

Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis

SBU ALERT-RAPPORT NR 2006-07 • 2006-11-22 • WWW.SBU.SE/ALERT



Sammanfattning och slutsatser

METOD OCH MÅLGRUPP Psoriasis är en inflammatorisk hudsjukdom. Uppskattningsvis 250 000 personer i Sverige har någon av sjukdomens fem olika former. Plackpsoriasis är den vanligaste och svarar för mer än 80 procent av alla fall. Psoriasis kan vara mild, måttlig eller svår. Vid svår plackpsoriasis, som har starkt negativ inverkan på livskvaliteten, används vanligen ultraviolett ljus band A i kombination med psoralentabletter (PUVA) och/eller någon typ av systemisk läkemedelsbehandling som påverkar kroppens immunförsvar. De etablerade systemiska läkemedlen, metotrexat och ciklosporin, är effektiva och efter 12–16 veckors behandling har hudförändringarna reducerats med 75 procent eller mer (PASI 75) hos 60–70 procent av patienterna. De är dock även förenade med risk för allvarliga biverkningar. Biverkningsrisken ökar med behandlingstiden, vilket kan begränsa användningen av dem. Då en del patienter inte tolererar eller har bristande effekt av de etablerade behandlingsmetoderna finns ett behov av nya behandlingsalternativ. Tre nya immunmodulerande läkemedel – infliximab (Remicade®), etanercept (Enbrel®) och efalizumab (Raptiva®) – har under 2004/2005 godkänts för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna där annan systemisk behandling haft otillräcklig effekt eller inte kan ges av annan anledning. I denna patientgrupp ingår uppskattningsvis 1 000 patienter per år.

FRÅGESTÄLLNING Vilken patientnytta och vilka kostnader medför behandling med de nya immunmodulerande läkemedlen infliximab, etanercept och efalizumab vid måttlig till svår plackpsoriasis?

PATIENTNYTTA Resultat från randomiserade studier där kontrollgruppen fått placebo visade vid uppföljning efter 3 och 6 månader att de tre läkemedlen infliximab, etanercept och efalizumab hade gynnsamma effekter såväl på hudförändringar som livskvalitet. Det saknas studier där de nya läkemedlen jämförts med varandra. Andelen patienter som uppnådde PASI 75 efter cirka 3 månaders behandling var 82 procent för infliximab, 33 procent för etanercept och 29 procent för efalizumab. Den genomsnittliga förbättringen av total DLQI-poäng (en validerad livskvalitetsskala) uppgick efter 10–12 veckors behandling med infliximab till 79 procent, med etanercept (25 mg x 2) till 59 procent och med efalizumab till 46 procent.

Endast i en större prövning (efalizumab) har man specifikt studerat den patientgrupp som har den godkända indikatio-

nen för läkemedlen (patienter som haft otillräcklig effekt av, biverkningar av eller har kontraindikationer mot etablerad behandling). De begränsade data som finns antyder att de nya immunmodulerande läkemedlen har en likartad effekt på denna patientkategori som på övriga patienter.

Preparatens verkningsmekanismer medför en potentiellt ökad risk för allvarliga immunrelaterade biverkningar, vilka inkluderar svåra infektioner.

EKONOMISKA ASPEKTER Läkemedelskostnaderna per patient som behandlas under en period av 24 veckor varierar mellan 65 000 och 105 000 kronor, beroende på läkemedel och dos. Kunskapsläget beträffande kostnadseffektiviteten baseras på en brittisk modellstudie. Analysen visade att de nya immunmodulerande läkemedlen medför höga sjukvårdskostnader per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY). Kostnaden för behandling av patienter som har otillräcklig effekt av eller av andra skäl inte kan erhålla etablerade behandlingar, jämfört med alternativet att avstå från läkemedlen, beräknades uppgå till 400 000–1 100 000 kronor per QALY, beroende på läkemedel och dos. I studien gjordes även en annan beräkning där man antog att behandlingsindikationen skulle vidgas så att alla patienter med måttlig till svår plackpsoriasis omfattades. Kostnaden per QALY för de nya immunmodulerande läkemedlen blev då extremt hög, jämfört med de etablerade behandlingsalternativen.

SBU:s bedömning av kunskapsläget

Infliximab, etanercept och efalizumab har vid uppföljning efter 3 till 6 månader visat gynnsamma effekter på hudförändringar och livskvalitet hos patienter med måttlig till svår plackpsoriasis (Evidensstyrka 1)*. Det vetenskapliga underlaget för bedömning av de tre läkemedlens långsiktiga effekter är otillräckligt*, något som även gäller kunskapen om sena och ovanliga biverkningar.

Behandlingskostnaderna per kvalitetsjusterat levnadsår är höga eller mycket höga även då läkemedlen används på den godkända indikationen (patienter med otillräcklig effekt av eller som av andra skäl inte kan få etablerade behandlingar). Användning utanför denna indikation skulle medföra extremt höga kostnader.

*Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlaget som en slutsats grundas på;

Evidensstyrka 1 – starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två oberoende studier med högt bevisvärde eller en god systematisk översikt.

Evidensstyrka 2 – måttligt starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av en studie med högt bevisvärde och minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Otillräckligt vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras eftersom identifierade studier saknar tillräckligt bevisvärde.

Motsäggande vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras när det finns studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat är motstridiga.

Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis

Rapporten är framtagen av SBU i samarbete med:

- **Ing-Marie Bergbrant**, docent, överläkare, verksamhetschef, Hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Rapporten har granskats av:

- **Ove Bäck**, professor, överläkare, Hudkliniken, Universitetssjukhuset i Lund,
- **Toomas Talme**, med dr, överläkare, Hudkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge.

Problembeskrivning

Psoriasis är en inflammatorisk hudsjukdom. Cirka 250 000 personer, vilket motsvarar knappt 3 procent av befolkningen, beräknas ha sjukdomen i någon av dess fem former. Den vanligaste är plackpsoriasis, även kallad psoriasis vulgaris, vilken svarar för mer än 80 procent av alla fall. Plackpsoriasis karakteriseras av välavgränsade, upphöjda, rodnade hudförändringar med en fjällig, silvrig yta, som ofta uppträder på armbågar, knän samt i hårbotten. Alla delar av huden kan dock drabbas. Den inflammatoriska reaktionen leder till kraftig cellnybildning och därmed hudförtjockning och fjällning. Sjukdomen, som huvudsakligen drabbar vuxna, är kronisk men förvärras ofta i skov som kan utlösas av infektioner, stress, vissa läkemedel eller uppstå spontant. Övriga former av psoriasis är guttat (droppförmad) psoriasis, pustulös (med varblåsor) psoriasis, erythroderm (stark hudrodnad) psoriasis och nagel-psoriasis. I storleksordningen 5 procent av personer med psoriasis har ledbesvär, så kallad psoriasisartrit. Vid måttlig till svår plackpsoriasis är denna andel betydligt större och siffror på 20–40 procent har rapporterats.

