelen personer i de studier som ingår i utvärderingen som under studietiden uppnådde en betydelsefull förbättring av psoriasis, motsvarande 75 respektive 90 procents förbättring på PASI. Diagrammen visar andelen som förbättrades dels i behandlingsgrupperna, dels i placebogrupperna.
- **Diagram 2 och 4** visar *konfidensintervallet* (den statistiska säkerhetsmarginalen) runt den *relativa risken* (sannolikheten för att uppnå förbättring i behandlingsgruppen, jämfört sannolikheten för att uppnå förbättring i placebogruppen). Konfidensintervallet visar mellan vilka värden vi med 95 procents säkerhet kan säga att den större sannolikheten för förbättring vid behandling, jämfört med placebo, ligger. Till exempel är sannolikheten för att en person som behandlats med sekukinumab i 12 veckor uppnår PASI 75 mellan 13 och 26 gånger större än sannolikheten för att en person som behandlats med placebo uppnår samma förbättring.

Diagram 1
Andelen som uppnådde PASI 75



Faktarutan fortsätter på nästa sida

Diagram 2

Sannolikheten att uppnå PASI 75 vid behandling, jämfört med placebo

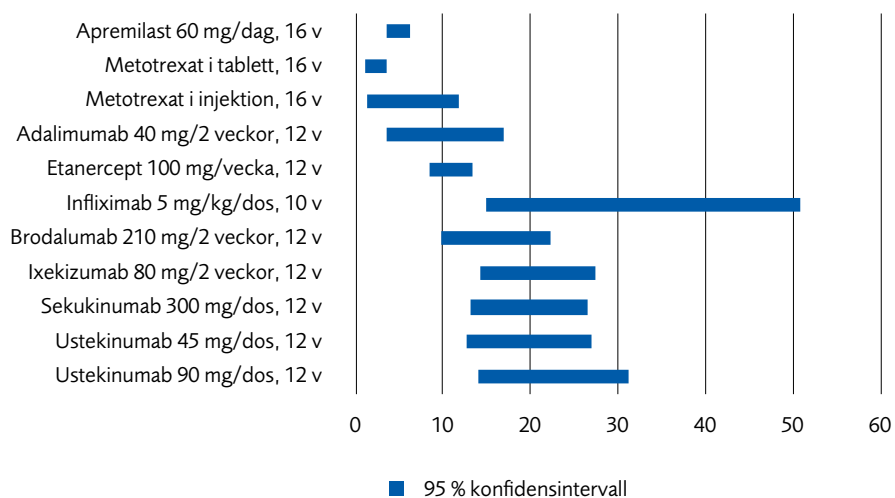
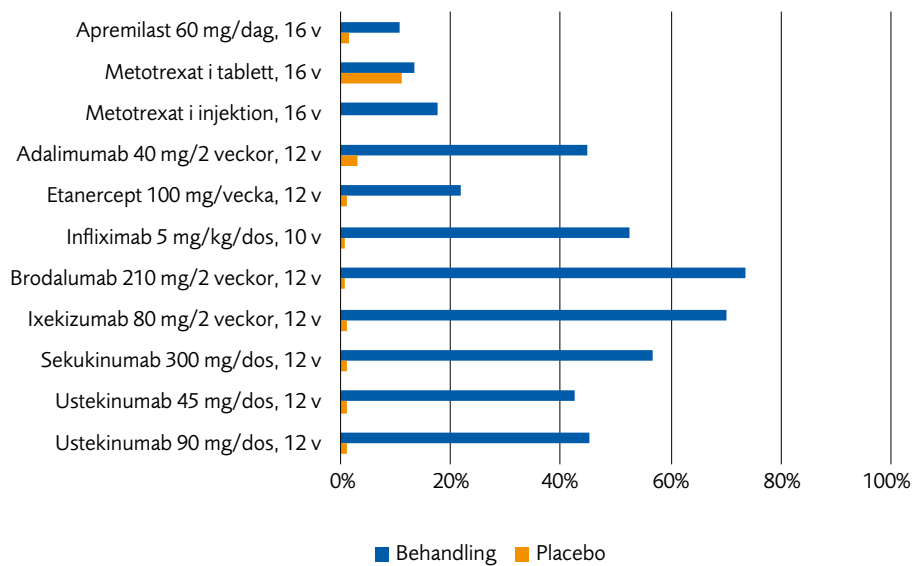
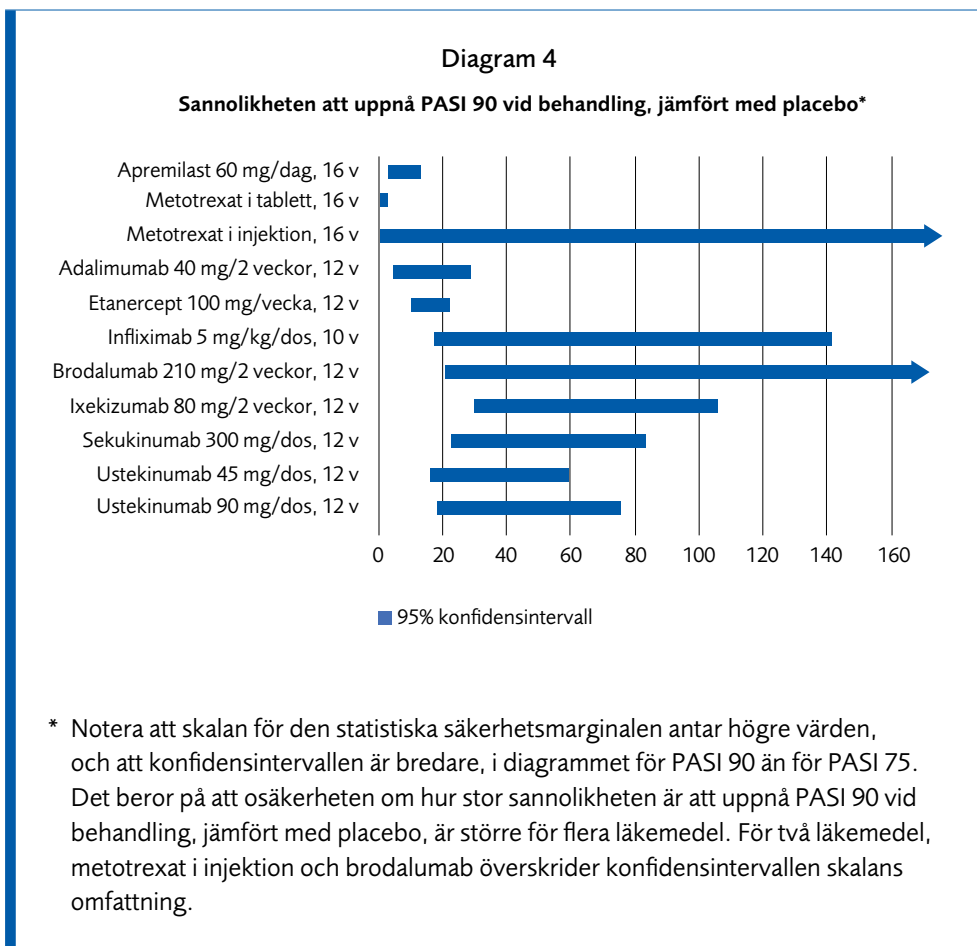


Diagram 3

Andelen som uppnådde PASI 90





Vad gäller jämförelser med tidigare utvärderingar bekräftar och konfirmerar utvärderingen i mångt och mycket de resultat som uppdateringen av *European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris* från år 2015 redovisat för *adalimumab*, *etanercept*, *infliximab* och *ustekinumab* [11]. Studieunderlagen skiljer sig något mellan S3-guidelines och den här utvärderingen, dels på grund av vissa skillnader i urvalskraven och dels för att S3-guidelines inte fått med den litteratur som publicerats efter oktober 2014, men resultaten överensstämmer väl mellan översikterna. För IL-17-hämmarna *brodalumab*, *ixekizumab* och *sekukinumab* saknar vi jämförelse eftersom de inte togs med i S3-guidelines.

