

Lægemedielrekommandation for 2. generations immunmodulerende lægemedler til behandling af psoriasis

Medicinrådet har anbefalet brodalumab (Kyntheum), guselkumab (Tremfya) og certolizumab pegol (Cimzia) som mulig standardbehandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling (bilag 2, 3 og 4). Medicinrådet har desuden anbefalet ixekizumab (Taltz) til psoriasisartrit (bilag 5), ixekizumab er allerede godkendt til psoriasispatienter uden ledaffektion, men ikke til psoriasispatienter med psoriasisartropati. Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener har vurderet, at brodalumab, guselkumab, certolizumab pegol og ixekizumab udgør klinisk ligestillede alternativer til de øvrige ligestillede 1. linje lægemidler jf. RADS' baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis fra september 2016 (https://rads.dk/media/3941/beh-psoriasis-vers-31-nov-2016_s.pdf) og det opdaterede sammenligningsgrundlag fra juni 2018 (<https://medicinraadet.dk/media/8886/bgn-pso-31-1-juni-2018.pdf>).

Medicinrådet har derudover ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS. De øvrige dele af RADS' behandlingsvejledning (bilag 1) og baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis er derfor gældende, indtil Medicinrådet har udarbejdet en behandlingsvejledning for psoriasis.

Denne lægemiddelrekommandation erstatter tidligere lægemiddelrekommandationer vedr. behandling af psoriasis.

Medicinrådets lægemiddelrekommandation viser en prioritering baseret alene på lægemiddelpris og ikke totalomkostninger. Rekommandationen for patienter uden ledaffektion er baseret på RADS' behandlingsvejledning, det opdaterede sammenligningsgrundlag samt Medicinrådets anbefalinger vedrørende brodalumab, guselkumab og certolizumab pegol i de doser, der er nævnt i disse dokumenter. Rekommandationen for patienter med psoriasisartropati er baseret på RADS' behandlingsvejledning og det opdaterede sammenligningsgrundlag samt Medicinrådets anbefaling vedrørende certolizumab pegol og ixekizumab i de doser, der er nævnt i disse dokumenter.

Godkendt af Medicinrådet	12. december 2018	Version: 1.1 Dokumentnr.: 34365
Gældende fra	1. april 2019	Offentliggjort: december 2018

Nedenstående skema angiver rækkefølgen på behandlingsregimer. Behandlingsregimer markeret med hvidt er klinisk ligestillede 1. linjebehandlinger. Behandlingsregimer markeret med lysegrå er klinisk ligestillede 2. linjebehandlinger.

	Psoriasis uden ledaffektion: Nye patienter og patienter, der skal skifte behandling
1. valg til minimum 80 % af populationen	Hyrimoz (Region Sjælland og Hovedstaden), Imraldi (Region Syddanmark, Midtjylland og Nordjylland), adalimumab 2 x 40 mg uge 0, 40 mg uge 1, herefter 40 mg hver 2. uge.
2. valg	Taltz, ixekizumab 2 x 80 mg uge 0, 1 x 80 mg 2, 4, 6, 8, 10, 12, herefter 80 mg hver 4. uge.
3. valg	Cosentyx, secukinumab 2 x 150 mg uge 0, 1, 2, 3 og 4, herefter 2 x 150 mg månedligt.
4. valg	Kyntheum, brodalumab 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge.
5. valg	Cimzia, certolizumab pegol 400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 200 mg hver 2. uge.
6. valg	Stelara, ustekinumab ≤ 100 kg: 45 mg, > 100 kg: 90 mg 1 dosis uge 0, 1 dosis uge 4, herefter 1 dosis hver 12. uge.
7. valg	Tremfya, guselkumab 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge.
8. valg	Zessly, infliximab 5 mg / kg legemsvægt (80 kg) uge 0, 2 og 6, herefter hver 8. uge.
9. valg	Benepali, etanercept 2 x 50 mg ugentligt de første 12 uger, herefter 50 mg ugentlig.
Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme target ikke bruges sekventielt.	