Psoriasis klassificeras ofta som mild, måttlig eller svår. Graderingen baseras på ett flertal faktorer, såsom utslagets lokalisation, yta av engagerad hud, enskilda utslags grad av rodnad, tjocklek och fjällning samt påverkan på patientens livskvalitet. Ett flertal skalor används kliniskt och i studier för att gradera och följa sjukdomens svårighetsgrad och svar på behandlingen. De vanligaste av dessa är PASI (psoriasis area and severity index) och PGA (physician global assessment), där den förstnämnda är den mest använda i större läkemedelsstudier. Den högsta poängen på PASI-skalan är 72, vilket innebär att hela huden är maximalt påverkad. I praktiken går denna siffra inte att uppnå då maximal rodnad och fjällning inte förekommer samtidigt. Psoriasis graderas ofta som svår då mer än 20 procent av huden är drabbad eller vid PASI-poäng ≥ 20 . Skalorna har svagheter eftersom de graderar utslagets utseende

och framför allt utbredning, men inte alla symtom (t ex inte klåda, feber, frossa) eller patientens upplevelse av sin situation. Psoriasis med lägre PASI-poäng kan också bedömas som svår utifrån utslagets karaktär och lokalisation. Därför används också livskvalitetsskalor, t ex DLQI (dermatology life quality index). DLQI-skalan går från 0 (bästa värde) till 30 (sämsta tänkbara livskvalitet). Psoriasis anges som svår vid DLQI-värden ≥ 10 .

Svår psoriasis är invalidiserande och har starkt negativ inverkan på livskvaliteten [1], se Figur 1. Resultat från en brittisk studie där personer med svår psoriasis ingick visade att cirka 60 procent hade varit sjukskrivna under det senaste året [2]. Vid svår psoriasis kan det bli aktuellt med sjukhusvård flera gånger årligen och genomsnittlig vårdtid för patienterna i studien ovan var cirka 20 dagar.

Den enskilde patienten vill naturligtvis helst bli helt befriad från så mycket som möjligt av sina utslag. Det effektmått som mest liknar detta tillstånd är PASI 90, dvs minst 90 procents förbättring av hudförändringarna mätt med PASI-skalan. Det utfallsmått som genomgående används



Foto: Morgan Carlsson

Figur 1 Patient med svår plackpsoriasis.

vid behandlingsstudier är andelen patienter i studien som uppnått PASI 75 (minst 75 procents förbättring av hudförändringarna mätt med PASI-skalan). Detta är också det effektmått som ligger till grund för den europeiska läkemedelsmyndighetens (European Medicines Agency, EMA) bedömning av behandlingssvar. Huruvida patienten är helt nöjd med en 75-procentig förbättring av hudförändringarna är individuellt. För de patienter där ingen behandling tidigare hjälpt kan även PASI 50 (minst 50 procents minskning av PASI-poängen) upplevas som en tydlig och acceptabel förbättring.

Ett flertal olika behandlingsmetoder används vid psoriasis. Vilken behandling som erbjuds beror på sjukdomens svårighetsgrad och utbredning. Ultraviolett ljus band B (UVB) används vid måttlig psoriasis. Vid svår psoriasis blir det oftast aktuellt med ultraviolett ljus band A i kombination med psoralentabletter (PUVA) och/eller någon typ av läkemedelsbehandling (metotrexat och/eller ciklosporin). Dessa behandlingsmetoder har god effekt hos de flesta patienter men är förenade med risk för biverkningar, varav en del allvarliga. Risken för vissa av dessa biverkningar ökar med behandlingstiden. De mest allvarliga långtidsbiverkningarna är leverskada och njurskada vid läkemedelsbehandling samt hudcancer efter PUVA. För att minska den sammanlagda risken med varje enskild behandlingsmetod växlar man ofta mellan de olika alternativen. En del individer får dock otillräcklig effekt av, har kontraindikationer mot eller får biverkningar av behandlingarna. Därför finns ett behov av nya behandlingsalternativ för dessa patienter.

Tre nya immunmodulerande läkemedel – infliximab (Remicade®), etanercept (Enbrel®) och efalizumab (Rapitva®) – har av Europeiska kommissionen godkänts under 2004/2005 för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna där annan systemisk behandling varit otillräcklig eller inte kan ges av annan anledning. Infliximab och etanercept är även godkända för behandling av psoriasisartrit, som dock inte omfattas av denna översikt.

Frågeställning

Vilken patientnytta och vilka kostnader medför behandling med de nya immunmodulerande läkemedlen infliximab, etanercept och efalizumab vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis? Utvärderingen baseras på en systematisk litteraturgenomgång. Som effektmått studeras PASI 90, PASI 75, PASI 50 och DLQI.

Beskrivning av behandlingsmetoderna

Psoriasis är en sjukdom där kroppens eget immunförsvar är överaktivt och orsakar en kronisk inflammation i huden. Orsaken till att den inflammatoriska reaktionen uppkommer är okänd, men det är välkänt att T-celler är involverade. Immunmodulerande läkemedelsbehandling inriktas på att hämma viktiga komponenter i den immuno-

logiska processen. Gemensamt för de nya läkemedlen är att behandlingen riktas mot specifika proteiner som fyller centrala funktioner i den inflammatoriska sjukdomsprocessen. Tumörnekrotisk faktor alfa (TNF α) är ett av många signalproteiner som kan frisättas från immuncellerna och som fyller en viktig funktion i inflammationsprocessen. Genom att inaktivera TNF α med ett receptorliknande protein (etanercept) eller en antikropp (infliximab) kan man bromsa inflammationen [3]. Infliximab och etanercept binder båda till TNF α och hindrar dess aktivitet. De TNF α -hämmande läkemedlen används också mot andra inflammatoriska sjukdomar såsom reumatoid artrit (etanercept, infliximab) och inflammatorisk tarmsjukdom (infliximab). Efalizumab är en antikropp som genom att binda till ett särskilt protein på vita blodkroppar (LF11a) kan hämma flera steg i aktiveringen av T-celler och därmed hämma den immunologiska reaktionen.