Skillnader i effekt mellan behandlingar

Som ovan beskrivet krävs direkta jämförelser för att man ska kunna dra säkra slutsatser om skillnader i effekt mellan olika behandlingar. Vi har velat undersöka hur de olika systemiska behandlingarna jämför sig med varandra och har därför sökt efter kontrollerade studier med direkta jämförelser av behandlingar som ingår i utvärderingen, men litteratursökningen visar att sådana jämförelser till stor del saknas. De fåtal studier som vi har funnit har främst jämfört en behandling med antingen metotrexat – den vanligast förekommande systemiska behandlingen – eller med etanercept (i dosen 100 mg per vecka) – den vanligast

förekommande biologiska behandlingen. Vi har också hittat jämförelser mellan de nyare biologiska substanserna sekukinumab och ustekinumab, och mellan ixekizumab och ustekinumab. Utöver de jämförelserna har vi identifierat, men exkluderat, enstaka studier eftersom vi har bedömt att det finns en hög risk för att resultaten kan vara missvisande.

De syntetiska läkemedlen *ciklosporin* och *fumarsyra*, och *TNF-hämmaren adalimumab* har jämförts med *metotrexat*, men de resultat som vi har kunnat ta fram bygger på underlag som består av enstaka studier med få patienter och som i några fall dessutom har andra brister. Vår bedömning är därför att resultaten inte räcker för att uttala sig om skillnader i effekt mellan behandlingarna. Även en jämförelse av *TNF-hämmarna infliximab* och *etanercept* bygger på för få individer för att resultaten ska vara tillräckligt tillförlitliga.

Ett äldre syntetiskt läkemedel, *acitretin*, har jämförts med *etanercept* och visar en sämre effekt av acitretin på psoriasis efter 12 veckor, men saknar en utvärdering av effekten på livskvalitet. Övriga studier med aktiva jämförelser med etanercept undersöker effektskillnader gentemot senare utvecklade biologiska substanser. De underlagen visar i samtliga fall en bättre effekt på psoriasis av *ixekizumab*, *sekukinumab* och *ustekinumab* (i doserna 45 mg respektive 90 mg oberoende av vikt) på psoriasis i huden än av *etanercept* efter 12 veckors behandling. För *ixekizumab* gäller det även effekten på livskvalitet, medan resultaten för livskvalitet inte är tillräckligt tillförlitliga för *sekukinumab* jämfört med etanercept och saknas helt för *ustekinumab* jämfört med etanercept.

Vi identifierade även några studier som jämförde IL-17-hämmaren sekukinumab med *IL-12/23-hämmaren ustekinumab*. I de studierna har deltagarna delats upp efter vikt och behandlats med ustekinumab i dosen 45 mg om de vägt under 100 kg och i dosen 90 mg om de vägt över 100 kg, medan alla deltagare i sekukinumabgrupperna har behandlats med samma dos. Resultaten visar en något bättre effekt för sekukinumab på psoriasis, men är inte tillräckligt tillförlitliga avseende effekten på livskvalitet. En studie har jämfört IL-17-hämmaren ixekizumab med ustekinumab, men resultaten räcker inte för att dra slutsatser om skillnader i effekt.

Några av de jämförelser vi har kunnat göra har även tagits med i *European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris* [11]. Jämförelserna mellan de äldre syntetiska läkemedlen är även med i NICE riktlinjer för psoriasis (acitretin respektive fumarsyra gentemot metotrexat) [148]. Som för de ovan beskrivna placebojämförelserna stämmer resultaten från de översikterna väl överens med de vi har tagit fram, trots att underlagen skiljer sig något då både NICE och S3-guidelines inkluderat äldre studier och också ställt något annorlunda urvalskrav medan vi kunnat lägga till senare publicerade studier. Utöver de jämförelser som NICE och S3-guidelines tagit med har vi dessutom kunnat utvärdera jämförelser av och med senare utvecklade och för psoriasis godkända behandlingar. Det gäller jämförelserna mellan ixekizumab, sekukinumab och ustekinumab gentemot etanercept och sekukinumab gentemot ustekinumab.

Sammantaget visar dock underlagen att det saknas direkta jämförelser mellan flera behandlingar och att antalet studier för de jämförelser som ändå finns är litet, och i flera fall inte medger säkra bedömningar av effektskillnader – särskilt inte vad gäller effekten på livskvalitet. En orsak kan vara att de läkemedelsbolag som har tagit fram en substans, och som ofta är de som initierar och bekostar de resurskrävande kontrollerade kliniska studierna av läkemedel, kan ha ett begränsat intresse av att jämföra substansen med en annan substans om en sådan studie inte leder till en fördel för den egna substansen. Men bristen på aktiva jämförelser får konsekvenser för kliniken där behandlande läkare står inför uppgiften att välja bästa läkemedel för sin patient. Med välgjorda studier där olika preparat eller olika behandlingsmetoder jämförs med varandra kan säkrare beslut tas för patienten.

Biverkningar och risker

Generellt sett har få deltagare drabbats av någon allvarlig händelse under studietiden och få har avbrutit sin medverkan till följd av en sådan händelse. De biverkningar som rapporterats i underlagen för de olika behandlingarna har främst handlat om lättare infektioner från övre luftvägar eller andra influensaliknande symtom eller symtom från mag-tarmkanalen. Vad gäller de äldre syntetiska läkemedlen drabbades några av de deltagare som behandlades med *acitretin* av håravfall, de som behandlats med *ciklosporin* av förhöjda kreatininvärden, de som fått *metotrexat* av förhöjda levervärden och de som fått *fumar-syra* av benmärgspåverkan med eosinofili och lymfopeni. Alla är exempel på kända biverkningar med de läkemedlen. Avseende de biologiska läkemedlen rapporterades, utöver tidigare uppräknade infektioner, fall av svampinfektion i munhålan under behandling med *etanercept*, *ixekizumab*, *sekukinumab* och *ustekinumab*. Det är känt att främst IL-17-hämmare kan öka infektionsbenägenheten och leda till den typen av opportunistiska infektioner. Men eftersom även övriga systemiska läkemedel som används för behandling av psoriasis verkar genom att på olika sätt hämma kroppens immunförsvar medför alla en viss risk för infektioner.

Det är viktigt att påpeka den begränsade uppföljningslängden i de medtagna studierna och att vi för många behandlingar bara har uppgifter om händelser som inträffat inom 12 eller 16 veckor efter påbörjad behandling. Visserligen har vi kunnat hämta uppgifter om biverkningar från längre uppföljningsstudier av ett antal läkemedel. Men även för dem gäller att underlagen omfattar ett begränsat antal studiedeltagare och att studierna troligen därför inte fångar mer ovanliga biverkningar och risker. För några av de medtagna läkemedlen finns några viktiga risker som behöver beaktas inför behandling eller kontrolleras under pågående behandling. Det gäller till exempel iakttagelsen att självmordstankar och även handlingar har rapporterats vid behandling med brodalumab, och att man därför rekommenderar vaksamhet på psykiska reaktioner och försiktighet vid förskrivning till personer med en historia av depressioner [117]. Andra exempel är risken för fosterskador vid och efter acitretinbehandling [27] och en sällsynt risk för den allvarliga sjukdomen progressiv multifokal leuko-

encefalopati vid behandling med fumarsyra och som kan uppstå efter långvarig lymfopeni [30].

Utfallet livskvalitet

Behandling av psoriasis syftar främst till att lindra symtom men, eftersom sjukdomen är kronisk, inte till bot. Personer med psoriasis behöver hantera sjukdomen genom livet och en behandling kan bli långvarig. Därför är det väsentligt att den inte för med sig några betydelsefulla biverkningar eller får andra negativa konsekvenser som tar ut effekten på sjukdomen. Att mäta en behandlingseffekt på den totala livskvaliteten är i det sammanhanget lika viktigt som att mäta dess direkta effekt på sjukdomen. Men utvärderingen visar att livskvalitet i behandlingsstudier sällan mäts på samma noggranna sätt som symtom på sjukdom i huden och för ett antal av de behandlingar som ingår i översikten saknas underlag. Det gäller behandling med acitretin, ciklosporin, fumarsyra och ustekinumab. För övriga underlag är resultaten i flera fall mindre tillförlitliga än de för psoriasis.

