

# TNF-hemmere og efalizimab ved behandling av hudsykdommer

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 15 –2007

Kunnskapsoppsummering og helseøkonomisk evaluering



**Bakgrunn:** Personer med kroniske hudsykdommer som psoriasis, pyoderma gangrenosum og Behçets sykdom har behov for kontinuerlig oppfølging og behandling. Ulike former for tradisjonell behandling er ikke alltid effektive og kan føre til toksisitet etter lang tids bruk. Det er utviklet biologiske legemidler som blokkerer spesifikke molekytlære trinn man tror er viktige i sykdomsutviklingen. Legemidlene tumornekrosefaktor-alfa-hemmere (eller TNF-alfa-hemmere) og efalizumab minsker uønsket immunologisk aktivitet og kan derfor være et viktig alternativ for pasienter med disse hudsykdommene. Rapporten omhandler TNF-alfa-hemmerne infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®) og etanercept (Enbrel®) og T-celle-modulatoren efalizumab (Raptiva®). **Metode:** Vi har foretatt en systematisk gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget om effekt og sikkerhet ved bruk av disse legemidlene ved hudsykdommer. Kunnskapsgrunnlaget er funnet ved et systematisk litteratursøk i Cochrane Library, Medline, Embase og NHS Economics Evaluations Database og tilsendt dokumentasjon fra legemiddelindustrien. Vi har også gjort en helseøkonomisk vurdering

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
www.kunnskapssenteret.no  
ISBN 978-82-8121-164-3 ISSN 1890-1298

nr 15-2007

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden) basert på foreliggende litteratur. **Resultater:** • Totalt er 26 publikasjoner inkludert i rapporten. • 24 omhandler moderat til alvorlig psoriasis hos voksne pasienter. • Én er utført på pasienter med pyoderma gangrenosum og én på pasienter med Behçets sykdom. • I tillegg er det inkludert fire publikasjoner for helseøkonomiske vurderinger. • Alle medikamentene er funnet å være signifikant mer effektive enn placebo for å oppnå sykdomsforbedring og bedret livskvalitet for pasienter med psoriasis etter 10 til 12 ukers behandling. **Konklusjon:** • Det er god evidens for at TNF-alfa-hemmere og efalizumab er effektive i sykdomsforbedring av moderat til alvorlig psoriasis sammenliknet med placebo. Vi har ikke funnet studier som sammenlikner TNF-alfa-hemmere og efalizumab med nåværende behandling. Det er for lite data tilgjengelig til å trekke konklusjoner om effekt og sikkerhet ved langtidsbehandling. • Det er publisert få helseøkonomiske studier. En engelsk analyse antyder at etanercept og efalizumab kan være en kostnadseffektiv behandlingsform, men bare for pasienter med lav livskvalitet på grunn av alvorlig psoriasis, og som har god respons på behandling.

<b>Tittel</b>	TNF-hemmere og efalizumab ved behandling av hudsykdommer
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
<b>Forfattere</b>	Ingvil Sæterdal, <i>forsker</i> (prosjektleder) Nils-Jørgen Mørk, <i>overlege</i> (faglig leder) Morten Dalaker, <i>overlege</i> Tor Langeland, <i>hudspesialist</i> Erlend Tolaas, <i>overlege</i> Espen Movik, <i>helseøkonom</i> Jan Odgaard-Jensen, <i>statistiker</i> Anita Lyngstadaas, <i>seniorrådgiver</i> Marianne Klemp Gjertsen, <i>forskningsleder</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8121-164-3
<b>ISSN</b>	1890-1298
<b>Rapport</b>	Nr 15 – 2007
<b>Prosjektnummer</b>	353
<b>Rapporttype</b>	Kunnskapsoppsummering og helseøkonomisk evaluering
<b>Antall sider</b>	83 (137 med vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	De regionale helseforetakene ved fagdirektørene
<b>Sitering</b>	Sæterdal I, Mørk NJ, Dalaker M, Langeland T, Tolaas E, Movik E, Odgaard-Jensen J, Lyngstadaas A, Gjertsen MK. TNF-hemmere og efalizumab ved behandling av hudsykdommer. Rapport nr 15–2007. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2007.

**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten** fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, mai 2007

# Oppsummering

**Bakgrunn:** Personer med kroniske hudsykdommer som for eksempel psoriasis, pyoderma gangrenosum og Behçets sykdom har behov for kontinuerlig oppfølging og behandling. Ulike former for tradisjonell behandling som salve, lysbehandling og systemisk immunsuppressiv behandling er ikke alltid effektive og kan føre til toksisitet etter lang tids bruk. Det er utviklet biologiske legemidler som blokkerer spesifikke molekylære trinn som antas å være viktige i sykdomsutviklingen. Tumornekrosefaktor-alfa-hemmere (eller TNF- $\alpha$ -hemmere) og efalizumab er slike biologiske legemidler som minsker uønsket immunologisk aktivitet og derfor kan være et viktig alternativ for pasienter med disse hudsykdommene. Denne rapporten omhandler TNF-alfa-hemmerne infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®) og etanercept (Enbrel®) og T-celle-modulatoren efalizumab (Raptiva®).

**Metode:** Vi har foretatt en systematisk gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget om effekt og sikkerhet ved bruk av TNF-alfa-hemmere og efalizumab ved hudsykdommer. Kunnskapsgrunnlaget er funnet ved et systematisk litteratursøk i Cochrane Library, Medline, Embase og NHS Economics Evaluations Database samt tilsendt dokumentasjon fra legemiddelindustrien. Vi har også gjort en helseøkonomisk vurdering basert på foreliggende litteratur.

**Resultater:** Totalt er 26 publikasjoner inkludert i rapporten. 24 av disse omhandler moderat til alvorlig psoriasis hos voksne pasienter. En studie er utført på pasienter med pyoderma gangrenosum og én studie på pasienter med Behçets sykdom. 16 av publikasjonene er randomiserte kontrollerte studier (RCTer) og ti er delstudier eller oppfølgingsstudier av RCTene. Det er i tillegg inkludert fire publikasjoner for helseøkonomiske vurderinger.