Nedenstående skema angiver rækkefølgen på behandlingsregimer. Behandlingsregimer markeret med hvidt er klinisk ligestillede 1. linjebehandlinger. Behandlingsregimer markeret med lysegrå er klinisk ligestillede 2. linjebehandlinger. Behandlingsregimer markeret med mørkegrå er klinisk ligestillede 3. linjebehandlinger.

	Psoriasis med psoriasisartropati: Nye patienter og patienter, der skal skifte behandling Patienter, for hvem ledpåvirkning er det dominerende symptom, behandles efter reumatologisk behandlingsvejledning.
1. valg til minimum 80 % af populationen	Hyrimoz (Region Sjælland og Hovedstaden), Imraldi (Region Syddanmark, Midtjylland og Nordjylland), adalimumab 2 x 40 mg uge 0, 40 mg uge 1, herefter 40 mg hver 2. uge.
2. valg	Taltz, ixekizumab 2 x 80 mg uge 0, 1 x 80 mg 2, 4, 6, 8, 10, 12, herefter 80 mg hver 4. uge.
3. valg	Cosentyx, secukinumab 2 x 150 mg uge 0, 1, 2, 3 og 4, herefter 2 x 150 mg månedligt.
4. valg	Cimzia, certolizumab pegol 400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 200 mg hver 2. uge.
5. valg	Stelara, ustekinumab ≤ 100 kg: 45 mg, > 100 kg: 90 mg 1 dosis uge 0, 1 dosis uge 4, herefter 1 dosis hver 12. uge.
6. valg	Zessly, infliximab 5 mg / kg legemsvægt (80 kg) uge 0, 2 og 6, herefter hver 8. uge.
7. valg	Benepali, etanercept 2 x 50 mg ugentligt de første 12 uger, herefter 50 mg ugentlig.
Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme target ikke bruges sekventielt.	

Versionslog for lægemiddelrekommandation

Version	Dato	Ændring
1.0	14.11.2018	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	12.12.2018	Som følge af Medicinrådets anbefaling af certolizumab pegol er lægemidlet tilføjet til lægemiddelrekommandationen for patienter med psoriasis uden ledaffektion og patienter med psoriasis med psoriasisartropati. Som følge af Medicinrådets anbefaling af ixekizumab til psoriasisartrit er lægemidlet tilføjet til lægemiddelrekommandationen for patienter, der har psoriasis med psoriasisartropati.

Bilag 1

Behandlingsvejledning for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis

(Tidligere kaldt biologisk behandling af dermatologiske lidelser)

Kriterier for igangsætning af behandling

I overensstemmelse med nationale og internationale guidelines skal patienten have psoriasis med svære hudmanifestationer, defineret som PASI \geq 10, eller DLQI \geq 10. Sværhedsgraden dokumenteres før påbegyndelsen af biologisk behandling. For patienter, som skifter fra 1. generations immunmodulerende behandling til 2. generations immunmodulerende behandling, kan sværhedsgradsmåling fra før påbegyndelse af den første behandling anvendes. Begrundelsen er, at PASI/DLQI påvirkes af behandling, og man som udgangspunkt ikke anvender wash-out periode.

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

Monitorering af effekten

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

Bivirkninger skal som i alle andre tilfælde indrapporteres til Lægemiddelstyrelsen, for eksempel gennem www.meldenbivirkning.dk.