Livskvalitet hos personer med hudsjukdomar började studeras i större utsträckning först under slutet av 1990-talet, och det har därefter tagit ytterligare tid innan det blivit vanligt att ta med det utfallet i behandlingsstudier. Det hade kunnat vara en förklaring till avsaknaden av mått på livskvalitet för de äldre syntetiska läkemedlen acitretin, ciklosporin och fumarsyra, men de studier som vi har tagit med för de läkemedlen är alla utom en publicerade år 2008 eller senare, och långt efter det att man började ta hänsyn till livskvalitet på allvar. Flertalet av underlagen för biologiska läkemedel innehåller mått på livskvalitet, men även i studierna som ingår i de underlagen behandlas utfallet ofta styvmoderligt jämfört med psoriasis i huden. Mått på livskvalitet saknas helt i ett antal studier (det gäller till exempel studier som ingår i underlagen för adalimumab, infliximab, brodalumab och sekukinumab jämfört med placebo), ibland ingår inte heller alla deltagare i en studie i mätningen av livskvalitet. I några fall har vi inte kunnat väga samman resultat från flera studier eftersom man rapporterat livskvalitet på olika sätt i olika studier: till exempel kan man istället för att som vedertaget beräkna genomsnittlig förändring på DLQI ha angett andelen deltagare som förbättrats, eller andelen som förbättrats med ett visst antal skalsteg på DLQI (för exempel, se underlaget för etanercept jämfört med placebo). I några studier har man valt att rapportera ett resultat enbart deskriptivt, utan att ange spridningsmått och inferentiell statistik vilket för de resultaten gjort det omöjligt att bedöma om det beror på slumpen eller gäller också andra patienter (i underlagen för infliximab och sekukinumab jämfört med placebo och sekukinumab jämfört med etanercept respektive ustekinumab finns exempel på detta). Konsekvensen av de uppräknade bristerna är att vi inte kan uttala oss med samma säkerhet om effekter på livskvalitet och därmed inte heller om en viktig aspekt av effekt som inte täcks av effektmåtten på psoriasis.

Behandling av barn

Vi har velat omfatta behandling av psoriasis oavsett den behandlades ålder, men utvärderingen visar att få studier har undersökt behandling av barn under 18 år och att det för de flesta behandlingar helt saknas underlag. De undantag vi har kunnat identifiera är en studie som undersöker effekten av etanercept vid behandling av barn mellan 4 och 17 år [91], en som undersöker effekten av ustekinumab vid behandling av ungdomar mellan 12 och 17 år [126] och en som undersöker effekten av adalimumab jämfört med metotrexat vid behandling av barn mellan 4 och 18 år [85]. Resultaten från de studierna överensstämmer med och bekräftar de resultat som studier med vuxna visar, men de räcker inte för att ta ställning till behandlingarnas nytta för just barn.

Studier med barn kan vara svåra att genomföra eftersom psoriasis är mindre vanligt i den gruppen (man har till exempel räknat med en förekomst motsvarande 0,3 procent hos barn i Sverige och 0,4 procent i Tyskland [85,126,150–152] jämfört med 2 till 4 procent hos vuxna). Det är dessutom ovanligt att barn med psoriasis får så svåra besvär att man behöver tillgripa systemisk behandling. Men för de barn som ändå behöver behandling saknas tillräckligt tillförlitlig kunskap om behandlingsnyttan. Den bristen gäller både läkemedel som är godkända för behandling av just barn som adalimumab (från 4 års ålder), etanercept (från 6 år) och ustekinumab (från 12 år) [85,126,152] och andra behandlingsalternativ vid medelsvår och svår psoriasis (som ljusbehandling, acitretin, ciklosporin och metotrexat) [153].

Metoddiskussion

Utvärderingen är framtagen med en systematisk metod vars syfte är att öka resultatens tillförlitlighet genom att förhindra systematiska fel. Metoden ska också bidra till tydlighet: läsaren ska själv kunna följa arbetet med översikten och göra sin egen bedömning av utvärderingens styrkor och brister. Att arbeta på det sättet är resurskrävande. Det ställer också krav på tydlighet avseende vilka frågeställningar utvärderingen avser att besvara och frågor som har valts bort. Vi har gjort några val som påverkar resultatens allmängiltighet.

Tidsavgränsningen och kvalitetskrav på litteraturen

Några av de behandlingar som vi tar upp har använts länge. Det gäller ljusbehandling och några av de systemiska läkemedel som ingår. Metotrexat har till exempel använts sedan år 1958, ciklosporin sedan år 1990 och acitretin sedan år 1992 [154]. De kliniska studier som ligger till grund för godkännande av de läkemedlen utfördes långt före den bortre tidsgräns för publicering, år 2000, som vi beslutat för att en studie skulle tas med i utvärderingen. Det kan vara en förklaring till varför vi inte har kunnat identifiera några studier som jämfört acitretin respektive ciklosporin med placebo och varför vi hittat så få studier som undersöker ett så vanligt läkemedel som metotrexat. Men även andra utvärderingar, som *The assessment and Management of Psoriasis* från NICE [148] och *European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris*

[11], där man sökt efter litteratur utan tidsavgränsning, har identifierat få studier. NICE har hittat ytterligare fem studier från före år 2000 för jämförelserna acitrettrin respektive ciklosporin och placebo, men baserar sina resultat för metotrexat jämfört med placebo på samma studier som vi. European S3-guidelines har hittat sammanlagt fem äldre studier för fumarsyra respektive ciklosporin och placebo men baserar sig i övrigt på samma underlag som vi – utöver en studie av metotrexat som vi har exkluderat av kvalitetsskäl. Bristen gäller även aktiva jämförelser av äldre läkemedel. Det säger också något viktigt om kunskapsläget för de äldre läkemedlen: den forskning som ligger till grund för deras effekt är svag, och det saknas aktuella studier som skulle kunna bidra till bättre information om deras nytta i dagens hälso- och sjukvård.

Bristen på studier av ljusbehandlingsformerna smalbands-UVB, PUVA och re-UVB beror delvis på att vi inte har tagit med äldre studier. Men för de behandlingarna har vi behövt sortera bort studier också av andra skäl. NICE grundar sig i sin jämförelse av PUVA med smalbands-UVB på åtta studier varav en publicerades före år 2000 [148]. Av de senare publicerade studierna har vi exkluderat fem av relevans respektive kvalitetsskäl. En översikt av smalbands-UVB, BB-UVB och PUVA från Cochrane har inkluderat 13 studier varav fyra publicerades före år 2000 [155]. Av övriga har vi exkluderat alla utom en av relevans eller kvalitetsskäl. Vår strängare selektion har påverkat resultaten endast i liten grad. NICE visar motstridiga resultat med begränsad evidens för jämförelsen smalbands-UVB och PUVA och Cochraneöversikten varnar för heterogena och motstridiga resultat för jämförelsen.

Kravet på studiedesign och resultatens överförbarhet till kliniken

Eftersom rapporten utvärderar behandlingseffekter har vi tagit med enbart kliniska behandlingsstudier med en kontrollerad design. Helst har vi velat använda oss av randomiserade och kontrollerade kliniska studier, eftersom den studiedesignen är utformad för att neutralisera möjliga effekter av andra faktorer än den behandling som studeras, vilket minskar risken för missvisande resultat. Men att begränsa undersökningen till studier med den designen, påverkar också i vilken utsträckning resultaten kan spegla behandling i kliniken. För psoriasis gäller att behandlingarna lindrar symtom men de botar inte sjukdomen. Personer med psoriasis kan därför behöva behandling under lång tid, ibland flera år eller till den slutar hjälpa, medan de randomiserade och kontrollerade studier som vi grundar oss på i de flesta fall har undersökt behandlingseffekten efter tre och ibland sex månader. Studierna fortsätter därefter ofta med en längre tids uppföljning, men då utan den kontrollerade jämförelse som vi krävt. I de fall det har funnits resultat från sådana *open-labeluppföljningar* har vi hämtat information om eventuella biverkningar från dem, men undersökningen av effekt begränsar sig till den kontrollerade studiefasen och motsvarar sällan behandlingens längden i kliniken.