Alle medikamentene er funnet å være signifikant mer effektive enn placebo for å oppnå sykdomsforbedring og bedret livskvalitet for psoriasis etter 10 til 12 ukers behandling. Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å trekke konklusjoner om effekt av denne behandlingen for andre hudsykdommer enn psoriasis. Studiene som ble inkludert, var av kort varighet og er dermed ikke egnet til å vurdere langtidseffekter av TNF- $\alpha$ -hemmere eller efalizumab ved hudsykdommer.

**Konklusjon:** Det er god evidens for at TNF-alfa-hemmere og efalizumab er effektive i sykdomsforbedring av moderat til alvorlig psoriasis. Vi har ikke funnet studier som sammenlikner TNF-alfa-hemmere og efalizumab med nåværende behandling. Det er for lite data tilgjengelig til å trekke konklusjoner om sikkerhet ved langtidsbehandling med TNF-alfa-hemmere og efalizumab.

Det er publisert relativt få helseøkonomiske studier om biologiske preparater mot psoriasis. En analyse fra England antyder at etanercept og efalizumab kan være en kostnadseffektiv behandlingsform, men bare for pasienter som har lav livskvalitet på grunn av alvorlig psoriasis, og som har god respons på behandling.

# Sammendrag

---

## BAKGRUNN

---

Personer med kroniske hudsykdommer som for eksempel psoriasis, pyoderma gangrenosum og Behçets sykdom har behov for kontinuerlig oppfølging og behandling.

Nyere forskning har vist at immunsystemet og særlig T-cellene spiller en viktig rolle ved utviklingen av psoriasis. Psoriasisutslettet er ofte infiltrert med T-celler som initierer en kompleks prosess som fører til betennelse i huden og overproduksjon av keratinocytter (hudens epitelceller). T-cellene frisetter cytokiner, bl. a. tumornekrosefaktor alfa (TNF- $\alpha$ ), som er sentrale i denne prosessen.

Årsakene til pyoderma gangrenosum og Behçets sykdom er ukjente, men det antas at også disse sykdommene har å gjøre med immunsystemet.

Behandlingen av psoriasis omfatter lokalbehandling, lysbehandling og systemisk behandling. For noen pasienter har behandlingen vist seg å ikke være effektiv eller føre til toksisitet etter lang tids bruk.

Denne rapporten omhandler nyere biologiske legemidler som brukes ved behandling av bl. a. psoriasis, pyoderma gangrenosum og Behçets sykdom. Biologiske legemidler er målrettede medikamenter som spesifikt blokkerer molekylære steg som man tror er viktige i sykdomsutviklingen. Vi har i denne rapporten vurdert tre TNF-alfa-hemmere og én T-celle-modulator med hensyn på effekt og sikkerhet ved bruk i behandling av hudsykdommer. De tre TNF-alfa-hemmerne er infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®) og etanercept (Enbrel®), som virker ved å blokkere cytokinet TNF-alfa. TNF-alfa er viktig i aktiveringen av T-celler. T-celle-modulatoren er efalizumab (Raptiva®), som virker ved å hemme at T-celler aktiveres og sprer seg.

---

## FORMÅL

---

Denne rapporten oppsummerer kunnskapsgrunnlaget for bruk av TNF-alfa-hemmere og efalizumab i behandling av hudsykdommer. Dette skal danne et grunnlag for utforming av retningslinjer for bruk av TNF-alfa-hemmere og efalizumab.

---

## METODE

---

Arbeidet med kunnskapsoppsummeringen ble utført av en prosjektgruppe der Kunnskapscenteret og spesialister innen dermatologi deltok.

Litteraturen ble identifisert gjennom et systematisk litteratursøk i databasene Cochrane Library, Medline, Embase og NHS Economics Evaluations Database i oktober 2006. Legemiddelfirmaene som markedsfører de aktuelle medikamentene i Norge ble bedt om å sende inn relevant litteratur som vi ikke fant med vårt litteratursøk.

Artikler som ble funnet ved litteratursøk eller mottatt fra industrien, ble vurdert for relevans etter fastsatte inklusjonskriterier. Relevante publikasjoner ble så kvalitetsvurdert ved hjelp av en sjekklister for kvalitetsvurdering av randomiserte kontrollerte studier.

Resultatene for de forhåndsdefinerte endepunktene ble oppsummert som et beskrivende sammendrag og kvalitativt i form av meta-analyser.

Rapporten inkluderer også en helseøkonomisk vurdering av bruk av TNF-alfa-hemmere og efalizumab ved hudsykdommer. Vurderingen er basert på foreliggende, publisert litteratur.

---

## RESULTATER

---

Totalt er 26 publikasjoner inkludert i rapporten. 24 av publikasjonene omhandler pasienter med moderat til alvorlig psoriasis, én studie er utført på pasienter med pyoderma gangrenosum og én på pasienter med Behçets sykdom. 16 av publikasjonene er randomiserte kontrollerte studier (RCTer) og 10 er delstudier eller oppfølgingsstudier av RCTene. Det ble inkludert fire studier for helseøkonomiske vurderinger.

Sammenstilling av resultatene fra disse studiene viser at TNF-alfa-hemmere og efalizumab er signifikant mer effektive enn placebo ved behandling av psoriasis etter behandling i 10 uker (influximab) og 12 uker (adalimumab, etanercept og efalizumab). Dette ble målt som forbedring i PASI, et skåringsverktøy for å beskrive hvor omfattende og alvorlig pasienten er rammet av psoriasis. Resultatene er rapportert for endepunktene PASI 50, 75 og 90.

Behandling av psoriasis med influximab i ti uker førte til at 70–88 % i studiegruppene oppnådde PASI 75, mot 2–18 % i kontrollgruppene. Behandling med adalimumab ga 75 % forbedring i PASI-skår etter tolv uker for 53 % av pasientene som fikk medikamentet annehver uke og for 80 % av dem som fikk medikamentet hver uke, mot 4 % av pasientene som fikk placebo. Ved behandling av psoriasis med etanercept ble PASI 75 oppnådd ved uke 12 hos mellom 14 og 49 % i studiegruppene og mellom 2 og 5 % i kontrollgruppene. Behandling med efalizumab i 12 uker ga PASI-skår 75 for 22–39 % i studiegruppene og for 2–5 % i kontrollgruppene. Resultatene er analysert uavhengig av dosering.