Enligt FASS ges infliximab som intravenös infusion vecka 0, 2 och 6 i dosen 5 mg per kg och vid god effekt rekommenderas fortsatt infusion var åttonde vecka. Etanercept ges subkutant två gånger per vecka i dosen 25 mg (alternativt 50 mg under max 12 veckor). Behandling med etanercept avbryts efter det att remission är uppnådd och inleds igen vid återfall. Efalizumab ges subkutant en gång per vecka i dosen 1 mg per kg. Vid god effekt av efalizumab efter 12 veckor rekommenderas kontinuerlig behandling i oförändrad dos.

Behandling med dessa läkemedel bör avbrytas om effekt inte ses efter 3 månader eftersom sannolikheten för svar på fortsatt behandling då är liten. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) har i sin rapport [4] definierat effekt som PASI 75 eller PASI 50 tillsammans med en förbättring av DLQI om minst 5 poäng. Denna definition synes rimlig även för svenska förhållanden.

Målgrupp

Indikationen för behandling med de immunmodulerande läkemedlen infliximab, etanercept och efalizumab är vuxna patienter med måttlig till svår plackpsoriasis där annan systemisk behandling varit otillräcklig eller ej kan ges av annan anledning. I denna patientgrupp ingår uppskattningsvis 1 000 patienter per år.

Relation till andra metoder

Syftet med denna utvärdering är i första hand att bedöma effekter och kostnader av de nya läkemedlen när de används vid den godkända indikationen, dvs för patienter där etablerade behandlingsmetoder givit otillräcklig effekt, medfört biverkningar eller inte kan ges av andra skäl. För denna patientkategori är en jämförelse mellan de nya och de etablerade behandlingsalternativen inte meningsfull. De etablerade behandlingsalternativen (metotrexat, ciklosporin, PUVA) utgör dock förstahandsval till de flesta

patienter med måttlig till svår plackpsoriasis. Vi har därför valt att ta upp dem i detta avsnitt.

The Centre for Reviews and Dissemination (CRD) i Storbritannien har gjort en systematisk översikt där man studerat effekter och risker för de etablerade behandlingsalternativen [5]. Delar av resultat och slutsatser från denna översikt presenteras nedan. Det konstaterades att de etablerade behandlingsmetoderna inte är studerade i placebokontrollerade studier i någon större omfattning. Ciklosporin har jämförts med placebo och studierna omfattar 113 patienter i fyra randomiserade placebokontrollerade prövningar [6–9]. Metotrexat har jämförts med ciklosporin i två randomiserade kontrollerade prövningar. Den ena omfattade en population med mycket svår psoriasis [10] och den andra en population med måttlig till svår psoriasis [11]. Totalt ingick 115 patienter i dessa två studier. Preparaten föreföll vara effektmässigt likvärdiga och cirka 60–70 procent av patienterna uppnådde PASI 75 efter 12–16 veckor. Vid genomgången fann man ingen studie där metotrexat hade jämförts med placebo. Enligt CRD har PUVA inte studerats i placebokontrollerade prövningar, men däremot jämförts med acitretin, PUVA-acitretin eller UVB. Eftersom PASI 75 inte har varit effektmått i dessa studier har effekttjämförelser mellan PUVA och de två systemiska behandlingarna metotrexat och ciklosporin inte kunnat göras. Tillgängliga studier och klinisk erfarenhet visar att PUVA har mycket god effekt på flertalet patienter.

De etablerade systemiska behandlingsmetoderna är förenade med risk för organrelaterade långtidsbiverkningar, vilket begränsar den tid de kan användas till en enskild patient [5]. Vid behandling med metotrexat förekommer leverbiverkningar och risken att utveckla leverfibros är cirka 4 procent vid långtidsbehandling. Akut benmärgsdepression förekommer, liksom andra sällsynta och allvarliga biverkningar. Ciklosporinbehandling medför en dos- och durationsberoende risk för högt blodtryck och njurskada men även för andra symtomatiska och mer akut insättande biverkningar. Både metotrexat och ciklosporin medför en ökad risk för allvarliga infektioner. Behandling med PUVA är förenad med ökad risk för hudcancer, huvudsakligen skivepitelcancer och basaliom, men möjligen också för malignt melanom. Denna risk kan öka vid efterföljande behandling med metotrexat, men framför allt med ciklosporin. Hudbiverkningarna av PUVA ökar med antalet behandlingar, varför ett tak på 200 behandlingar används.

Sammanfattningsvis saknas eller finns ringa evidens från placebokontrollerade prövningar, men data från jämförande studier, öppna studier och klinisk erfarenhet talar för att PUVA, metotrexat och ciklosporin är effektiva och tolereras väl av de flesta patienter med måttlig till svår plackpsoriasis. Eftersom en del patienter inte är aktuella för dessa behandlingsalternativ pga otillräcklig effekt,

biverkningar eller ökad risk för allvarliga långtidsbiverkningar, finns behov av nya behandlingsalternativ.

Patientnytta

Sammanlagt identifierades tio randomiserade placebokontrollerade studier där effekten av läkemedlen vid måttlig till svår plackpsoriasis utvärderades och där bevisvärdet bedömdes som högt. Två av studierna avser infliximab [12,13], fyra avser etanercept [14–17] och fyra avser efalizumab [18–22]. Resultaten från samtliga tio studier har sammanfattats i Tabell 1.

I en nyligen publicerad randomiserad kontrollerad studie, där bevisvärdet bedömts som högt, har effekterna av efalizumab studerats specifikt hos patienter som uppfyller kriterierna för behandlingsindikationen [23]. Denna studie diskuteras separat nedan.

Beskrivning av inkluderade studier

Studiepopulationer och design i samtliga tio inkluderade randomiserade studier var så lika att de här beskrivs i grupp (för detaljerad information om respektive studie, se Appendix, Tabell A–C, på www.sbu.se). Inga viktiga skillnader mellan behandlingsgrupperna förelåg vid behandlingsstart. Inkluderade patienter hade måttlig till svår psoriasis med en övervikt mot svår psoriasis, i genomsnitt cirka 20 PASI-poäng med cirka 30 procent av den totala kroppsytan affekterad. Den genomsnittliga DLQI-poängen varierade mellan 11 och 14, och cirka 30 procent hade psoriasisartrit. Patienternas genomsnittliga ålder var cirka 45 år och de hade haft sin sjukdom i cirka 18 år. Cirka 70 procent var män. En stor andel (50–90 procent) hade tidigare erhållit systemisk behandling och/eller PUVA.