Ytterligare en skillnad mellan studierna i underlagen och kliniken kan vara patientpopulationen. Vi har velat fånga effekten av behandling hos personer med medelsvår och svår psoriasis och för att göra det har vi ställt kravet att forskarna själva har beskrivit deltagarna i en studie som att de har en sjuk-

dom av den svårighetsgraden (*moderate to severe psoriasis*). Definitionen av vad som är en medelsvår och svår sjukdom varierar mellan olika uttolkare, men gemensamt för studierna av de systemiska läkemedlen är att man krävt ett PASI-värde från 10 eller ibland 12 och däröver för att inkludera en person i en studie. Den gränsen skiljer sig emellertid från många klinikers uppfattning, och Socialstyrelsen som följer det Svenska sällskapet för dermatologi och veneorologi (SSDV) definition, drar gränsen mellan en lindrig och en medelsvår psoriasis redan vid ett PASI på 3 eller däröver [13,43]. Gränsen mellan en medelsvår och svår sjukdom drar Socialstyrelsen vid ett PASI på 10. Den patientpopulation som man har tagit med i studierna motsvarar därför bättre det som Socialstyrelsen benämner som svår sjukdom. Det är också värt att notera att en annan viktig aspekt, livskvalitet, ofta inte tas upp i inklusionskraven till studierna, samtidigt som den används som ett kriterium för att bedöma svårighetsgraden i kliniken.

I kontrollerade studier strävar man efter att skapa en så homogen studiepopulation som möjligt. Det kan påverka hur väl resultaten speglar den effekt man kan förvänta sig vid behandling av patienter i kliniken. I studierna har man ofta exkluderat personer med individuella drag som kan påverka hur de svarar på behandlingen, men i kliniken behöver alla patienter tillgång till behandling oavsett sådana individuella skillnader. Det är inte säkert att behandlingarna har samma effekt hos personer som också har andra svårigheter som till exempel andra samtidiga sjukdomstillstånd. Det är inte heller säkert att biverkningsprofilerna överensstämmer. Studiedeltagare kan också ha genomgått en period utan behandling inför studiestarten, för att säkerställa att alla deltagarna påbörjar behandlingen under så liknande förutsättningar som möjligt. Även det skiljer sig från kliniken och kan påverka möjligheterna till relativ förbättring på PASI, eftersom det kan ha drivit upp utgångsvärdet på PASI.

Syntes och evidensgradering av resultaten

Det vanligaste måttet för att mäta behandlingseffekt på psoriasis har varit att räkna och jämföra andelen studiedeltagare som uppnått en procentuell förbättring på PASI-skalan på nivåerna PASI 75 och PASI 90. I många studier har man också mätt effekten på nivån PASI 50 och när det gäller nyare läkemedel också PASI 100, vilket motsvarar full utläkning. Det betyder att vi ofta har kunnat redovisa resultat som visar förbättring på olika nivåer. Vi har valt att analysera och redovisa sådana resultat dels på detaljnivå, där vi också redovisar effekten kvantitativt, och dels på övergripande nivå, där vi håller oss till information om effektens riktning. Vi har även evidensgraderat resultaten på båda nivåerna. Det är värt att nämna att vi enbart vid evidensgraderingen på detaljnivå har haft stöd av kvantitativt sammanvägda resultat inklusive en kvantifiering av konfidensintervallet runt effektmåttet, på övergripande nivå har vi dragit en narrativ slutsats baserad på resultaten från detaljnivån. Vi vill också påpeka att resultaten på detaljnivå ofta är starkt beroende av varandra eftersom de i hög utsträckning är hämtade från samma studier och deltagare. Det har vi behövt ta hänsyn till vid evidensgraderingen av den övergripande effekten. Det är också något en läsare behöver ha i åtanke för att undvika att dra alltför starka slutsatser i de fallen.

11 Överväganden för forskning

För flertalet av de behandlingar som ingår i utvärderingen har vi kunnat identifiera kontrollerade studier som tillsammans bildar tillförlitliga vetenskapliga underlag som visar deras effekt på psoriasis, och för ungefär hälften av dem också på livskvalitet. Vi har också identifierat några områden där det behövs fler väl genomförda effektstudier för att vi ska få tillräcklig kunskap:

- Direkta jämförelser mellan olika behandlingar – som behövs för att på ett mer tillförlitligt sätt kunna besvara frågor om behandlingseffekten av en behandling i förhållande till en annan och som underlag för beräkning av deras kostnadseffektivitet.
- Kontrollerade studier som undersöker en längre tids behandling
- Ett större fokus på effektmåttet livskvalitet – som behövs för att förstå hur en behandling påverkar den behandlades mående utöver psoriasis i huden.
- Studier som undersöker behandlingarna hos barn med psoriasis – som behövs för att undersöka behandlingarnas nytta och riskerna med dem i den populationen.

Direkta jämförelser

Majoriteten av studierna i utvärderingen jämför en behandling med placebo – som i den jämförelsen ska motsvara avsaknad av behandling. Studierna är ofta utförda som ett led i ett läkemedelsföretags arbete med att få ett läkemedel godkänt för klinisk behandling och för marknaden. Det är mindre vanligt med studier som direkt jämför olika behandlingar med varandra. Några undantag är det fåtal studier vi har funnit som jämför ett läkemedel med metotrexat, med etanercept eller under det senaste året också med ustekinumab. En anledning kan vara att det alltid ligger i läkemedelsföretagens intresse att få ett läkemedel godkänt för marknaden, men detsamma behöver inte gälla jämförelser med andra läkemedel eller andra behandlingar.

I kliniken, där läkare och patient står inför att välja en av många behandlingar gäller det omvända: det finns ett stort intresse av att förstå vilken av flera möjliga behandlingar som kan ge bäst nytta. Detsamma gäller för hälsoekonomiska utvärderingar av kostnadseffektivitet, en viktig grund för prioriteringar i vården.

Långtidsstudier

Kontrollerade studier utvärderar effekten av en behandling redan efter ett par månader, men en person med psoriasis kan behöva en effektiv behandling under längre perioder av livet. Klinisk erfarenhet visar att effekten av en behandling kan förändras och avta med tiden. En längre tids behandling kan också medföra andra risker än de biverkningar som hinner uppstå under de första månadernas behandling. För att undersöka det krävs behandlingsstudier som sträcker sig över en längre tidsperioder.

Effektmättet livskvalitet

Det primära intresset i studierna har varit att utvärdera den undersökta behandlingens effekt på psoriasis. I de studier som publicerats under de senare åren är utfallet livskvalitet ofta medtaget, men inte alltid. Även när livskvalitet är medtaget kan det finnas brister i hur det mätts som påverkar resultatens tillförlitlighet för det utfallet.

För den patient som får behandling för psoriasis är livskvalitet ett mycket viktigt utfall. Behandlingen kan behövas under lång tid, ofta flera år, och kunskap om hur den behandlade personen mår under behandlingstiden är nödvändigt för att kunna väga nytta mot olägenhet och risk. Även för hälsoekonomiska utvärderingar är livskvalitet ett nödvändigt mått för beräkning av kvalitetsjusterade levnadsår (*QALY*), det mått med vilket man jämför olika behandlingar med varandra i en analys av kostnadseffektivitet.

Behandling av barn

Utvärderingar av behandlingarnas effekter och risker vid behandling av barn saknas för flertalet behandlingar.

Andelen barn med medelsvår och svår psoriasis är liten och de få studier som finns med i underlagen visar att det kan vara svårt att få ihop en studiepopulation av en viss storlek. Men även barn behöver tillgång till en för dem effektiv och säker behandling och för att säkerställa det behövs kliniska studier med barn som deltagare.