Resultatene viste også at TNF- $\alpha$ -hemmere og efalizumab ga en signifikant bedret livskvalitet sammenliknet med placebo målt som forbedret DLQI (the Dermatology Life Quality Index).

Det var ikke mulig å gjøre en meta-analyse på endepunkt som omhandlet sikkerhet, siden bivirkninger er mangelfullt rapportert. I de inkluderte studiene ble det ikke rapportert om signifikante forskjeller i uheldige hendelser i studiegruppene og kontrollgruppene, men studiene er av for kort varighet til at vi kan trekke konklusjoner.

Vi har ikke funnet sammenliknende studier (RCTer) mellom TNF-alfa-hemmere. Studier som sammenlikner TNF- $\alpha$ -hemmere eller efalizumab med tradisjonell behandling ble

heller ikke funnet. Vi har heller ikke kunnet finne studier der TNF-alfa-hemmere eller efalizumab sammenliknes med og uten tillegg av annet immunosuppressivt medikament. Behov for videre forskning vil også omfatte studier der legemidlenes effekter undersøkes i et langtidsperspektiv over flere år.

Vi fant nokså få helseøkonomiske evalueringer av TNF-alfa-hemmere for psoriasis. Én studie fra England og tre studier fra USA ble inkludert. Den engelske studien var basert på en kompleks modell, som indikerte at det i et tiårsperspektiv ikke er kostnadseffektivt å forskrive etanercept og efalizumab til alle pasienter med psoriasis. Analysen viste imidlertid også at det kan være samfunnsøkonomisk fornuftig å gjøre det for gruppen av pasienter med lav livskvalitet og godt utbytte av behandlingen. De tre amerikanske studiene vurderte kostnads effektivitet på kort sikt. Resultatene fra disse studiene kan ikke uten videre overføres til norske forhold på grunn av forskjellig kostnadsstruktur i norsk og amerikansk helsevesen.

---

## KONKLUSJON

---

Det er god evidens for at TNF-alfa-hemmere og efalizumab er effektive i sykdomsforbedring av moderat til alvorlig psoriasis. Vi har ikke funnet studier som sammenlikner TNF-alfa-hemmere og efalizumab med nåværende behandling. Det er for lite data tilgjengelig til å trekke konklusjoner om sikkerhet ved langtidsbehandling med TNF-alfa-hemmere og efalizumab.

Det er gjennomført nokså få helseøkonomiske studier om biologiske preparater mot psoriasis. En analyse fra England antyder at etanercept og efalizumab kan være en kostnadseffektiv behandlingsform, men kun for pasienter som har lav livskvalitet på grunn av alvorlig psoriasis og som har god respons på behandling.

## Key messages

### **TNF- $\alpha$ inhibitors and efalizumab for the treatment of skin diseases**

**Background:** Skin diseases like psoriasis, pyoderma gangrenosum and Behçets disease are often chronic with the need for continuous treatment and follow-up.

Traditional treatment like phototherapy or systemic therapy with ciclosporin, methotrexate and retinoids are not always effective or cause long-term side effects. New biological agents, which targets pathologic T cell activity, have been developed. This report deals with the biological agents' tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors (infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®) and efalizumab (Raptiva®) which is a T cell modulator.

**Methods:** The systematic review was performed according to procedures described in the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services' handbook (1). The work was carried out together with a review team of external professionals. The literature was identified by a systematic search in electronic databases. The pharmaceutical companies were also invited to dispatch documentation. A health economic consideration based on available literature was written.

**Results:** 26 publications were included in the report. 24 of the publications were on psoriasis, one on pyoderma gangrenosum and one on Behçets disease. Sixteen of the studies are RCTs and ten are follow-up studies or separate publications of the included RCTs. The results show that both the TNF- $\alpha$  inhibitors and efalizumab are significantly more effective than placebo for the treatment of moderate to severe psoriasis at week 10-12. The quality of life was also improved compared to placebo treatment. There is lack of RCTs concerning other skin diseases than psoriasis. Long term data for evaluation of adverse events were not identified, and conclusions regarding long-term safety cannot be drawn.

**Conclusions:** There is good evidence that TNF- $\alpha$  inhibitors and efalizumab is efficacious in the treatment of moderate to severe psoriasis. We did not find studies comparing TNF- $\alpha$  inhibitors and efalizumab with traditional treatment. Limited data is available concerning safety in long-term use.

One study on health economics performed in England indicates that etanercept and efalizumab is cost-effective for patients with severe psoriasis and low quality of life that responds well to the treatment.



# Executive summary

## TNF- $\alpha$ inhibitors and efalizumab for the treatment of skin diseases

---

### BACKGROUND

---

Skin diseases like psoriasis, pyoderma gangrenosum and Behçets disease are often chronic with the need for continuous treatment and follow-up.

Recent research has shown that the immune system and T cells in particular, are important for the development of psoriasis. The plaques that characterise the most common form of psoriasis are often infiltrated with T cells. The T cells initiate a complex process that leads to inflammation and over production of keratinocytes. The T cells produce tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) which plays an important role in the process.

The cause of pyoderma gangrenosum and Behçets disease is unknown but we assume that they are immunomediated.

Traditional treatment like phototherapy or systemic therapy with ciclosporin, methotrexate and retinoids are not always effective or cause long-term side effects.

This systematic review deals with the biological agents tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors and efalizumab which all target pathologic T cell activity and is used for the treatment of inflammatory skin diseases. The TNF- $\alpha$  inhibitors comprise infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®) and etanercept (Enbrel®). Efalizumab (Raptiva®) is a T cell modulator.

The primary outcomes in the review were efficacy and safety of the treatment. The efficacy was assessed by the proportion of patient's achieving a 50, 75 or 90 % reduction in the Psoriasis Area Severity Index (PASI). The PASI is an assessment score, representing the extent, redness, thickness and scaliness of a person's psoriasis on a single scale. Quality of life was also considered.

---

### METHODS

---

The systematic review was performed according to procedures described in the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services' handbook (1). The work was carried out together with a review team of external professionals. The literature was identified by a systematic search in electronic databases. The pharmaceutical companies were also invited to dispatch documentation.