Det viktigaste effektmåttet i samtliga studier var andelen patienter med minst 75 procents minskning av psoriasisförändringarna (PASI 75) efter 10 veckors behandling (infliximab) respektive 12 veckors behandling (etanercept och efalizumab). Samtliga studier har inletts med en placebogrupp under 10–12 veckor, men därefter har studiernas uppläggning varit något olika. En del har fortsatt med placebogrupp i ytterligare en tid (RCT) och en del har avslutats eller fortsatt som en öppen studie (OS), vilket framgår av Tabell 1 där behandlingsresultaten från samtliga tio studier har sammanfattats. I en del studier har patienterna, beroende av behandlingseffekt, randomiserats på nytt, vilket har gjort det omöjligt att beräkna intention to treat (ITT).

Antal studier, studietyp och viktat genomsnittligt utfall med avseende på PASI 75 och PASI 90 samt viktad genomsnittlig minskning av DLQI-poäng för respektive tidpunkt framgår av Tabell 1. PASI 90 och PASI 75, som är primärt effektmått, har i de flesta publikationer beräknats enligt ITT, men i annat fall omräknats. I vissa fall har vår beräkning skilt sig från den publicerade. Beräkningen av

Tabell 1 Sammanfattning av resultat angående behandlingseffekt från studier som ligger till grund för bedömningen av kunskapsläget.

Behandling	Behandlingseffekt vid olika uppföljningstider		
	10–12 veckor	24 veckor	50–52 veckor
Infliximab 3 mg	1 RCT (n=99) [12,24] PASI 75 72% PASI 90 46% DLQI 72%	Data från RCT eller öppen förlängning av RCT saknas	Data från RCT eller öppen förlängning av RCT saknas
Infliximab 5 mg	2 RCT (n=400) [12,13,24,50] PASI 75 82% PASI 90 57% DLQI 81%	1 RCT (n=301) [13] PASI 75 75% PASI 90 53% DLQI 78%	1 OS (n=301) [13] PASI 75 56% PASI 90 42% DLQI 57%
Etanercept 25 mg x 2	3 RCT (n=415) [14–16] PASI 75 33% PASI 90 11% DLQI 59%	1 RCT och 2 OS (n=415) [14–16] PASI 75 46% PASI 90 20% DLQI 64%	Data från RCT eller öppen förlängning av RCT saknas
Etanercept 50 mg x 2	3 RCT (n=669) [15–17] PASI 75 48% PASI 90 21% DLQI 67%	1 OS (n=164) [15] PASI 75 59% PASI 90 30% DLQI 74%	Data från RCT eller öppen förlängning av RCT saknas
Efalizumab 1 mg	4 RCT (n=1 213) [18–22] PASI 75 27% PASI 90 5% DLQI 46%	1 OS (n=369) [18] PASI 75 44% PASI 90 15% DLQI saknas	Data från RCT eller öppen förlängning av RCT saknas
Placebo	10 RCT (n=1 566) [12–22,24,50] PASI 75 4% PASI 90 1% DLQI 13%	2 RCT (n=132) [13,14] PASI 75 5% PASI 90 1% DLQI 7%	Data från RCT eller öppen förlängning av RCT saknas

RCT = Randomiserad kontrollerad studie; OS = Öppen studie

ITT baseras på det ursprungliga patientantalet under antagandet att de patienter som fallit bort ur studien inte har haft behandlingseffekt. DLQI-data har hämtats från publikationerna. Antal patienter i respektive grupp anges inom parentes. För placebo anges det viktade genomsnittliga utfallet i samtliga prövningar oavsett jämfört läkemedel. Utfallet i placebogrupperna har varit likartat i samtliga prövningar. Data från en RCT har ibland inhämtats från flera separata publikationer (tex kan en studies förlängning eller DLQI-data vara beskrivna i en separat artikel) varför antalet referenser är något fler än antalet prövningar. DLQI-data bygger i enstaka fall på färre studier än data beträffande PASI. Detta framgår av Tabell C i Appendix, som innehåller en redovisning av resultaten från respektive studie.

Hälsoeffekter av läkemedelsbehandlingen

Andelen patienter i placebogrupperna som hade uppnått PASI 75 var cirka 4 procent efter 3 till 6 månaders behand-

lingstid. Motsvarande andel för PASI 90 var 1 procent (se Tabell 1). Placeboeffekt saknas alltså i denna patientkategori. Därför är det rimligt att betrakta öppna förlängningar av studierna som likvärdiga med sådana där placebogrupperna inte fått aktiv behandling under förlängningen.

Infliximab

Efter 10 veckors behandling med infliximab (5 mg per kg kroppsvikt som infusion vecka 0, 2 och 6) uppnådde cirka 82 procent av patienterna PASI 75 medan 57 procent uppnådde PASI 90 (Evidensstyrka 1). Efter 24 veckors behandling hade 75 procent uppnått PASI 75 och 53 procent PASI 90 (se Tabell 1). Vid uppföljning efter 50 veckors behandling uppvisade 56 procent av patienterna PASI 75 och 42 procent PASI 90 enligt strikt ITT (se Tabell 1).

Signifikant positiva effekter på livskvaliteten mätt med DLQI visades. Efter 10 veckors behandling med infliximab uppnåddes 79 procents genomsnittlig minskning av total DLQI-poäng [24]. Långtidsdata för DLQI saknas.

Etanercept

Efter 12 veckors behandling med etanercept, 25 mg två gånger per vecka, uppnådde cirka 33 procent av patienterna PASI 75 medan 11 procent uppnådde PASI 90 (Evidensstyrka 1). Efter 24 veckors behandling hade 46 procent uppnått PASI 75 och 20 procent PASI 90 (se Tabell 1). Efter 12 veckors behandling med den högre startdosen, 50 mg två gånger per vecka, uppnådde 48 procent PASI 75 och 21 procent PASI 90 (Evidensstyrka 1). Publicerade data gällande behandling över längre tid än 24 veckor saknas. Enligt den sammanfattning (European public assessment report, EPAR) som har publicerats av EMEA har dock studier visat kvarstående effekt under mer än 12 månaders behandling [25].

Signifikant positiva effekter på livskvaliteten mätt med DLQI visades. Efter 12 veckors behandling med etanercept, 25 mg två gånger per vecka, uppnåddes 59 procents genomsnittlig minskning av total DLQI-poäng [5,26,27]. Med dosen 50 mg två gånger per vecka var minskningen 67 procent. DLQI-data gällande behandling över längre tid än 24 veckor saknas.