12 Projektgrupp, externa granskare, råd och nämnd

Projektgrupp

Sakkunniga

AGNETA GÅNEMO
docent i dermatologi,
leg. sjuksköterska, Lunds universitet

OLIVER SEIFERT
docent och universitetslektor,
Linköpings universitet, hudläkare och
överläkare vid länssjukhuset Ryhov

MARCUS SCHMITT-EGENOLF
professor, Umeå universitet,
hudläkare och överläkare vid
Mariehems hälsocentral, Umeå

KRISTOFER THORSLUND
med dr, Karolinska institutet,
hudläkare vid hudmottagningen
Nyköpings lasarett

SBU

AGNETA BROLUND
informationsspecialist

ANNA CHRISTENSSON
projektledare

CHRISTEL HELLBERG
biträdande projektledare

EMIN HOXHA EKSTRÖM
hälsoekonom

MARTIN NORMAN
biträdande projektledare

ANNETH SYVERSSON
projektadministratör

CHARLOTTA RYK
biträdande projektledare

Externa granskare

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. De har kommit med värdefulla kommentarer, som i hög grad bidragit till att förbättra rapporten. I slutversionen av rapporten har SBU dock inte kunnat tillgodose alla ändrings- eller tilläggsförslag från de externa granskarna, bland annat därför att de inte alltid varit samstämmiga. De externa granskarna står därför inte nödvändigtvis bakom samtliga slutsatser eller andra texter i rapporten.

Externa granskare har varit:

PETTER GJERSVIK
hudläkare, professor vid Institutt
för klinisk medisin, universitetet
i Oslo, och Seksjon for hudsyk-
dommer, Oslo universitetssykehus

BERNDT STENBERG
professor, Umeå universitet,
hudläkare och överläkare vid
Norrlands universitetssjukhus

KARI NIELSEN
docent, Lunds universitet, hudläkare
och överläkare vid Helsingborgs
lasarett

Bindningar och jäv

Sakkunniga har i enlighet med SBU:s krav lämnat in deklARATION rörande bindningar och jäv. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saktlighet och opartiskhet.

De sakkunniga har inte relevans eller kvalitetsgranskat sådana studier som de själva arbetat med eller på annat sätt varit jäviga i förhållande till.

SBU:s vetenskapliga råd – Eira

SBU:s vetenskapliga råd har granskat det vetenskapliga underlaget i rapporten.

KJELL ASPLUND

ordförande, professor, Stockholm

INGEMAR ENGSTRÖM

professor, psykiatri, etik,
Örebro universitet

HENRIK ANDERSHED

professor i psykologi, docent i
kriminologi, Örebro universitet

NILS FELTELIUS

docent, LäkeMedelsverket

KRISTINA BENGTTSSON BOSTRÖM

docent, Billingens vårdcentral, Skövde

STEN-ÅKE STENBERG

professor, social forskning,
Stockholms universitet

CHRISTINA BERGH

professor, Kvinnokliniken,
SU/Sahlgrenska, Göteborg

KATARINA STEEN CARLSSON

fil dr, hälsoekonomi, IHE Lund

ANNA EHRENBORG

professor, vårdvetenskap,
Högskolan Dalarna

SBU:s nämnd

SBU:s nämnd har fattat beslut om slutsatserna i rapporten.

KERSTIN NILSSON

ordförande, professor,
Örebro universitet

VESNA JOVIC

verkställande direktör,
Sveriges Kommuner och Landsting

PETER ALLEBECK

huvudsekreterare, Forte

JAN-INGVAR JÖNSSON

huvudsekreterare för ämnesrådet
för medicin, Vetenskapsrådet

SUSANNA AXELSSON

generaldirektör, SBU

LARS-TORSTEN LARSSON

avdelningschef, Socialstyrelsen

HEIKI ERKERS

förbundsordförande,
Akademikerförbundet SSR

ELISABETH WALLENIUS

ordförande, Funktionsrätt Sverige

EVA FRANZÉN

forsknings- och utvecklingschef,
Statens Institutionsstyrelse

LARS OSCARSSON

professor, Ersta Sköndal högskola

JENNY REHNMAN
avdelningschef, Socialstyrelsen

SINEVA RIBEIRO
förbundsordförande, Vårdförbundet

HEIDI STENSMYREN
ordförande, Sveriges läkarförbund

ANDERS SYLVAN
landstingsdirektör,
Västerbottens Läns Landsting

MAGNUS WALLINDER
förvaltningschef, Ljungby kommun

13 Ordförklaringar och förkortningar

Bias	Ett systematiskt fel som medför snedvridning så att ett resultat kan bli missvisande.
BSA	Body Surface Area, ett mått på hudförändringars utbredning
BMI	Body Mass Index. Vikt (kg)/längd (m) ²
Bolusdos	Tillförsel av en hög dos av ett läkemedel, för att snabbare nå terapeutisk koncentration i blodet
DLQI	Dermatology Quality of Life Index, ett mått på livskvalitet vid hudsjukdom
Eosinofili	Förhöjt antal eosinofiler (eosinofila granulocyter, en typ av vita blodkroppar) i blodet
Evidensstyrka	Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer (påverkansfaktorer), det vill säga studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, till exempel dos-responssamband.
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. En modell för bedömning av ett vetenskapligt underlags tillförlitlighet, dess evidensstyrka.
IGA	Investigator's Global Assessment of disease severity. Ett mått på hudförändringars svårighetsgrad.
Inferentiell statistik	Statistik som syftar till att dra slutsatser om en hel population utifrån data som hämtats från ett urval.
Konfidensintervall (KI)	Ett talintervall som med viss angiven sannolikhet innefattar det sanna värdet av t.ex. ett medeltal eller en oddskvot. Konfidensintervallet innehåller alla tänkbara värden som inte kan förkastas på grundval av föreliggande data. Vanligen anges övre och nedre gränsen för ett konfidensintervall som har 95 procents sannolikhet.

Kontrollgrupp	Den deltagargrupp i en undersökning som endera får överksam behandling/insats eller en för närvarande ordinär behandling/insats. Gruppens resultat jämförs med dem i en grupp som får en ny behandling/insats.
Kostnadseffektivitet	Kostnaden för en viss åtgärd satt i relation till dess effekt, i jämförelse med ett specifikt alternativ. Ju lägre kostnad per effekt desto mer kostnadseffektiv är åtgärden. För att avgöra om en åtgärd är kostnads-effektiv behöver man ett tröskelvärde, som representerar den kostnad per effekt, oftast per QALY, som man är beredd att betala.
Lymfocytopeni eller, lymfopeni	Lågt antal lymfocyter (en typ av vita blodkroppar) i blodet
MCS	Mental Component Summary Score. En delskala inom mätinstrumentet SF-36 som mäter psykisk hälsa.
Metaanalys	Statistisk sammanvägning av resultat från flera studier. En metod för att göra en samlad bedömning av ett antal jämförande undersökningar genom att statistiskt sammanföra deras resultat. Metaanalysen redovisar samtliga delresultat i form av ett resultatmått (t. ex. SMD) med tillhörande konfidensintervall. De summerade resultatmåttan ger en uppfattning om huruvida publikationerna visat att en insats är bättre än en annan.
Metabolt syndrom	Ett antal faktorer som när de förekommer tillsammans påverkar risken för hjärt- och kärlsjukdomar. Till de faktorer som brukar räknas in i det metabola syndromet hör övervikt, högt blodtryck samt förhöjda nivåer av blodfetter och av blodsocker.
Multicenterstudie	Klinisk undersökning som utförs vid ett flertal centra (kliniker, sjukhus, verksamheter) för att man inom rimlig tid ska kunna studera tillräckligt antal patienter.
Nasofaryngit	Inflammation i näsa och svalg
NB-UVB	Behandling med ultraviolett ljus (UVB) med en våglängd på 311 nm (till skillnad mot bredbands-UVB, där ett bredare ljusspektrum används)
Randomiserad och kontrollerad studie (RCT)	Experimentell studie med slumpvis fördelning av deltagare mellan försöks- och kontrollgrupper. Genom randomiseringen minskar risken att studiegrupperna skiljer sig åt före studiens start. Randomiseringen fördelar okända störfaktorer (confounders) lika mellan grupperna.
OLS	Overall Lesion Severity Scale. Ett mått på hudförändringars svårighetsgrad
PASI	Psoriasis Area Severity Index. Ett mått på psorasissjukdomens utbredning på huden och på hudförändringarnas svårighetsgrad
PCS	Physical Component Summary Score. En delskala inom mätinstrumentet SF-36 som mäter fysisk hälsa.
PGA	Physician's eller Patient's Global Assessment. Ett mått på hudförändringars svårighetsgrad, mätt av behandlaren eller av patienten själv.
Placebo	Behandling som antas vara biologiskt överksam och som används för jämförelse av effekter och biverkningar med desamma vid aktiv behandling. Den vanligaste formen av placebo är överksamma läkemedelsberedningar
Prevalens	Sjukdomsförekomst. Antalet personer som vid en viss tidpunkt har en viss sjukdom. Uttrycks till exempel som antal sjuka per 1 000 personer eller som andel av hela landets befolkning
Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	En mycket ovanlig, ofta snabbt förlöpande, virusjukdom i centrala nervsystemet med hög dödlighet. PML drabbar framför allt patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar.
Publikationsbias	Snedvridning av publicerade resultat av studier orsakad av att undersökare, ibland också tidskriftsredaktörer, föredrar att publicera undersökningar som gett positivt resultat, till exempel visat att en behandling har effekt. Studier som inte visat någon effekt blir till stor del okända, och bilden av behandlingens värde bli omotiverat gynnsam