All identified publications were assessed for relevance according to predefined criteria. Quality of relevant publications was assessed by the use of checklists.

The results were summarized for the predefined outcomes and both as a descriptive summary and quantitatively with meta analysis.

A health economic consideration based on available literature was written.

---

## RESULTS

---

26 publications were included in the report. 24 of the publications were on moderate to severe psoriasis, one on pyoderma gangrenosum and one on Behçets disease. Sixteen of the studies are RCTs and ten are follow-up studies or separate publications of the included RCTs. 4 studies for the health economic evaluation were included.

Our analysis shows that TNF- $\alpha$  inhibitors and efalizumab are significantly more effective than placebo for the treatment of psoriasis at week 10-12. This was assessed by PASI improvement and reported for PASI 50, 75 and 90.

Treatment of psoriasis using infliximab resulted in 70-88 % of patients in the study groups and 2-18 % in the control groups achieved PASI 75 at week 10. At week 12 achieved 53 % of the patients treated with adalimumab every second week, 80 % of the patients treated with adalimumab every week and 4 % of the patients receiving placebo 75 % improvement in PASI score. Treatment of psoriasis using etanercept resulted in achievement of PASI 75 with 14 - 49 % in the study groups and 2-5 % in the control groups at week 12. The results for achieving PASI 75 after treatment with efalizumab are 22-39 % in the study groups and 2-5 % in the control groups at week 12. The results are analysed independently of dose.

The results show that TNF- $\alpha$  inhibitors and efalizumab significantly improves quality of life compared with placebo, assessed by improved DLQI (the Dermatology Life Quality Index).

Due to limited safety data and short term studies, it is not possible to conclude on long-term safety issues. The included studies did not report on significant differences in adverse events between study group and control group.

No studies (RCTs) comparing the different TNF- $\alpha$  inhibitors were identified. Studies comparing TNF- $\alpha$  inhibitors or efalizumab with traditional treatment were also not found. Neither did we identify studies where TNF- $\alpha$  inhibitors or efalizumab were tested with and without co-treatment with an other immunosuppressive agent. There is also a need for long-term safety data.

Relatively few health economic evaluations of TNF- $\alpha$  inhibitors for psoriasis were identified. We included one study from the UK and three from the US. The UK study was based on a complex model, which showed that, in a 10-year perspective, treatment with etanercept and efalizumab are generally not cost-effective as treatment for the average psoriasis patient, but may be so for those patients with a low quality of life and good response. Three short-term American studies were also considered, but the results from these are

not easily transferable to Norway because of different cost structures in the US health care system.

---

## CONCLUSIONS

---

There is good evidence that TNF- $\alpha$  inhibitors and efalizumab is efficacious in the treatment of moderate to severe psoriasis. We did not find studies comparing TNF- $\alpha$  inhibitors and efalizumab with traditional treatment. Limited data is available concerning safety in long-term use.

One study on health economic performed in England indicates that etanercept and efalizumab is cost-effective for patients with severe psoriasis and low quality of life that responds well to the treatment.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services  
PB 7004 St. Olavs plass  
N-0130 Oslo, Norway  
Telephone: +47 23 25 50 00  
E-mail: [post@kunnskapssenteret.no](mailto:post@kunnskapssenteret.no)  
Full report (pdf): [www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

---

# Innhold

<b>INNHold</b>	<b>10</b>
<b>FORORD</b>	<b>12</b>
<b>ORDLISTE</b>	<b>13</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>14</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>15</b>
Hudsykdommer	15
Dagens behandling av psoriasis	18
Biologiske legemidler brukt i behandling av hudsykdommer	20
Kliniske endepunkt	23
<b>METODE</b>	<b>26</b>
Identifisering av litteratur	26
Litteratursøk	27
Vurdering av relevans og kvalitet	28
Analysering av data – effekt og sikkerhet	28
Analysering av data – helseøkonomiske vurderinger	29
<b>RESULTAT</b>	<b>31</b>
Litteratursøk	31
Effekt - psoriasis	32
Sikkerhet - psoriasis	52
Frafall – psoriasis	55
Effekt og sikkerhet – pyoderma gangrenosum	56
Effekt og sikkerhet– behçets sykdom	57
Effekt og sikkerhet – andre hudsykdommer	57
<b>HELSEØKONOMISKE VURDERINGER</b>	<b>58</b>
Innledning	58
Om kostnadseffektivitet	59
Økonomiske evalueringer av TNF-hemmere for psoriasis	61
<b>DISKUSJON</b>	<b>70</b>
Dokumentasjonsgrunnlaget	70

Effekt	71
Dosering	72
Kombinasjonsbehandling	73
Alvorlig psoriasis og effektparametre	73
Sikkerhet	74
Helseøkonomiske vurderinger	75
<b>KONKLUSJON</b>	<b>76</b>
Hovedfunn	76
Behov for videre forskning	76
Videre oppfølging	77
<b>REFERANSER</b>	<b>78</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>85</b>
Vedlegg 1. Søkestrategier ved databasesøk	85
Vedlegg 2: Skjema for vurdering av relevans	92
Vedlegg 3. Skjema for vurdering av kvalitet, effektstudier	93
Vedlegg 4. Skjema for vurdering av kvalitet, helseøkonomi	94
Vedlegg 5. Ekskluderte studier	102
Vedlegg 6 Dermatology Life Quality Index DLQI	104
Vedlegg 7 Evidenstabeller	106

---

# Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i mai 2006 i oppdrag fra Anne Karin Lindahl på vegne av fagdirektørene ved de regionale helseforetakene å undersøke kunnskapsgrunnlaget for bruk av behandling med TNF-alfa-hemmere innen hudsykdommer, inklusive bruk hos barn og med nytte-kostnadsanalyser.