Efalizumab

Efter 12 veckors behandling med efalizumab, 1 mg per vecka, uppnådde cirka 27 procent av patienterna PASI 75 medan 5 procent uppnådde PASI 90 (Evidensstyrka 1). Efter 24 veckors behandling hade 44 procent uppnått PASI 75 och 15 procent PASI 90 (se Tabell 1). En öppen studie utan kontrollgrupp där patienterna fick varierande dosering (1–4 mg per vecka) visade kvarstående effekt efter 18 till 27 månaders behandling [28,29].

Signifikant positiva effekter på livskvaliteten mätt med DLQI visades. Efter 12 veckors behandling med efalizumab uppnåddes 46 procents genomsnittlig minskning av total DLQI-poäng [5,30,31]. Kumulativa data från tre placebokontrollerade studier där patienterna re-randomiserats efter 12 veckor talar för att effekten kvarstår under 24 veckors behandlingstid [30]. DLQI-data gällande behandling över längre tid än 24 veckor saknas.

Patienter med utebliven effekt av, kontraindikationer mot eller biverkningar av äldre läkemedel

Hur stor andel av patienterna i de tio randomiserade kontrollerade studierna som uppfyllde kriterierna för den egentliga behandlingsindikationen framgick inte. Möjligen har de utgjort en betydande andel av patienterna, och för två av studierna har subgruppsanalyser av effekterna på denna patientkategori tagits fram, en för etanercept (337 av 674 patienter) [16,25] och en för efalizumab (526 av totalt 793 patienter) [21,28,32]. För efalizumab finns dessutom en nyligen publicerad randomiserad kontrollerad studie som specifikt omfattar denna patientkategori [23] och effekterna av behandling tycks vara likartade i denna population. Subgruppsanalys på denna patientkategori

saknas för studierna avseende infliximab, men en liten öppen okontrollerad studie har identifierats [33]. Sammanfattningsvis antyder data att de nya immunmodulerande läkemedlen har en likartad effekt på denna patientkategori som på övriga patienter, men endast för efalizumab har detta visats i en riktad randomiserad prövning.

Återfall efter utsättande av behandling

Data beträffande återfall efter utsättande av behandlingen medger ingen säker bedömning. Den tid som åtgår för att populationen ska förlora 50 procent av maximal behandlingseffekt tycks vara i storleksordningen 60–90 dagar. Det är oklart om tiden till återfall påverkas av behandlingstidens längd.

Upprepad behandling efter återfall av psoriasis

Effekterna av läkemedlen då patienterna fått recidiv efter utsatt behandling är otillräckligt studerade. Endast en större prövning gällande ytterligare en behandlingsomgång med etanercept har identifierats [34]. Behandlingseffekten var tydlig, men det är osäkert om den var lika stor som vid första behandlingstillfället. Återbehandling med infliximab efter en tids uppehåll kan vara förenad med ökad risk för infusionsrelaterade biverkningar.

Komplikationer och biverkningar [5,25,35–40]

Infliximab, etanercept och efalizumab godkändes under åren 2004/2005 för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår plackpsoriasis som inte svarar på, har en kontraindikation mot, eller är intoleranta mot annan systemisk behandling.

Infliximab och efalizumab är monoklonala antikroppar medan etanercept är ett receptorliknande protein. De är alla tre så kallade selektiva immunhämmande läkemedel och har potential att öka risken för infektioner och reaktivera latent, kroniska infektioner. Sepsis och andra allvarliga infektioner (lunginflammation, bakteriella infektioner, tuberkulos, opportunistiska infektioner etc), ibland med dödlig utgång, har noterats vid behandling med infliximab eller etanercept hos patienter med reumatoid artrit. Man bör därför iaktta försiktighet med behandling till patienter med återkommande eller kroniska infektioner och patienter med bakomliggande tillstånd som gör dem mer infektionskänsliga. Levande vaccin bör ej ges under pågående behandling.

Teoretiskt finns en risk att terapier som påverkar immunsystemet ger en högre förekomst av maligniteter. En systematisk översikt där man gjort metaanalyser på randomiserade behandlingsstudier med de två TNF α -hämmarna adalimumab och infliximab har nyligen publicerats [40]. Studiepopulationerna omfattade endast patienter med reumatoid artrit och inkluderade studier med minst 12 veckors och upp till 54 veckors behandlingstid. Då resultaten från alla studier lades samman fann man en

ökad förekomst av maligniteter och allvarliga infektioner i behandlingsgrupperna. Man fann dock inte någon statistiskt säkerställd skillnad i risk för malignitet då data från adalimumab- respektive infliximabstudierna analyserades var för sig.

Kunskapen om biverkningar av infliximab, etanercept och efalizumab vid *plackpsoriasis* baseras huvudsakligen på resultat från kliniska prövningar, ofta utförda under begränsade uppföljningstider. Erfarenheter från kliniskt bruk av läkemedlen under längre tidsperioder är däremot sparsamma. Kunskapen om ovanliga och sent uppträdande bieffekter av dessa läkemedel är begränsade vad avser den aktuella patientkategorin. Kunskap gällande längre tids behandling med infliximab och etanercept baseras således till stor del på data avseende patienter med annan diagnos än *psoriasis*¹, och biverkningsprofilerna kan skilja sig mellan sjukdomstillstånden.

Infliximab

Infusionsrelaterade biverkningar (t ex andnöd, nässelutslag och huvudvärk) är mycket vanliga². Bland vanliga biverkningar ses infektioner, serumsjuka, besvär från mag-tarmkanalen, hudutslag, feber, förhöjda levertransaminsvärden och bildning av autoantikroppar. Mindre vanliga eller sällsynta allvarliga biverkningar är reaktivering av tuberkulos, demyeliniserande sjukdom och LE/lupusliknande syndrom. Mindre vanligt är fördröjda överkänslighetsreaktioner som i *psoriasis*studierna inträffade tidigt under behandlingsperioden.

Bland patienter med *psoriasis* behandlade med infliximab som underhållsbehandling och utan samtidiga immunmodulerande medel utvecklade 28 procent antikroppar mot infliximab. Antikroppar mot infliximab har förknippats med en ökad frekvens infusionsreaktioner och ibland med en reducerad behandlingseffekt. För mer detaljerad information se EPAR [37].

Etanercept

Mycket vanliga biverkningar är reaktioner på injektionsstället (t ex blödning, blåmärken, erytem, klåda, smärta, svullnad) och infektioner. Bland vanliga biverkningar ses allergiska reaktioner (t ex angioödem och nässelutslag), klåda, feber och bildning av autoantikroppar. Allvarliga sällsynta biverkningar är reaktivering av tuberkulos, demy-

eliniserande sjukdom, pancytopeni och LE/lupusliknande syndrom. Bland allvarliga infektioner som rapporterats vid behandling av *plackpsoriasis* ses cellulit, gastroenterit, pneumoni, kolecystit, osteomyelit och abscess. För mer detaljerad information se EPAR [25].