PUVA	PUVA-behandling är en kombination av läkemedlet psoralen och långvågigt ultraviolett ljus (UVA). Psoralen ges antingen i tablettform eller som ett bad, och aktiveras i huden vid belysning. Behandlingen ges bara av erfaren personal på speciella ljusbehandlingsavdelningar.
SF-36	The Short Form (36) Health Survey. Ett 36 frågor långt mätinstrument som mäter hälsostatus.
sPGA	Static Physicians Global Assessment. Ett mått på hudförändringars svårighetsgrad.
Standardiserad medelvärdeskillnad (SMD)	Effektstorlek som räknas ut genom att man subtraherar en grupps medelvärde från en annan grupps medelvärde och dividerar med gruppernas genomsnittliga standardavvikelse. Man brukar ange att $d=0,20$ motsvarar en liten effekt, $d=0,50$ en medelstor effekt, och $d=0,80$ en stor effekt av insatsen.
Statistiskt signifikant	Statistiskt säkerställt, ett uttryck för att det är liten sannolikhet (oftast högst 5 %) att slumpen kan ha orsakat de observerade skillnaderna.
Stratifierade grupper	Urvalsmetod där patienterna först delas in i grupper (strata), där individerna inom respektive grupp är lika varandra i något avseende (t.ex. är av samma kön, behandlas på samma klinik etc). Indelningen i strata sker före urval och randomisering av studiedeltagare till olika behandlings- eller kontrollgruppgrupper. Randomiseringen utförs därefter inom respektive stratum. Orsaken till stratifiering är att man vill motverka det inflytande som egenskapen man stratifierar för (t.ex. kön eller klinik) kan antas ha på hur resultatet av studien blir. Med stratifieringen kommer alla behandlingsgrupper ha samma proportion individer från respektive stratum.
Subkutan	I underhuden (som i "subkutan injektion", en spruta som ges i underhuden)
Systematisk översikt	En litteraturoversikt som utförts enligt en systematisk metod som ska minimera risken för att slumpen eller godtycklighet påverkar resultat och slutsatser.
TSS	Total Sign Score och Total Severity Score. Ett mått på en hudförändrings svårighetsgrad.
UVA	Ultravioletta strålning med låg energi. UVA tränger in i hudens djupare skikt, ger solbränna, får huden att åldras och ökar risken för hudcancer.
UVB	Ultravioletta strålning med kortare våglängd och högre energi än UVA. UVB tränger inte in lika djupt i huden, men gör huden tjockare, ökar pigmentmängden, och bidrar till produktion av vitamin D. Liksom UVA kan UVB orsaka brännskador, få huden att åldras och öka risken för hudcancer.
VAS	Visual Analogue Scale, visuell analog skala. Ett mått som används för att mäta subjektiva upplevda besvär, till exempel smärtupplevelse, genom att patienten själv skattar svårighetsgraden på en 10 cm lång skala med ändpunkterna "ingen smärta" till "värsta tänkbara smärta".

14 Referenser

1. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: en handbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Available from: <http://www.sbu.se/sv/var-metod/>.
2. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 133:377-85.
3. Hagg D, Eriksson M, Sundstrom A, Schmitt-Egenolf M. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS One* 2013;8:e63619.
4. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314-20.
5. Vachatova S, Andrys C, Krejsek J, Salavec M, Ettler K, Rehacek V, et al. Metabolic Syndrome and Selective Inflammatory Markers in Psoriatic Patients. *J Immunol Res* 2016;2016:5380792.
6. Noe MH, Shin DB, Wan MT, Gelfand JM. Objective Measures of Psoriasis Severity Predict Mortality: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Invest Dermatol* 2018;138:228-30.
7. World Health Organization. Global report on psoriasis. 2016; [cited 2018 May 29] Available from: World Health Organization <http://www.who.int/iris/handle/10665/204417>
8. Läkemedelsverket. Behandling av psoriasis – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket 2011;22(4):11-24.
9. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157: 238-44.
10. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210-6.
11. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European Dermatology Forum. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. 2015;29:2277-94.
12. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005;152:861-7.
13. Svenska sällskapet för dermatologi och venerologi (SSDV). SSDV:s behandlingsrekommendationer för systemisk

- behandling av psoriasis (2017-09-22). 2017.
14. Lomholt G. Prevalence of skin diseases in a population; A census study from the Faroe islands. *Dan Med Bull* 1964;11:1-7.
 15. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Enerback C, Enlund F, Samuelsson L, et al. Genetic counselling in psoriasis: empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriatic probands. *Br J Dermatol* 1997;137:939-42.
 16. Duvic M, Johnson TM, Rapini RP, Freese T, Brewton G, Rios A. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch Dermatol* 1987;123:1622-32.
 17. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol* 1992;128:39-42.
 18. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, Fraki JE, Farber EM. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1007-22.
 19. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol* 1999;135:1479-84.
 20. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Karkkainen P. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *Bmj* 1990;300:780-3.
 21. Frankel HC, Han J, Li T, Qureshi AA. The association between physical activity and the risk of incident psoriasis. *Arch Dermatol* 2012;148:918-24.
 22. de Korte J, Sprangers MA, Mommers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9:140-7.
 23. Wong T, Hsu L, Liao W. Phototherapy in psoriasis: a review of mechanisms of action. *J Cutan Med Surg* 2013;17:6-12.
 24. Läkemedelsverket. Otezla (apremilast). Information från Läkemedelsverket 2017;28(4). ISSN 1101-7104. 2017.
 25. FASS. Produktresumé för Skilarence (dimetylfumarat); [citerad 2018-05-28]. Hämtad från: www.fass.se
 26. Raaby L, Zachariae C, Ostensen M, Heickendorff L, Thielsen P, Gronbaek H, et al. Methotrexate Use and Monitoring in Patients with Psoriasis: A Consensus Report Based on a Danish Expert Meeting. *Acta Derm Venereol* 2017;97:426-32.
 27. FASS. Produktresumé för Neotigason (acitretin); [citerad 2018-05-28]. Hämtad från: www.fass.se
 28. Socialstyrelsen. Tandvårdriktlinjer: läkemedelsorsakad gingival överväxt (omfattande hyperplasi). [Citerad 2018-05-28]. Tillgänglig från: <https://www.socialstyrelsen.se/tandvardsriktlinjer/sokiriktlinjerna/lakemedelsorsakadgingivaloverv1>.
 29. Folkehelseinstituttet och Statens legemiddelverk N. Dimetylfumarat (LAS-41008) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter som har behov for systemisk beahndling; Folkehelseinstituttet och Statens legemiddelverk, Norge; 2016.
 30. FASS. Produktresumé för Tecfidera (dimetylfumarat); [Citerad 2018-05-28]. Hämtad från: www.fass.se
 31. Läkemedelsverket. Biologiska läkemedel; [Citerad 2018-05-28]. Hämtad från: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Lakemedel/Biologiska-lakemedel/>.
 32. Rane A, Hammarlund-Udenaes M. Kliniskt farmakologiska principer: terapifrekommendationer. In: *Läkemedelsboken*.
 33. Roman M, Chiu MW. Spotlight on brodalumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2065-75.
 34. Läkemedelsverket. Biosimilar. 2017; [Citerad 2018-05-28]. Hämtad från:

- <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Lakemedel/Biologiska-lakemedel/Biosimilar/>.
35. Spuls PI, Lecluse LL, Poulsen ML, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. *J Invest Dermatol* 2010;130:933-43.
 36. Wallace AB. Burns; some experiences in local care. *Br J Plast Surg* 1951;4:224-9.
 37. Aitken RC. Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc R Soc Med* 1969;62:989-93.
 38. Bronsard V, Paul C, Prey S, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, et al. What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24 Suppl 2:17-22.
 39. Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health & Quality of Life Outcomes* 2006;4:71.
 40. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247-63.
 41. Sullivan M, Karlsson J, Ware JE, Jr. The Swedish SF-36 Health Survey--I. Evaluation of data quality, scaling assumptions, reliability and construct validity across general populations in Sweden. *Soc Sci Med* 1995;41:1349-58.
 42. Burstrom K, Sun S, Gerdtham UG, Henriksson M, Johannesson M, Levin LA, et al. Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states. *Qual Life Res* 2014;23:431-42.
 43. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid psoriasis. Stöd för styrning och ledning. Remissversion. Artikelnummer: 2018-3-15 2018.
 44. Norlin JM, Calara PS, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Real-world out-comes in 2646 psoriasis patients: one in five has PASI ≥ 10 and/or DLQI ≥ 10 under ongoing systemic therapy. *J Dermatolog Treat* 2017;28:500-4.
 45. Socialstyrelsen. Patientregistret; [Citerad 2018-05-28]. Hämtad från <http://www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/patientregistret>
 46. Psoriasisförbundet. [Citerad 2018-05-28]. Hämtad från <https://www.psoriasisforbundet.se/>
 47. PsoReg - Register för systembehandling av psoriasis. Årsrapport för 2017; [Citerad 2018-05-28]. Hämtad från: <http://www.psoereg.se/publikationer/>.
 48. Socialstyrelsen. PsoReg (Register för systembehandling av psoriasis); [Citerad 2018-05-28]. Hämtad från: <http://www.socialstyrelsen.se/register/register-service/nationellakvalitetsregister/psoregregisterforsystembehandling>.
 49. Geale K, Henriksson M, Schmitt-Egenolf M. Evaluating equality in psoriasis health-care: a cohort study of the impact of age on prescription of biologics. *Br J Dermatol* 2016;174:579-87.
 50. Hagg D, Sundstrom A, Eriksson M, Schmitt-Egenolf M. Severity of Psoriasis Differs Between Men and Women: A Study of the Clinical Outcome Measure Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in 5438 Swedish Register Patients. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:583-90.
 51. Calara PS, Althin R, Carlsson KS, Schmitt-Egenolf M. Regional Differences in the Prescription of Biologics for Psoriasis in Sweden: A Register-Based Study of 4168 Patients. *BioDrugs* 2017;31:75-82.
 52. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Archives of Dermatology* 2006;142:836-42.
 53. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, tcontrolled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1345-9.

54. Caproni M, Antiga E, Melani L, Volpi W, Del Bianco E, Fabbri P. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol* 2009;29:210-4.
55. Lee JH, Youn JI, Kim TY, Choi JH, Park CJ, Choe YB, et al. A multicenter, randomized, open-label pilot trial assessing the efficacy and safety of etanercept 50 mg twice weekly followed by etanercept 25 mg twice weekly, the combination of etanercept 25 mg twice weekly and acitretin, and acitretin alone in patients with moderate to severe psoriasis. *BMC Dermatology* 2016;16:11.
56. 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* 2015;173:1387-99.
57. Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:507-517.
58. 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* 2012;380:738-46.
59. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RG, 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* 2015;73:37-49.
60. Strober B, Bagel J, Lebwohl M, Stein Gold L, Jackson JM, Chen R, et al. Efficacy and Safety of Apremilast in Patients With Moderate Plaque Psoriasis With Lower BSA: Week 16 Results from the UNVEIL Study. *J Dermatolog: JDD* 2017;16:801-8.
61. Ohtsuki M, Okubo Y, Komine M, Imafuku S, Day RM, Chen P, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy, safety and tolerability results from a phase 2b randomized controlled trial. *J Dermatol* 2017; 44:873-84.
62. Thaci D, Kimball A, Foley P, Poulin Y, Levi E, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, improves patient-reported outcomes in the treatment of moderate to severe psoriasis: Results of two phase III randomized, controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;18:18.
63. Crowley J, Thaci D, Joly P, Peris K, Papp KA, Goncalves J, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for >=156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol* 2017;77:310-317.e1.
64. Meddelande till hälso- och sjukvårdspersonal. Otezla (apremilast): Nya viktiga råd angående självmordsstankar och självmordsbeteende; [citerad 2018-05-28]. Hämtad från: <https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/DHPC/Otezla-DHPC-2016-11-07.pdf>.
65. Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:116-21.
66. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Eng J Med* 2003;349:658-65.
67. Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971;103:33-8.
68. Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, Van de Kerkhof P, Lamarca R, Ocker WG, et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults

- with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A randomised, double-blind, Fumaderm and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol* 2016;12:12
69. Fallah Arani S, Neumann H, Hop WC, Thio HB. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2011;164:855-61.
 70. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23 Suppl 2:1-70.
 71. Ho SG, Yeung CK, Chan HH. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. *Clinical & Experimental Dermatology* 2010;35:717-22.
 72. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, 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* 2008;158:558-66.
 73. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:528-37.
 74. van Roon EN, van de Laar MAFJ. Methotrexate bioavailability. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:S27-S32.
 75. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M, Author A, Department of Dermatology S, et al. 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* 2010;37:299-310.
 76. Cai L, Gu J, Zheng J, Zheng M, Wang G, Xi LY, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;9:9.
 77. 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* 2006;55:598-606.
 78. Menter A, Tying 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* 2008;58:106-15.
 79. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Gordon KB, Kimball AB, Leonardi CL, et al. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatol Treat* 2007;18:341-50.
 80. Shikiar R, Heffernan M, Langley RG, Willian MK, Okun MM, Revicki DA. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *J Dermatol Treat* 2007;18:25-31.
 81. 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* 2015;373:136-44.
 82. Blauvelt A, Papp K, Griffiths C, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:405-17.
 83. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for

- the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:418-31.
84. 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* 2012;66:241-51.
 85. Papp K, Thaci D, Marcoux D, Weibel L, Philipp S, Ghislain PD, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:40-9.
 86. van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol* 2008;159:1177-85.
 87. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, 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* 2005;152:1304-12.
 88. Griffiths CE, 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* 2015;386:541-51.
 89. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, Griffiths CE, Woolley JM, Lalla D, et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol* 2005;153:1192-9.
 90. Langley RG, Paller AS, Hebert AA, Creamer K, Weng HH, Jahreis A, et al. Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:64-70.
 91. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008;358:241-51.
 92. Tying 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* 2006;367:29-35.
 93. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Archives of Dermatology* 2003;139:1627-32; discussion 1632.
 94. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *New Engl J Med* 2003;349:2014-22.
 95. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA, et al. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2011;165:652-60.
 96. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA, Author A, et al. 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* 2011;165:661-8.
 97. Bachelez H, Kerkhof PC, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee JH, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2015;386:552-61.
 98. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results