Kunnskapsoppsummeringen er utført i samarbeid med en utredningsgruppe som ble etablert i september 2006. Utredningsgruppen har bestått av:

- Overlege Nils Jørgen Mørk, hudavdelingen, Rikshospitalet
- Overlege Morten Dalaker, hudavdelingen, St. Olavs hospital
- Dr. med. Tor Langeland, privatpraktiserende hudspesialist, Oslo
- Overlege Erlend Tolaas, hudavdelingen, Haukeland Universitetssykehus

Forsker, dr. philos. Ingvil Sæterdal har vært prosjektleder. Seniorrådgiver, dr. scient. Anita Lyngstadaas har bidratt ved utvelgelse av abstrakt, lesing av artikler og utarbeidelse av rapporten. Litteratursøket ble utført av forskningsbibliotekar Irene Wiik Langengen. Statistiker Jan Odgaard-Jensen har utført de statistiske beregningene og helseøkonom Espen Movik har skrevet kapittelet om helseøkonomiske vurderinger. Forskningsleder, dr. med. Marianne Klemp Gjertsen har bidratt med veiledning. Alle er ansatt ved Kunnskapssenteret.

Rapporten har vært til intern fagfelleevaluering hos seniorforsker, PhD Gunn Elisabeth Vist og forskningsleder, dr. scient. Inger Natvig Norderhaug.

Alle medlemmene i utredningsgruppen har avgitt habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan influere på en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet.

Berit Mørland  
*Assisterende direktør*

Marianne Klemp Gjertsen  
*Forskningsleder*

Ingvil Sæterdal  
*Forsker, prosjektleder*

---

## Ordliste

TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alfa, cytokin som produseres bl.a. av T-celler
RCT	Randomisert kontrollert studie, studiedesign hvor pasientene tildeles en bestemt behandling ut fra tilfeldighet, oftest ved hjelp av en datamaskingenerert fordelingsnøkkel.
PASI	Psoriasis Area and Severity Index, klinisk skåringsystem som blir brukt for å fastslå utbredelse og alvorlighetsgrad av psoriasis
PGA	Physician's Global Assessment of change, undersøkers vurdering av psoriasis i forhold til utgangspunktet før behandlingen startet
BSA	Body Surface Area, refererer til utbredelse av psoriasis i prosent av hele kroppsoverflaten
DLQI	The Dermatology Life Quality Index, indeks som brukes for å vurdere helserelatert livskvalitet ved hudsykdommer.
CLA	Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen, celleoverflatemolekyl
LFA	Lymfocytt funksjonsassosiert antigen, protein uttrykt på leukocytter
ICAM	Intracellulært adhesjonsmolekyl
GBP	Britiske pund
NOK	Norske kroner
USD	Amerikanske dollar
NHS	National Health Service (Storbritannia)

---

## Problemstilling

Mandatet for prosjektet er å oppsummere kunnskapsgrunnlaget for behandling med TNF-alfa-hemmere og efalizumab ved hudsykdommer, inklusive bruk hos barn og med nytte-kostnadsanalyser.

Formålet er å etablere et grunnlag for å utforme retningslinjer for bruk av TNF- $\alpha$ -hemmere og efalizumab ved hudsykdommer.

Det er foretatt en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen om effekt og sikkerhet ved bruk av TNF-alfa-hemmere og efalizumab sammenliknet med placebo eller med annen aktiv behandling ved hudsykdommer.

Det er også utarbeidet en helseøkonomisk vurdering basert på foreliggende litteratur.



---

# Innledning

---

## HUDSYKDOMMER

---

Hudsykdommer hvor TNF- $\alpha$ -hemmere og efalizumab brukes i behandling omfatter psoriasis, pyoderma gangrenosum og Behçets sykdom.

### Psoriasis

Psoriasis er en kronisk, inflammatorisk hudsykdom med svært varierende utbredelse, intensitet og forløp. Sykdommen kjennetegnes ved økt celledeling av keratinocytter med skjelldannelse og betennelsesreaksjon som medfører rødhet, figur 1.



**Figur 1 Psoriasis**

Forekomsten av psoriasis varierer rundt i verden fra 0.5 til 4.6 % (2). I Norge regner vi med at 2-3 % av befolkningen er affisert. Psoriasis oppstår som regel hos voksne, men forekommer også hos barn. Tilstanden er like hyppig blant menn og kvinner.

Det finnes ulike former for psoriasis, der plakkpsoriasis (psoriasis vulgaris) er den vanligste formen og forekommer hos mer enn 80 % av psoriasispatientene (2). Hos disse pasientene ser man velavgrensede, røde skjellende plakk på albuer og knær og ofte spredt ellers rundt på hudoverflaten. Ofte er hodebunnen og neglene affiserte. Andre psoriasisformer inkluderer invers psoriasis som består av rødlige plakk i armhuler, lysker og under bryster hos kvinner.

Årsaken til psoriasis er delvis kjent. Psoriasis anses som en multifaktorell sykdom der genetiske og miljømessige faktorer spiller sammen. Store epidemiologiske studier som inkluderer tvillingstudier antyder at det finnes en genetisk komponent for psoriasis (3). Et eget psoriasisgen har likevel ennå ikke blitt oppdaget, men det er påvist flere kromosomlokalisasjoner som er assosiert med en predisposisjon for å utvikle sykdommen. Miljømessige faktorer som utløser sykdommen kan være infeksjoner (oftest streptokokkinfeksjoner) eller traumer mot huden (kloring, operasjonssår).

Nyere forskning har vist at psoriasis også er en immunologisk sykdom der T-celler spiller en viktig rolle. T-celler er normalt viktige i vårt immunsystem for å eliminere infeksjoner. Den normale aktiviteten til T-cellene er forsterket i psoriasis pasienter, der aktiverte T-celler medvirker til sykdom. Psoriasisutslettet er ofte infiltrert med aktiverte T-celler som initierer en kompleks inflammatorisk prosess som fører til inflammasjon i huden og overdreven produksjon av keratinocytter. Disse T-cellene frisetter cytokiner, bl.a. tumor nekrosefaktor alfa (TNF- $\alpha$ ) som er sentral i denne prosessen.

Psoriasis klassifiseres ofte som mild, moderat og alvorlig i samsvar med graden av hudoverflaten som er affisert. 10-15 % av psoriasispatientene kan også utvikle psoriasisleddgikt med varierende grad av affeksjon av forskjellige ledd.

Det finnes ingen kurerende behandling av psoriasis og sykdommen vil være karakterisert av oppbluss av utslettet og perioder med mindre sykdomsaktivitet uavhengig av behandling. For mange pasienter medfører psoriasisutslett, spesielt på eksponerte hudområder, en betydelig redusert livskvalitet.