Kriterier for skift af behandling

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

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

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

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

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

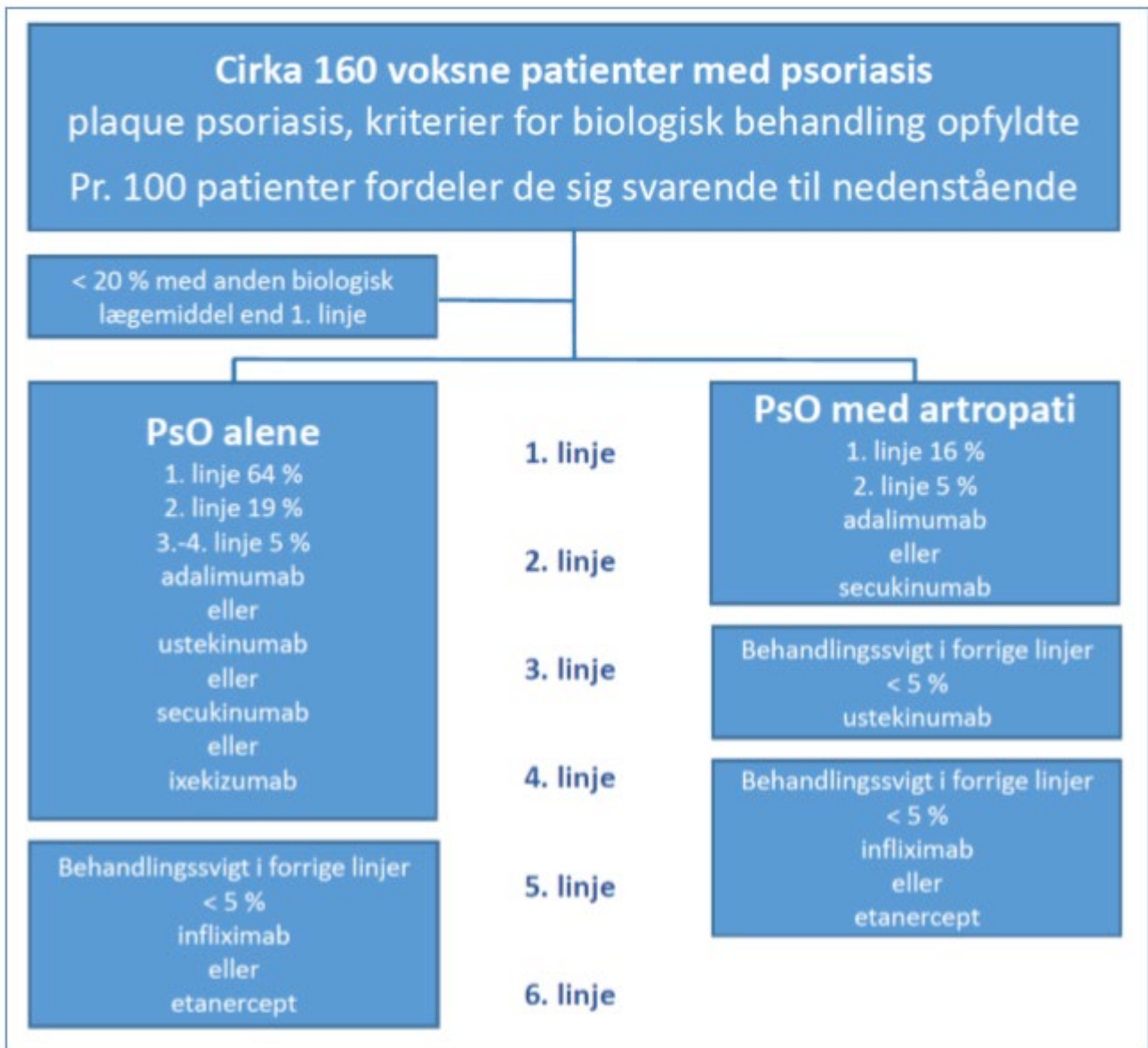
- Behandling modificeres ved at tilføje en konventionel behandling (methotrexat, kortvarig UVB-behandling, retinoider) (meget lav kvalitet, svag rekommandation for).
- Øgning af dosis af 2. generations immunmodulerende behandling eller forkortet behandlingsinterval (lav kvalitet evidens, stærk rekommandation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

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

Kriterier for seponering af behandling

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

Algoritme



- Ved tidligere effekttab overfor aktuelt lægemiddel anvendes næstfølgende lægemiddel
- Ved primær svigt vælges lægemiddel med anden virkningsmekanisme
- Ved sekundær svigt, hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået god behandlingsrespons, kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes.