Efalizumab

Mycket vanliga biverkningar är influensaliknande symtom (feber, huvudvärk, frossa, illamående och muskelsmärta). Hos 40–50 procent av patienterna ses ökat antal vita blodkroppar i blodet (lymfocytos) under behandlingsperioden. Bland vanliga biverkningar ses överkänslighetsreaktioner, förvärrad *psoriasis* och *psoriasisartrit*, förhöjt alkaliskt fosfat och förhöjning av leverenzymet ALAT. Mindre vanligt är trombocytopeni. Enstaka fall av hemolytisk anemi har rapporterats. Bland svåra infektioner sågs pneumoni, cellulit, ospecificerade infektioner och sepsis.

Antikroppar mot efalizumab noterades hos 6 procent av patienterna. Inga skillnader i oönskade händelser eller klinisk effekt kunde dock observeras hos dessa patienter. För mer detaljerad information se EPAR [36].

Den kliniska erfarenheten av efalizumab³ är begränsad varför kunskapen om ovanliga och sent uppträdande biverkningar är mycket liten.

Ekonomiska aspekter

Kostnad

Läkemedelskostnaderna per patient som behandlas under en period av 24 veckor varierar mellan 65 000 och 105 000 kronor, beroende på läkemedel och dos.

Kostnadseffektivitet

De nya immunmodulerande läkemedlen (infliximab, etanercept och efalizumab) är dyra i jämförelse med etablerad systembehandling (t ex metotrexat och ciklosporin) och PUVA. Få studier som belyser kostnadseffektiviteten av immunmodulerande läkemedel är publicerade. I en omfattande modellstudie från CRD i York analyseras i första hand efalizumab och etanercept, men även skattningar vad gäller infliximab ingår [5]. Analysen är omfattande och detaljerad och resultaten förefaller i stora drag vara överförbara till svenska förhållanden. Uppgivna summor i brittiska pund har omräknats till svenska kronor. Utöver denna genomgång har endast en studie identifierats, vilken avser etanercept och infliximab [41]. Denna studie gäller amerikanska förhållanden och har ett flertal brister, varför den inte diskuteras vidare.

I analysen [5] inkluderades endast direkta kostnader (läkemedel och övriga hälso- och sjukvårdskostnader), dvs eventuella minskade indirekta kostnader till följd av ökad

¹ *Infliximab* godkändes år 1999 för behandling av reumatoid artrit, senare även för behandling av inflammatorisk tarmsjukdom, *pelvospondylit* och *psoriasisartrit*. *Etanercept* godkändes år 2000 för behandling av reumatoid artrit och senare även för behandling av juvenil idiopatisk artrit, *psoriasisartrit* samt ankyloserande spondylit.

² I produktresumén för respektive preparat (se www.fass.se) listas biverkningar under frekvensrubriker (antal patienter som förväntas att uppleva biverkningen) enligt följande kategorier: mycket vanliga (>1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1 000, <1/100), sällsynta (>1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000).

³ *Efalizumab* är endast godkänt för behandling av *plackpsoriasis*.

arbetsförmåga har inte beräknats. I rapporten togs fasta på att en direkt jämförelse mellan dessa läkemedel och alternativ behandling inte är relevant. Eftersom behandling av psoriasis kan innebära att man behöver växla mellan olika behandlingsalternativ för att hitta en verksam behandling där man samtidigt minimerar risker för biverkningar, kan man inte räkna ut vilken terapi som genomsnittligt är mest kostnadseffektiv och sedan använda sig av denna på hela patientpopulationen. Istället gjordes en analys av olika behandlingsstrategier, dvs målsättningen var att bedöma vilken kombination av behandlingsalternativ (den mest kostnadseffektiva) som är lämpligast att sätta in först och sedan i vilken ordning övriga behandlingsalternativ ska användas vid behov av byte. Beräkningar av behandlingsvinst i kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) baserades på tillgängliga data från kliniska studier omfattande patienter med måttlig till svår plackpsoriasis. Ingen av behandlingarna antogs leda till skillnader i mortalitet.

Kostnadseffektivitet för patienter med bristande effekt, biverkningar eller kontraindikationer mot etablerad behandling

Fyra olika scenarier användes i analysen, varav ett bedömts som mest relevant för svenska förhållanden. Detta scenario utgår från att man behandlar de patienter som uppfyller kriterierna för behandlingsindikationen samt ett antagande om att patienten skulle behöva bli inlagd på sjukhus i 21 dagar per år vid utebliven behandling. Jämfört med att avstå från behandling låg kostnads-effektiviteterna i grundanalysen mellan cirka 400 000 kronor (etanercept 25 mg, två gånger per vecka, 12 veckor + uppehåll) och 1 100 000 kronor (etanercept 50 mg, två gånger per vecka, 12 veckor + uppehåll) per QALY. För kontinuerlig behandling med efalizumab eller etanercept (25 mg två gånger per vecka) låg kostnaderna på cirka 640 000 kronor per vunnen QALY och för infliximab på cirka 700 000 kronor per QALY. Vårdkostnaderna skiljer sig något från svenska förhållanden, men varierar också mellan olika landsting varför det inte gjorts någon omräkning av dessa. Kostnadseffektiviteten av läkemedelsbehandling förbättras vid behandling av patienter med särskilt låg livskvalitet. Etanercept i den högre dosen (50 mg x 2) bedömdes som något mer effektiv, men orimligt dyr i förhållande till den lägre dosen (25 mg x 2). Kostnaden för den tilläggs-effekt man uppnår genom att behandla med den högre dosen beräknades ligga mellan 7,2 och 14,2 miljoner kronor per QALY.

Kostnadseffektivitet för immunmodulerande läkemedel jämfört med etablerad behandling om de användes till alla patienter med måttlig till svår plackpsoriasis

De nya immunmodulerande läkemedlen är inte godkända för användning som behandlingsalternativ till standardbehandling i normalfallet. CRD:s analys omfattade dock

även en skattning av kostnadseffektiviteten om man skulle använda dessa nya och dyra läkemedel för patienter som inte uppfyller kriterierna för behandlingsindikationen. Såväl efalizumab som etanercept jämfördes med andra läkemedel (t ex metotrexat och ciklosporin) och PUVA. Analysen gjordes för hela populationen med måttlig till svår psoriasis med förutsättningen att patienterna skulle behöva vara inlagda på sjukhus 21 dagar per år vid uteblivet behandlingssvar. I analysen var metotrexat billigare och hade större behandlingseffekt än etanercept och efalizumab i termer av QALYs. Infliximab bedömdes som något effektivare än metotrexat, men ökningen i livskvalitet under behandling med infliximab jämfört med metotrexat beräknades kosta 19 miljoner kronor per QALY.