### **Pyoderma gangrenosum**

Pyoderma gangrenosum er en kronisk, inflammatorisk hudsykdom som ofte medfører sårdannelse (4). Sårene kan være dype, figur. 2. Oftest oppstår sårene på underekstremitetene (bena), men kan utvikle seg på hele hudoverflaten. Tilstanden kan fremprovoseres av kirurgiske inngrep.



**Fig. 2 Pyoderma gangrenosum**

Forekomsten av pyoderma gangrenosum i Norge er trolig under 1/100 000 pr år. Sykdommen opptrer i alle aldersgrupper, men oftest i 30 – 50 års alder. Tilstanden er like hyppig blant menn og kvinner.

Årsaken til pyoderma gangrenosum er ukjent og prognosen kan være vanskelig å forutsi. Pyoderma gangrenosum regnes for å være et uttrykk for endret immunitet, men det er ikke påvist spesifikke immunologiske forstyrrelser. Sykdommen er ikke en infeksiøs (smittsom) tilstand. Rundt halvparten av pasientene med pyoderma gangrenosum har en assosiert sykdom. Oftest opptrer pyoderma gangrenosum sammen med inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs colitt, Chrons sykdom), leddgikt, leversykdom, forskjellige blodsykdommer og sjeldnere sees tilstanden ved visse former for kreftsykdommer.

Pyoderma gangrenosum kan behandles med immunsuppressiv behandling som for eksempel relativt høye doser systemiske steroider (1-3 mg/kg pr døgn). Cyklosporin A kan forsøkes i behandlingen i doser rundt 5 mg pr kg pr døgn. Det finnes også rapporter på bruk av salazopyrin i behandlingen av pyoderma gangrenosum. Ofte vil man se at vellykket behandling av underliggende sykdom har en positiv effekt på hudsykdommen. Det er rapportert av pasienter med pyoderma gangrenosum responderer på TNF- $\alpha$  (5;6).

### **Behçets sykdom**

Behçets sykdom er en kompleks multisystem sykdom som er karakterisert med orale after og i tillegg minst to av følgende: genitale sår, synovitt, kutan pustuløs vaskulitt, uveitt eller meningoencefalitt (7). Tilstanden debuterer oftest med orale after. Opptil 90 % av pasientene med Behçets sykdom har øyesymptomer, oftest residiverende iridocyklitter. En pustuløs reaksjon etter stikk i huden kalles pathergi og skal være typisk for Behçets sykdom, men mange pasienter utvikler ikke denne reaksjonen. Behçets sykdom kan medføre betydelig sykelighet og død. Affeksjon av sentralnervesystemet og trombo-setendens innebærer dårlig prognose.

Behçets sykdom er en sjelden tilstand med en prevalens (nye tilfeller) på under 1/100 000 pr år i Norge. Prevalensen er høyest i Asia og i Midtøsten og Syd Europa. De fleste pasienter er menn, oftest i 30-40 årene.

Årsaken til Behçets sykdom er ukjent. Tidligere trodde man at dette var en infeksjøs tilstand. Dette er ikke tilfelle, men en infeksjon kan utløse en immunregulatorisk defekt hos genetisk predisponerte individer. Immunologiske forandringer med varierende grad av T lymfocytt unormaliteter er beskrevet ved Behçets sykdom.

Behandlingen kan bestå av potente lokale steroider på sårene, eventuelt intralesjonelle steroidinjeksjoner. Colchicine er forsøkt ved Behçets syndrom. Systemisk sykdom kan behandles med systemiske steroider. TNF- $\alpha$  er forhøyet ved denne sykdommen (8), som er grunnlaget for å forsøke behandling med TNF- $\alpha$ -hemmere.

---

## DAGENS BEHANDLING AV PSORIASIS

---

Standard behandling av psoriasis omfatter en rekke tiltak som grovt kan inndeles i tre kategorier: lokalbehandling (salvebehandling), lysbehandling og systemisk behandling. Ofte vil det være aktuelt å kombinere eller veksle mellom flere av disse behandlingsformene.

### Lokalbehandling

Det finnes flere medikamenter, som applisert på hud med psoriasis, har effekt på sykdommen.

**Salisylsyre** brukes ofte som innledende behandling av sterkt skjellende utslett. Man innleder ofte behandlingen ved å bruke salisylsyre i vaselin eller olje (til hodebunnen) for å fjerne skjellaget. Salisylsyre løser opp keratinlaget.

**Kortikosteroider** har effekt på psoriasis og er den gruppen av preparater som er mest brukt i behandlingen av denne sykdommen. Kortikosteroider i form av kremer, salver og oppløsninger er lette å bruke, og ved riktig bruk er sikkerheten god. Problemet er mulige bivirkninger ved langvarig bruk (uttynning av huden) og at virkningen gjerne avtar etter en tids bruk, fordi huden utvikler toleranse for preparatene (takyfylaksi). Derfor må behandlingen være periodevis. Ved nedtrapping eller seponering har utslettet lett for å komme tilbake, av og til i sterkere grad enn før behandlingen startet, såkalt «reboundfenomen».

**D-vitaminanaloger** har effekt på psoriasis (9;10), og er mye brukt som alternativ til kortikosteroider, og kan også kombineres med disse. D-vitaminanaloger brukt alene, har en svakere effekt og senere innsettende virkning enn kortikosteroidene. En fordel med D-vitaminanaloger er at behandlingen kan fortsette så lenge det er behov for det.

**Ditranol** er et syntetisk stoff som hemmer celledelingen i huden. Dette er effektivt ved psoriasis og har i mange år vært det viktigste preparatet i lokalbehandlingen av psoriasis på sykehus (11). Ulempen er at ditranol misfarger klær og hud og har dessuten lett for å irritere huden. Mange pasienter synes derfor stoffet er vanskelig å bruke til egenbehandling hjemme.

**Stenkultjære** har lang tradisjon i behandlingen av psoriasis. Det brukes fortsatt i noen grad, men er i stor grad foretrekk av mer moderne medikamenter, som nevnt ovenfor.

## Lysbehandling

Mange pasienter med psoriasis blir bedre når de er i solen, som skyldes effekter av ultrafiolette (UV)-stråler på huden. Dette utnyttet i behandlingen av psoriasis.