Fagudvalgets sammensætning

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

Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	2012.01	1. vurdering
2.0	2013.06	Stadfæstelse af ustekinumab som muligt 1. valg.
3.0	2016.05	Vurdering af secukinumab og apremilast. Anbefaling af secukinumab som muligt 1. valg ved psoriasis og ved psoriasisartropati.
3.1	2016.10	Indplacering af ixekizumab i 1. linje ved psoriasis.

Bilag 2

Medicinrådets anbefaling vedrørende brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis

Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** brodalumab som mulig standardbehandling til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling.

Sygdom og behandling

Ca. 2-3 % af befolkningen udvikler psoriasis i løbet af livet, hvor plaque psoriasis er den mest almindelige form. Psoriasis er kronisk og oftest yderst smertefuld og invaliderende. Sådelt 2. generations immunmodulerende behandling tilbydes patienter, der ikke har kunnet behandles med øvrige behandlingsregimer herunder topikal-, lys-, og tabletbehandling. 2. generations immunmodulerende lægemidler er antistoffer, der via blokering af forskellige signalveje virker dæmpende på immunsystemet. Det forventede antal nye patienter på landsplan er pr. år ca. 100 patienter, dertil forventes ca. 100 patienter pr. år at skifte til et andet lægemiddel pga. manglende behandlingseffekt.

Om lægemidlet

Brodalumab er en systemisk, biologisk antistofbehandling, der gives som subkutan injektion (å 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge). Lægemidlet virker ved at binde IL-17 receptor A, hvorved interaktionen mellem IL-17A, 17F og 17A/F proteinerne og receptoren blokeres og dermed hæmmer signaleringen i keratinocytterne, som forårsager inflammation. Herved kan den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis, begrænses. Brodalumab adskiller sig fra de eksisterende behandlinger, som er målrettet IL-17A signalering ved at binde sig til IL-17 receptor A fremfor at binde IL-17A proteinet.

Sundhedsfaglig vurdering

Medicinrådet vurderer, at brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis giver en:

- **lille klinisk merværdi** sammenlignet med ustekinumab (evidensens kvalitet er **moderat**).

Det er på baggrund af den tilgængelige evidens ikke muligt at foretage en vurdering af klinisk merværdi af brodalumab for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-17A som target. Selvom der er konstateret en lille klinisk merværdi i forhold til den valgte komparator, vurderer fagudvalget ud fra en samlet klinisk bedømmelse, at der ikke på nuværende tidspunkt foreligger en dokumenteret klinisk merværdi i forhold til de øvrige ligestillede 1. linje lægemidler.

Medicinrådets vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse i forhold til klinisk merværdi

Da behandling med brodalumab er forbundet med lavere omkostninger end for behandling med ustekinumab, vurderer Medicinrådet, at der er et fordelagtigt forhold mellem lægemidlets omkostninger og kliniske merværdi (lille) i sammenligning med ustekinumab.

Overvejelser om alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

Relation til eksisterende behandlingsvejledning

RADS vejledningen fra 2016 har ligestillet adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab, der alle anbefales som 1. linjebehandling begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelige bivirkningsprofiler. Indtil en ny behandlingsvejledning er udarbejdet, anses brodalumab, med baggrund i vurderingen i forhold til komparatoren ustekinumab, for at udgøre et klinisk ligestillet alternativ til de øvrige ligestillede 1. linje lægemidler i de angivne doser jf. lægemidlernes respektive produktresuméer. Medicinrådet anbefaler, at regionerne vælger det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger. Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme target ikke bruges sekventielt.

Om Medicinrådets anbefaling

Medicinrådets anbefaling bygger på en faglig vurdering af, om ny medicin giver merværdi for patienterne i forhold til eksisterende behandling samt en vurdering af omkostningerne ved at anvende medicinen. Regionernes indkøbsorganisation Amgros indhenter en pris for medicinen fra ansøgeren. På baggrund af den indhentede pris vurderer Medicinrådet, om medicinens merværdi står mål med prisen, og om medicinen derfor kan anbefales som standardbehandling.