Kostnadseffektiviteten för immunmodulerande läkemedel förbättras vid antaganden om fler dagar av sjukhusvård vid uteblivet behandlingssvar samt vid lägre livskvalitet vid behandlingsstart. Hänsyn till indirekta kostnader för sjukskrivning m m påverkar naturligtvis också kostnadseffektiviteten, men har inte beaktats i CRD:s analys. Kostnadseffektiviteten försämrats vid behandling av patienter med mildare psoriasis än de som ingått i studierna.

Sammanfattningsvis är de nya preparaten mycket dyra och utgör ett rimligt alternativ endast då etablerad behandling misslyckats. Kostnadseffektivitetskvoterna ligger även i dessa fall i överkant av vad som är acceptabelt.

Sjukvårdens struktur och organisation

En ökad förskrivning av dessa läkemedel förväntas inte påverka sjukvårdens struktur och organisation.

Etiska aspekter

De förväntade behandlingsvinsterna måste vägas mot riskerna med att använda dessa behandlingar, där erfarenheterna ännu är tämligen begränsade och eventuella långtidsbiverkningar ännu är okända. Eftersom ett flertal effektiva behandlingsalternativ är tillgängliga, och naturlorförloppet av sjukdomen är känt, bör framtida studier avseende denna patientkategori utföras med aktiv behandling som jämförelse.

Användning av metoden i Sverige

Då infliximab och etanercept huvudsakligen används på andra indikationer saknas säkra uppgifter om förskrivningen vid psoriasis. PsoReg, ett nationellt kvalitetsregister som är ämnat att omfatta alla patienter med psoriasis som får systembehandling, är planerat att tas i bruk under senhösten 2006. Man avser att samla data om bl a PASI, DLQI, PGA och behandlingsresultat inklusive biverkningar, och därmed tillföra viktig kunskap om läkemedlens användning och deras effekter i den dagliga vården.

Pågående studier

Ett flertal studier pågår, men det är osannolikt att de möter de behov av ökad kunskap som anges under rubriken nedan.

Identifierade kunskapsluckor

För att fylla några av de kunskapsluckor som identifierats vid arbetet med denna utvärdering skulle kunskapsunderlaget behöva kompletteras med:

- Randomiserade prövningar avseende patienter som har otillräcklig effekt av eller av andra skäl inte kan erhålla etablerad behandling (den godkända indikationen vid plackpsoriasis).
- Studier över läkemedlens effekter och biverkningar i ett långtidsperspektiv, dvs flera års tid.
- Studier som visar om behovet av ineliggande vård påverkas av tillskottet i terapiarsenalen.
- Studier över effekterna av kombinationer av olika läkemedel.
- Studier från kvalitetsregister med patientdata från den dagliga vården avseende både klinisk effekt och biverkningar.

Följande producenter har givits möjlighet att kommentera manus

- Schering-Plough AB
- Serono Nordic AB
- Wyeth AB

Litteratursökning

Litteratursökning har gjorts i Cochrane Library och PubMed (se Tabell 2). Dessutom har ytterligare studier sökts med hjälp av "related articles"-funktionen i PubMed och referenslistor från ingående studier. Vad gäller äldre behandlingsmetoder har ingen omfattande primär litteratursökning gjorts. PubMed och Cochrane Library har dock sökts som kontroll att inga väsentliga studier saknas eller tillkommit efter CRD:s dokument [5]. Denna sökstrategi är ej tabellerad.

Kvalitetsgranskning av ingående studier och tabellering

Endast randomiserade placebokontrollerade prövningar med fler än 30 patienter har inkluderats i datatabellerna. Prospektiva mindre placebokontrollerade studier, prospektiva större öppna prövningar samt randomiserade prövningar som inkluderat patienter med mindre svår plackpsoriasis har beaktats, men ej tabellerats [33,42–48]. Resultatmässigt är de kongruenta med de tabellerade och skulle inte ha påverkat utfall eller slutsatser om de inkluderats. Inkluderade studier har bedömts av två oberoende granskare. Vid granskningen har en mall av Jadads typ [49] använts för att bedöma intern validitet, extern validitet och precision. Den sammanfattande bedömningen av studiekvalitet för respektive prövning är angiven i Appendix, Tabell C. Vid tabellering av data har PASI 50, 75 och 90 omräknats enligt ITT. För DLQI har denna omräkning inte kunnat ske utan värdena är de som uppgivits i referensen.

Tabell 2 Sökstrategi.

Sökstrategi: effekt av immunmodulerande läkemedel, PubMed 1950–2006 (sept)								
Psoriasis (TW)	AND	Infliximab (TW) Efalizumab (TW) Etanercept (TW)	AND	Randomized (Ti, Ab) Randomized controlled trial (PT)	AND	Controlled (Ti, Ab)	AND	Trial (Ti, Ab)
OR								
Psoriasis (TW)	AND	Infliximab (TW) Efalizumab (TW) Etanercept (TW)	AND	Randomized (TW) Randomised (TW) Randomly (TW)				
Limits	Entrez date 1 year							
Sökstrategi: effekt av immunmodulerande läkemedel och ekonomiska aspekter, Cochrane library vers 3–2006 (sept)								
psoriasis (All fields)	AND	infliximab (All fields) efalizumab (All fields) etanercept (All fields)						
Sökstrategi: ekonomiska aspekter, PubMed 1950–2006 (sept)								
Psoriasis (TW)	AND	Infliximab (TW) Efalizumab (TW) Etanercept (TW)	AND	Cost (TW) Cost effectiveness (TW) Quality of life (TW)				
TW = text word, PT = publication type, Ti = title, Ab = abstracts								

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har uppgivit att de inte har bindningar och jäv som påverkar ställningstaganden i den aktuella frågan.