**UV-B-stråler** og stråler særlig med bølgelengder rundt 313 nm har effekt på psoriasis (12). I behandling av psoriasis brukes derfor fortrinnsvis lysrør som avgir det meste av energien rundt 313 nm, såkalte TLO1-rør. Lysbehandlingen foregår ved at pasienten blir utsatt for gradvis økende doser med UV-B-stråler, så store at det nesten fremkommer erythem (solbrenthet). Man gir denne behandlingen 3–5 ganger i uken de første ukene, senere 2–3 ganger i uken. Behandlingen varer gjerne i 8–12 uker. 30 behandlinger i en sekvens er vanlig. Geografisk nærhet mellom bosted og behandlingssted er en forutsetning for at lysbehandling skal være et reelt tilbud til pasienter med psoriasis.

**PUVA-behandling** er en form for foto-kjemoterapi. Et fotoaktivt stoff, psoralen, tilføres pasienten, enten som tabletter eller ved bad, og deretter bestråles pasienten med langbølget UV-lys (UV-A). Effekten skyldes at psoralen, under bestråling med UV-A, bindes til hudcellenes DNA-kjeder og derved hemmer celledelingen i huden. PUVA-behandling er en alternativ behandling i tilfeller der UV-B-stråler ikke gir ønsket resultat.

**Klimabehandling** er et alternativ til behandling av psoriasis i sykehus. Det er et etablert offentlig tilbud om behandlingsreiser til Syden. Miljøskiftet og samvær med andre pasienter har i dette opplegget også en positiv effekt, og målet er at pasientene skal øke sin mestringsevne i forhold til det å leve med psoriasis.

## Systemisk behandling

Systemisk behandling er på grunn av mulige bivirkninger forbeholdt pasienter med uttalte plager der det ikke er oppnådd tilfredsstillende effekt ved de andre behandlingsformene.

**A-vitaminderivater** Acitretin er et derivat av A-vitaminsyre, og har effekt på hudsykdommer der forhorningsprosessen er forstyrret, noe som bl.a. karakteriserer psoriasis. Stoffet kan ha effekt ved psoriasis og kan kombineres med lysbehandling. Acitretin er skadelig for fosterutviklingen (teratogent), og har dessuten lang eliminasjonstid og egner seg derfor dårlig for kvinner i fertil alder. Stoffet har også andre bivirkninger, først og fremst at huden blir tørr under behandlingen.

**Metotrexat** hemmer celledelingen i overhuden (*epidermis*), virker hemmende på aktiviteten i immunapparatet og kan ha god effekt på psoriasis. Metotrexat taes som tabletter en gang i uken. Hvis medisinen tolereres, kan dette være en forholdsvis enkel måte å kontrollere sykdommen på. Effekten kommer etter 1-7 ukers behandling og full effekt etter 8-12 uker. Metotrexat kan ha effekt på alle varianter av psoriasis, også på artritt. De viktigste bivirkningene av metotrexat er leverskade og benmargsdepresjon, men under nøyaktig kontroll er dette et sikkert medikament.

**Cyklosporin A** har immunomodulerende effekt (hemmer immunapparatet) og har i de fleste tilfellene god og raskt innsettende effekt ved psoriasis(13). Cyklosporin kan være skadelig for nyrene (nefrotoksisk) og kan føre til forhøyet blodtrykk og bør derfor bare brukes periodevis.

Denne rapporten omhandler nyere biologiske legemidler som brukes ved behandling av psoriasis (og andre hudsykdommer). Biologiske legemidler er målrettede medikamenter som spesifikt blokkerer molekulære steg som man tror er viktige i patogenesen av psoriasis. Medikamentene ble først brukt i behandling av Crohn's sykdom og rheumatoid artitt.

Biologiske legemidler (eng. biologics/biologicals) er immunmodulerende proteiner som blir syntetisert ved bruk av rekombinant DNA teknologi (14). Disse medikamentene påvirker spesifikke steg i patogenesen ved psoriasis og enkelte andre hudsykdommer (15). Det blir hevdet at biologiske legemidler derfor har en gunstigere bivirknings- og sikkerhetsprofil enn tradisjonelt benyttede medikamenter, og er egnet til langtidsbehandling (16).

Ved psoriasis utløser et eller flere ukjente (auto)antigen i huden en kronisk immunologisk respons. Antigenpresenterende celler i huden knytter seg til antigen, og migrerer deretter til lymfeknute der antigenet presenteres for naive T lymfocytter i den immunologiske synapse. Etter komplekse interaksjoner mellom flere molekyler i den immunologiske synapse blir T lymfocytene *aktiverte*, d.v.s. differensierer til T hukommelsesceller som uttrykker CLA (Cutant Lymphocyt Antigen) (17). Via blodbanen dirigeres så de aktive T lymfocytene til det aktuelle hudområdet, der de skiller ut proinflammatoriske cytokiner som for eksempel TNF- $\alpha$ . Inflammasjonen er årsaken til at psoriasisplakk vil fremstå med varierende grad av rødhet.

Per 15.03.07 er det i Norge godkjent to hovedgrupper av biologiske legemidler til behandling av psoriasis, TNF- $\alpha$ -hemmende (blokkerende) medikamenter og T-celle-modulerende medikamenter.

### **TNF- $\alpha$ -hemmende (blokkerende) medikamenter**

Det proinflammatoriske cytokinet TNF- $\alpha$  er av stor betydning for utvikling av fenotypen psoriasis. TNF- $\alpha$  produseres i T-lymfocytter, makrofager, monocytter og enkelte andre celletyper. TNF- $\alpha$  oppregulerer adhesjonsmolekyler som er ansvarlig for leukocytmigrasjon, og induserer frisetting av andre proinflammatoriske cytokiner (18). Ved psoriasis bidrar TNF- $\alpha$  via uavklarte mekanismer også til den unormale keratinocytthyperplasien (skjelledannelsen).

Aktuelle medikamenter som blokkerer biologiske effekter av TNF- $\alpha$  er **infliximab** (Remicade®), **etanercept** (Enbrel®) og **adalimumab** (Humira®). Av disse har Remicade® og Enbrel® godkjent indikasjon moderat til alvorlig plakkpsoriasis, mens Humira® foreløpig kun er godkjent til bruk ved psoriasis artritt (19).