Anbefaling til standardbehandling betyder, at medicinen bliver et alment tilbud til en patientgruppe, og at medicinen er tilgængelig på sygehusene.

Bilag 3

Medicinrådets anbefaling vedrørende guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis

Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** guselkumab som mulig standardbehandling til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling.

Sygdom og behandling

Ca. 2-3 % af befolkningen udvikler psoriasis i løbet af livet, hvor plaque psoriasis er den mest almindelige form. Psoriasis er kronisk og oftest yderst smertefuld og invaliderende. Såkaldt 2. generations immunmodulerende behandling tilbydes patienter, der ikke har kunnet behandles med øvrige behandlingsregimer herunder topikal-, lys-, og tabletbehandling. 2. generations immunmodulerende lægemidler er antistoffer, der via blokering af forskellige signalveje virker dæmpende på immunsystemet. Det forventede antal nye patienter på landsplan er pr. år ca. 100 patienter, dertil forventes ca. 100 patienter pr. år at skifte til et andet lægemiddel pga. manglende behandlingseffekt.

Om lægemidlet

Guselkumab er en systemisk biologisk antistofbehandling, der gives som subkutan injektion (å 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge). Lægemidlet virker ved at binde sig til det ekstracellulære interleukin 23 (IL-23). Herved forhindres, at IL-23 bidrager til immunaktivering og begrænser derved den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis. Guselkumab adskiller sig fra eksisterende behandlinger ved at binde specifikt til cytokinet IL-23 i stedet for at binde sig til både IL-12 og IL-23.

Sundhedsfaglig vurdering

Medicinrådet vurderer, at guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis giver en:

- **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab (evidensens kvalitet er **moderat**).

Det er på baggrund af den tilgængelige evidens ikke muligt at foretage en vurdering af klinisk merværdi af guselkumab for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 som target. Selvom der er konstateret en vigtig klinisk merværdi i forhold til den valgte komparator, vurderer fagudvalget ud fra en samlet klinisk bedømmelse, at der ikke på nuværende tidspunkt foreligger en dokumenteret klinisk merværdi i forhold til de øvrige ligestillede 1. linje lægemidler.

Medicinrådets vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse i forhold til klinisk merværdi

Da behandling med guselkumab er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med behandling med adalimumab, vurderer Medicinrådet, at der er et rimeligt forhold mellem lægemidlets meromkostninger og kliniske merværdi (vigtig) i sammenligning med adalimumab.

Overvejelser om alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

Relation til eksisterende behandlingsvejledning

RADS vejledningen fra 2016 har ligestillet adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab, der alle anbefales som 1. linjebehandlinger begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelig bivirkningsprofil. Indtil en ny behandlingsvejledning er udarbejdet, anses guselkumab med baggrund i vurderingen i forhold til komparatoren adalimumab for at udgøre et klinisk ligestillet alternativ til de øvrige ligestillede 1. linje lægemidler i de angivne doser jf. lægemidlernes respektive produktresuméer. Medicinrådet anbefaler, at regionerne vælger det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger. Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme target ikke bruges sekventielt.

Om Medicinrådets anbefaling

Medicinrådets anbefaling bygger på en faglig vurdering af, om ny medicin giver merværdi for patienterne i forhold til eksisterende behandling samt en vurdering af omkostningerne ved at anvende medicinen. Regionernes indkøbsorganisation Amgros indhenter en pris for medicinen fra ansøgeren. På baggrund af den indhentede pris vurderer Medicinrådet, om medicinens merværdi står mål med prisen, og om medicinen derfor kan anbefales som standardbehandling.

Anbefaling til standardbehandling betyder, at medicinen bliver et alment tilbud til en patientgruppe, og at medicinen er tilgængelig på sygehusene.