Referenser

- Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401-7.
- Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* 1995;132:236-44.
- Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005;352:1899-912. Review.
- NICE. Appraisal consultation document: Psoriasis - efalizumab and etanercept. National institute for clinical excellence 2005 August;Sect. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=273564>.
- Woolacott N, Hawkins N, Mason A et al. Efalizumab and etanercept for the treatment of psoriasis. CRD Technology Assessment Group University of York on behalf of NICE 2005;1:356.
- Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley AH et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991;324:277-84.
- Guenther L, Wexler D. Inducing remission of severe psoriasis with low-dose cyclosporin A. *Canad J Dermatol* 1991;3:163-7.
- Meffert H, Brautigam M, Farber L, Weidinger G. Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol* 1997;77:137-41.
- Van Joost T, Bos JD, Heule F, Meinardi MM. Low-dose cyclosporin A in severe psoriasis. A double-blind study. *Br J Dermatol* 1988;118:183-90.
- Sandhu K, Kaur I, Kumar B, Saraswat A. Efficacy and safety of cyclosporine versus methotrexate in severe psoriasis: a study from north India. *J Dermatol* 2003;30:458-63.
- 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 Engl J Med* 2003;349:658-65.
- 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.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C et al; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367-74.
- Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:1627-32; discussion 1632.
- Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A et al; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-22.
- Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM et al; Etanercept Psoriasis Study Group. 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.
- 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.
- Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicke PA, Dummer W, Li N et al; Efalizumab Study Group. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:3073-80.
- Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, Toth D, Glazer S, Tawfik NH et al; Efalizumab Study Group. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2004-13.
- Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, Menter A, Feldman SR, Caro I et al; Efalizumab Study Group. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:425-33.
- Menter A, Gordon K, Carey W, Hamilton T, Glazer S, Caro I et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:31-8.
- Papp KA, Bressinck R, Fretzin S, Goffe B, Kempers S, Gordon KB et al; Efalizumab Study Group. Safety of efalizumab in adults with chronic moderate to severe plaque psoriasis: a phase IIIb, randomized, controlled trial. *Int J Dermatol* 2006;45:605-14.
- Dubertret L, Sterry W, Bos JD, Chimenti S, Shumack S, Larsen CG et al; CLEAR Multinational Study Group. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;155:170-81.
- 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.
- EMA. Etanercept - Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. European Medicines Agency 2005; <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/H-262-PI-en.pdf>.
- Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:887-9.
- 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.
- Gottlieb AB, Gordon KB, Lebwohl MG, Caro I, Walicke PA, Li N et al; EFALIZUMAB STUDY GROUP. Extended efalizumab therapy sustains efficacy without increasing toxicity in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004;3:614-24.
- Gottlieb AB, Hamilton T, Caro I, Kwon P, Compton PG, Leonardi CL; Efalizumab Study Group. Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S154-63.
- Menter A, Kosinski M, Bresnahan BW, Papp KA, Ware JE Jr. Impact of efalizumab on psoriasis-specific patient-reported outcomes. Results from three randomized, placebo-controlled clinical trials of moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004;3:27-38.
- Shikier R, Bresnahan BW, Stone SP, Thompson C, Koo J, Revicki DA. Validity and reliability of patient reported outcomes used in Psoriasis: results from two randomized clinical trials. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:53.
- Ortonne JP, Shear N, Shumack S, Henninger E; CLEAR Multinational Study Group. Impact of efalizumab on patient-reported outcomes in high-need psoriasis patients: results of the international, randomized, placebo-controlled Phase III Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial [NCT00256139]. *BMC Dermatol* 2005;5:13.
- Cassano N, Loconsole F, Amoroso A, Coviello C, Filieri M, Filotico R et al. Infliximab monotherapy for refractory psoriasis: preliminary results. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004;17:373-80.
- Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, Elewski BE, Wang A, Jahreis A et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatolog Treat* 2006;17:9-17.

35. Botsios C. Safety of tumour necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2005;4:162-70. Review.
36. EMEA. Efalizumab - Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. European Medicines Agency 2005; <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/H-542-PI-en.pdf>.
37. EMEA. Infliximab - Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. European Medicines Agency 2005; <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/H-240-PI-en.pdf>.
38. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alpha (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004;63 Suppl 2:ii2-ii12. Review.
39. Kipnis CD, Myers WA, Opeola M, Gottlieb AB. Biologic treatments for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:671-82.
40. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
41. Feldman SR, Garton R, Averett W, Balkrishnan R, Vallee J. Strategy to manage the treatment of severe psoriasis: considerations of efficacy, safety and cost. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1525-33. Review.
42. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C et al; IMPACT 2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150-7.
43. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:829-35.
44. Gottlieb AB, Miller B, Lowe N, Shapiro W, Hudson C, Bright R et al. Subcutaneously administered efalizumab (anti-CD11a) improves signs and symptoms of moderate to severe plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2003;7:198-207.
45. Mease PJ. Etanercept, a TNF antagonist for treatment for psoriatic arthritis and psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2003;8:1-4.
46. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90.
47. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
48. Papp K, Bissonnette R, Krueger JG, Carey W, Gratton D, Gulliver WP et al. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:665-74.
49. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
50. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Wu Y, Bala M et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:1161-8.

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering

SBU är en statlig myndighet som kritiskt granskar hälso- och sjukvårdens metoder och utvärderar metodernas nytta, risker och kostnader. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas.

I rapporterna från SBU Alert redovisas kunskapsläget rörande nya metoder inom hälso- och sjukvården avseende patientnytta, ekonomiska och etiska konsekvenser samt påverkan på sjukvårdens organisation och struktur. Rapporterna skrivs och publiceras i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet), knuten till SBU Alert.

Publicering av SBU Alert-rapporter sker på SBU:s hemsida där det även finns en kostnadsfri prenumerationstjänst.

SBU Alert-rapport nr 2006-07. ISSN 1652-7151.
Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU

SBU Alert
Box 5650, 114 86 Stockholm
www.sbu.se/alert • alert@sbu.se

SBU Alert-kansliet

Helene Törnqvist, Programchef och Projektledare
Bo Freyschuss, Projektledare
Elin Kullerstrand, Projektassistent
Karin Rydin, Utredare och Projektledare
Lena Wallgren, Projektassistent
Johan Wallin, Utredare och Projektledare

Alerträdet

Lars Rydén, Ordförande, Professor emeritus, Kardiologi
Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
Björn-Erik Erlandson, Professor, Medicinsk teknik
Lena Gunningberg, Med dr, Omvårdnad
Jan-Erik Johansson, Professor, Urologi
Stefan Jutterdal, Utvecklingsdirektör
Felix Mitelman, Professor, Klinisk genetik
Viveca Odling, Professor, Gynekologi
Thomas Tegenfeldt, Dr, Anestesi och Intensivvård
Åsa Westrin, Dr Med Vet, Psykiatri
Katrine Åhlström Riklund, Professor, Medicinsk radiologi och Nuklearmedicin