- of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326-38.
99. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tyring SK, Sinclair R, Thaci D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. [Erratum appears in *Lancet*. 2017 Jul 15;390(10091):230; PMID: 28721878]. *Lancet* 2017;390:276-88.
 100. Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143:719-26.
 101. Leonardi C, Strober B, Gottlieb AB, Elewski BE, Ortonne JP, van de Kerkhof P, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with psoriasis: an open-label study. *J Dermatol: JDD* 2010;9:928-37.
 102. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, Rice KC, Trivedi M, Iles J, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:280-7.e1-3.
 103. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152:954-60.
 104. 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* 2004;51:534-42.
 105. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367-74.
 106. 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* 2007;56:31.e1-15.
 107. Yang HZ, Wang K, Jin HZ, Gao TW, Xiao SX, Xu JH, et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chinese Medical Journal* 2012;125:1845-51.
 108. de Vries AC, Thio HB, de Kort WJ, Opmeer BC, van der Stok HM, de Jong EM, et al. A prospective randomised controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis Psoriasis Infliximab versus Etanercept Comparison Evaluation, the PIECE study. *Br J Dermatol* 2016;15:15.
 109. Gordon KB, Kimball AB, Chau D, Viswanathan HN, Li J, Revicki DA, et al. Impact of brodalumab treatment on psoriasis symptoms and health-related quality of life: use of a novel patient-reported outcome measure, the Psoriasis Symptom Inventory. *Br J Dermatol* 2014;170:705-15.
 110. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med* 2015;373:1318-28.
 111. Nakagawa H, Niino H, Ootaki K. Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study. *J Dermatol Sci* 2016;81:44-52.
 112. Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Krueger JG, Kricorian G, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med* 2012;366:1181-9.
 113. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2016;175:273-86.
 114. Gottlieb A, Langley R, Philipp S, Martin R, Papavassilis C, Mpofu S. Improvement in psoriasis symptoms and physical

- functioning with secukinumab compared with placebo and etanercept in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: Results of a sub-analysis from the phase 3 fixture study. *Arthritis and rheumatism* 2013;65:3322.
115. Umezawa Y, Nakagawa H, Niuro H, Ootaki K, Japanese Brodalumab Study G. Long-term clinical safety and efficacy of brodalumab in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;29:29.
116. Papp K, Leonardi C, Menter A, Thompson EH, Milmont CE, Kricorian G, et al. Safety and efficacy of brodalumab for psoriasis after 120 weeks of treatment. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1183-1190.e3.
117. FASS. Produktresumé för Kyntheum (brodalumab); [Citerad 2018-05-28]. Hämtad från: <https://www.fass.se>
118. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2016;375:345-56.
119. Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L, Ball S, Zhang L, Agada NO, et al. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol* 2017;77:855-62.
120. Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Micali G, French LE, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol* 2017;177:1014-23.
121. 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* 2015;172:484-93.
122. Paul C, Lacour JP, 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* 2015;29:1082-90.
123. Gottlieb AB, Blauvelt A, Prinz JC, Papanastasiou P, Pathan R, Nyirady J, et al. Secukinumab Self-Administration by Prefilled Syringe Maintains Reduction of Plaque Psoriasis Severity Over 52 Weeks: Results of the FEATURE Trial. *J Dermatol: JDD* 2016;15:1226-34.
124. Lacour JP, Paul C, Jazayeri S, Papanastasiou P, Xu C, Nyirady J, et al. Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled JUNCTURE trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:847-56.
125. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol* 2016;20:20.
126. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:594-603.
127. Lebwohl M, Papp K, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br J Dermatol* 2010;162:137-46.
128. 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). [Erratum appears in *Lancet*. 2008 May 31;371(9627):1838]. *Lancet* 2008;371:1665-74.
129. 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* 2008;371: 1675-84.
130. Tsai TF, Ho JC, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen YK, 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* 2011;63: 154-63.
131. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013; 168:844-54.
132. 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* 2013;27:1535-45.
133. Griffiths CEM, Strober BE, Van PK, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Eng J Med* 2010;362:118-128.
134. Langan SM, Heerey A, Barry M, Barnes L. Cost analysis of narrowband UVB phototherapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:623-6.
135. Psoriasisförbundet. Behandling av psoriasis; [Citerad 2018-05-28]. Hämtad från: <https://www.psoriasisforbundet.se/fakta-o-rad/om-psoriasis/behandling-av-psoriasis/> 2018.
136. Opmeer BC, Heydendaal VM, De Borgie CA, Spuls PI, Bossuyt PM, Bos JD, et al. Costs of treatment in patients with moderate to severe plaque psoriasis: economic analysis in a randomized controlled comparison of methotrexate and cyclosporine. *Archives of Dermatology* 2004;140:685-90.
137. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för diagnoser i öppen vård; [Citerad 2018-05-28]. Hämtad från: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/diagnoserispecialiseradoppenvard> 2017.
138. Norrlandstingens regionförbund. Regional Prislista 2017 för Norra sjukvårdsregionen, länssjukvård och primärvård; [Citerad 2018-05-28]. Hämtad från: <http://www.norrlandstingen.se/halso-och-sjukvard/avtal-och-priser/prislistor-norra-sjukvardsregionen/>
139. Samverkansnämnden sydöstra sjukvårdsregionen. Priser och ersättningar för sydöstra sjukvårdsregionen 2017; [Citerad 2018-05-28]. Hämtad från <https://plus.rjl.se/infopage.jsf?nodeId=41089>
140. Södra regionvårdsnämnden. Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2017; [Citerad 2018-05-28]. Hämtad från: <http://sodrasjukvardsregionen.se/avtal-priser/regionala-priser-och-ersattningar-foregaende-ar/>
141. Västra sjukvårdsregionen. Utomlanspriser 2017. För vårdtjänster enligt samverkansavtal om hälso- och sjukvård inom Västra sjukvårdsregionen; [citerad 2018-05-28]. Hämtad från <https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vgr/storage/node/content/workspace/SpacesStore/56e76d52-2328-42b0-822d-a52919d0791a/Utoml%C3%A4nsprislista%202017-1.pdf?a=false&guest=true>
142. Samverkansnämnden Uppsala-Örebro sjukvårdsregion. Regional prislista 2017; [Citerad 2018-05-28]. Hämtad från: http://svn uppsalaorebro.se/3-styrande/prislistor/2017/kommentarer_regionala_prislistan_2017.pdf
143. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Databas för läkemedel och

- beslut; [citerad 2018-05-28]. Hämtad från: <https://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen.html>.
144. Psoriasisföreningen i Stockholms län. "Nya riktlinjer för provtagning vid systembehandling" Psoriasisföreningen i Stockholms län. 2011.
145. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd TLVAR 2017:1
146. SCB. Inkomst av tjänst; [Citerad 2018-05-28]. Hämtad från: http://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START__HE__HE0110__HE0110A/InkAvTjanst/?rxid=f3cf8b74-5b21-4288-bf2a-46599a21725b. 2017;2017.
147. ekonomifakta.se. Sociala avgifter; [Citerad 2018-05-28]. Hämtad från: <http://www.ekonomifakta.se/sv/Fakta/Arbetsmarknad/Arbetsgivaravgift/Sociala-avgifter>. 2017.
148. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis: assessment and management: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical guideline [CG153]. 2012, last updated 2017.
149. FASS. Produktresumé för Stelara (ustekinumab); [citerad 2018-05-28]. Hämtad från: www.fass.se
150. Larsson PA, Liden S. Prevalence of skin diseases among adolescents 12--16 years of age. *Acta Derm Venereol* 1980;60:415-23.
151. Matusiewicz D, Koerber A, Schadden-dorf D, Wasem J, Neumann A. Childhood psoriasis--an analysis of German health insurance data. *Pediatr Dermatol* 2014;31:8-13.
152. Rose K, Happle R. The Effect of Regulation on Pediatric Psoriasis Drug Approvals: The Challenge of the European Union Pediatric Investigation Plans. *Pediatr Dermatol* 2017;34:e154-e159.
153. Fortina AB, Bardazzi F, Berti S, Carnevale C, Di Lernia V, El Hachem M, et al. Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. *Eur J Pediatr* 2017;176:1339-54.
154. Osmancevic A, Ståhle M. Behandling av psoriasis: från tjära till biologiska läkemedel. *Läkartidningen* 2017; 114:1-6.
155. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;Cd009481.

SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

webbplats: www.sbu.se • twitter: [@SBU_se](https://twitter.com/SBU_se) • telefon: 08-412 32 00