Bilag 4:

Medicinrådets anbefaling vedrørende certolizumab pegol som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis

Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** certolizumab pegol som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Certolizumab pegol anbefales også som mulig standardbehandling til gravide og ammende kvinder med behov for behandling. Medicinrådet anbefaler, at regionerne vælger det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger til alle populationer.

Sygdom og behandling

Ca. 2-3 % af befolkningen udvikler psoriasis i løbet af livet, hvor plaque psoriasis er den mest almindelige form. Psoriasis er kronisk og oftest yderst smertefuld og invaliderende. Såkaldt 2. generations immunmodulerende behandling tilbydes patienter, der ikke kan behandles tilfredsstillende med andre behandlinger, herunder cremer, lys og tabletter. 2. generations immunmodulerende lægemidler er antistoffer, der via blokering af forskellige signalveje virker dæmpende på immunsystemet. Ca. 100 nye patienter forventes pr. år, og ca. 100 patienter pr. år forventes at skifte til et andet lægemiddel pga. manglende behandlingseffekt.

Om lægemidlet

Certolizumab pegol er en antistofbehandling, der gives som subkutan injektion (à 400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 200 mg hver 2. uge; ved utilstrækkeligt respons kan der gives 400 mg hver 2. uge). Lægemidlet virker ved at binde til et cytokin kaldet tumor necrosis factor alpha (TNF α), som derved mister sin biologiske funktion. Herved begrænses den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis. Certolizumab pegol adskiller sig fra de eksisterende lægemidler på grund af sin molekylestruktur, der bl.a. betyder, at lægemidlet ikke transporteres via placenta.

Sundhedsfaglig vurdering

Medicinrådet vurderer, at certolizumab pegol til moderat til svær plaque psoriasis giver:

- **ingen klinisk merværdi** til den generelle population, som omfatter alle patienter, der er kandidater til behandling med 2. generations immunmodulerende behandling sammenlignet med adalimumab. Evidensens kvalitet er meget lav. Det er ikke muligt at vurdere klinisk merværdi for patienter med tidligere behandlingssvigt på en 1. linje TNF α -hæmmer.
- **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** til gravide kvinder samt kvinder, der ønsker at blive gravide (inden for en tidshorisont på 6 mdr.) sammenlignet med adalimumab. Evidensens kvalitet er meget lav. Den kliniske merværdi sammenlignet med ciclosporin kan ikke vurderes.
- **ingen klinisk merværdi** til ammende kvinder sammenlignet med adalimumab og infliximab. Evidensens kvalitet er meget lav.

For den generelle population er vurderingen truffet på baggrund af sammenlignende analyser frem til 16. behandlingsuge og narrative sammenligninger frem til uge 48. For den gravide og ammende population er vurderingen truffet på narrative sammenligninger, når data var tilgængeligt. For den gravide population finder Medicinrådet på baggrund af det spinkle datagrundlag ikke belæg for, at brug af certolizumab pegol under graviditeten øger risikoen for alvorlige uønskede hændelser hos hverken den gravide kvinde eller spædbarnet, men effektforskellene kan ikke kvantificeres.

Medicinrådets vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse i forhold til klinisk merværdi

I forhold til den eksisterende behandlingsvejledning og ligestilling af 1. linjelægemidler finder Medicinrådet, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi, som certolizumab pegol tilbyder, og omkostningerne. Budgetkonsekvenserne er begrænsede, fordi en anbefaling af certolizumab pegol til alle tre populationer medfører en populationsudvidelse på ca. 5 ekstra patienter i 3 mdr. længere behandling.

Overvejelser om alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

Relation til eksisterende behandlingsvejledning

RADS vejledningen fra 2016 har ligestillet adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab, der alle anbefales som 1. linjebehandling begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelig bivirkningsprofil. Lægemidlerne brodalumab og guselkumab er af Medicinerådet (15. marts 2018) vurderet til at udgøre et klinisk ligestillet alternativ til 1. linjebehandlingerne. Indtil en ny behandlingsvejledning er udarbejdet, anses certolizumab pegol med baggrund i vurderingen i forhold til komparatoren adalimumab for at udgøre et klinisk ligestillet alternativ til de øvrige ligestillede 1. linjelægemidler i de angivne doser jf. lægemidlernes respektive produktresuméer. Da certolizumab pegol anbefales som 1. linjebehandling både til psoriasis uden ledgener samt til psoriasis arthritis, kan certolizumab pegol også anvendes som 1. valgsbehandling til psoriasis med ledgener. Medicinerådet anbefaler, at regionerne vælger det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger til alle populationer. Medicinerådet forudsætter, at lægemidler med samme target ikke bruges sekventielt.

Om Medicinerådets anbefaling

Medicinerådets anbefaling bygger på en faglig vurdering af, om ny medicin giver merværdi for patienterne i forhold til eksisterende behandling samt en vurdering af omkostningerne ved at anvende medicinen.

Regionernes indkøbsorganisation Amgros indgår aftale om en pris for medicinen med ansøgeren. På baggrund af den forhandlede pris vurderer Medicinerådet, om medicinens merværdi står mål med prisen, og om medicinen derfor kan anbefales som mulig standardbehandling.

Bilag 5:

Medicinrådets anbefaling vedrørende ixekizumab som mulig standardbehandling til psoriasisartrit

Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** ixekizumab som mulig standardbehandling af psoriasisartrit (PsA) til behandlingsnaive og -erfarne patienter med og uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis. Patienterne skal have haft utilstrækkelig respons på eller ikke tåle et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler.

Sygdom og behandling

PsA er en kronisk inflammatorisk ledsygdom, der ofte optræder sammen med den kroniske hudsygdom psoriasis. Antallet af danskere, der har sygdommen PsA, er svær at estimere grundet manglen på klare diagnostiske kriterier. Forekomsten estimeres dog at være mellem 0,04 og 0,1 %. Sygdommen debuterer oftest i alderen 40-50 år og forekommer lige ofte hos mænd og kvinder.

Om lægemidlet

Ixekizumab, alene eller i kombination med methotrexat, er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere

sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler. Ixekizumab er et IgG4 monoklonalt antistof, som hæmmer selektiv protein interleukin-17A (IL-17A og IL-A/F) og inhiberer den inflammatoriske signalering, som kan føre til betændelse. Ixekizumab gives subkutant, dosis på 80 mg hver 4. uge efter startdosis på 160 mg. For patienter med samtidig moderat til svær plaque psoriasis gives en startdosis på 160 mg, derefter 80 mg hver 2. uge i 12 uger og derefter 80 mg hver 4. uge.

Sundhedsfaglig vurdering

Medicinrådet vurderer, at ixekizumab til psoriasisartrit giver **ingen klinisk merværdi** til alle vurderede populationer sammenlignet med adalimumab eller secukinumab, dvs.:

- **Ingen klinisk merværdi** for bionave patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (lav evidens kvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (meget lav evidens kvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bionave patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).

Medicinrådets vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse i forhold til klinisk merværdi

Medicinrådet finder, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi, som ixekizumab tilbyder, og omkostningerne sammenlignet med secukinumab.

Overvejelser om alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet vurderer, at ixekizumab kan indgå i behandlingsvejledningen som mulig 1. linjebehandling til patienter med psoriasisartrit **uden** samtidig moderat til svær plaque psoriasis og til patienter med psoriasisartrit **med** samtidig moderat til svær plaque psoriasis.

Om Medicinrådets anbefaling

Medicinrådets anbefaling bygger på en faglig vurdering af, om ny medicin giver merværdi for patienterne i forhold til eksisterende behandling samt en vurdering af omkostningerne ved at anvende medicinen.

Regionernes indkøbsorganisation Amgro indgår aftale om en pris for medicinen med ansøgeren. På baggrund af den forhandlede pris vurderer Medicinrådet, om medicinens merværdi står mål med prisen, og om medicinen derfor kan anbefales som mulig standardbehandling.