For å kunne benytte disse preparatene ved psoriasis må det foreligge enten kontraindikasjoner mot, manglende effekt av, eller intoleranse for behandling med PUVA, metotrexat, acitretin og cyklosporin (se preparatomtalene (SPC'er) for medikamentene).

TNF- $\alpha$ -hemmende medikamenter blir også benyttet utenom godkjent indikasjon til enkelt pasienter med sjeldne og alvorlige hudsykdommer som pyoderma gangrenosum og Behçets sykdom (20).

Vanlig rapporterte bivirkninger ved bruk av TNF- $\alpha$  er bl.a. reaksjoner på infusjonsstedet (etanercept og adalimumab) eller infusjonsrelaterte bivirkninger (influximab), virusinfeksjoner (influenza), infeksjon i øvre luftveier og hodepine (data hentet fra preparatomtaler (SPC'er)). Enkelttilfeller av alvorlige infeksjoner er rapportert under behandling med TNF- $\alpha$ -hemmere, og en må da være særlig observant på bakterielle infeksjoner (sepsis) med atypisk klinisk presentasjon, opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (21).

Generelt for alle TNF- $\alpha$ -hemmere gjelder det at medikamentene er kontraindiserte ved aktiv kreftsykdom (unntatt basalcellecarcinom i hud), alvorlige infeksjoner inkludert latent og aktiv tuberkulose, demyeliniserende sykdom og hjertesvikt NYHA klasse III-IV. Det foreligger rapporter om lymfomutvikling under behandling med TNF- $\alpha$ -hemmende medikamenter (22). Disse funn må imidlertid sammenholdes med en i utgangspunktet økt risiko for lymfomer ved sykdommene psoriasis og revmatoid artritt (23). Det er ikke sikkert vist teratogen effekt av TNF- $\alpha$ -hemmere, men preparatene anbefales per i dag ikke brukt ved graviditet og amming.

### ***Influximab (Remicade®)***

Influximab er et monoklonalt antistoff bestående av den konstante delen av humant IgG1 og en murin, variabel del. Influximab binder både fritt og reseptorbundet TNF- $\alpha$ . Når influximab binder seg til reseptorbundet TNF- $\alpha$  på celleoverflaten, aktiveres også komplementsystemet og dette fører til celledød (cellen lyserer).

Behandling med influximab blir ofte gitt i uke 0, 2 og 6, og deretter hver 8. uke. Influximab gis som intravenøs infusjon i løpet av 2 timer, doseringen ved psoriasis er oftest 5 mg/kg kroppsvekt, tabell 1. Alvorlige reaksjoner inkludert anafylaksi opptrer sjelden, men denne risikoen innebærer at pasienten må observeres nøye under og 1-2 timer etter infusjonen (24).

Influximab kan hos noen pasienter gi reversibelt økte levertransaminaser. Forsinkede hypersensitivitetsreaksjoner med myalgi, artralgi, feber og utslett er beskrevet. I sjeldne tilfeller kan det også opptre et lupuslignende sykdomsbilde der det kan påvises ANA, sjeldnere anti-ds DNA. Behandlingen med influximab må da avbrytes.

Ca. 25 % av influximab-molekylet stammer fra mus. Dette gjør molekylet mer immuno- gen, og det kan utvikles antistoffer (human anti-chimeric antibodies, HACA) mot influximab. Ved Crohns sykdom er det vist at HACA innebærer større risiko for infusjonsreaksjoner, og hos noen pasienter avtagende effekt av influximab over tid (25). Klinisk betydning av HACA er ikke avklart ved psoriasis (26).

### ***Etanercept (Enbrel®)***

Etanercept er et humanisert TNF reseptor fusjonsprotein som er oppbygd av Fc-delen av IgG1 koblet til den ekstracellulære delen av TNF reseptor-2. Etanercept binder fritt TNF- $\alpha$ , men danner mer ustabile komplekser med membranbundet TNF- $\alpha$  enn influximab. I tillegg bindes TNF- $\beta$  (lymfotoxin).

Etanercept gis subkutant i dose 25-50 mg 1-2 ganger per uke. Ved psoriasis vil doseringen de første 3 måneder ofte være 50 mg x 2, tabell 1.

Milde hudreaksjoner på innstikksstedet, særlig i starten av behandlingen, er rapportert som en vanlig bivirkning ved bruk av etanercept (27). Dette fører sjelden til at behandlingen må avbrytes. Antistoffer mot etanercept opptrer hos ca. 6 % (28), men ved revmatoid artritt synes dette ikke å svekke effekten av behandlingen (29).

### ***Adalimumab (Humira®)***

Adalimumab er et humant monoklonalt IgG1 antistoff mot TNF- $\alpha$ . Adalimumab binder både fritt og membranbundet TNF- $\alpha$ . Ved binding til TNF reseptor på celleoverflaten aktiveres komplementsystemet slik at cellene lyses.

Ved psoriasis artritt gis 40 mg adalimumab subkutant annenhver uke, tabell 1. Ved psoriasis har en dosering på 40 mg hver uke vært utprøvd. Medikamentet kan også gis som intravenøs infusjon. Hudreaksjoner på innstikkssted har vært observert som bivirkning. Foreliggende data indikerer at adalimumab er mindre immunogent enn infliximab, som er 25 % murint (30). Antistoffer mot adalimumab-molekylet er observert hos pasienter med revmatoid artritt, men betydningen av disse antistoffene er uavklart.

### **T-cellemodulerende medikamenter**

T-cellemodulerende medikamenter er medikamenter som påvirker (hemmer) et eller flere steg i immunpatogenesen slik at mengden aktiverte T-lymfocytter i psoriasisplakk reduseres.

I Norge er Efalizumab (Raptiva®) godkjent til behandling av moderat til alvorlig stabil plakkpsoriasis. Efalizumab har ikke effekt på artritt.

### ***Efalizumab (Raptiva®)***

Efalizumab er et monoklonalt antistoff som binder til CD11a-delen av leukocytproteinet LFA1 (lymfocytt funksjonsassosiert antigen). Slik blokkeres bindingen mellom LFA1 og adhesjonsmolekylet ICAM-1 (intracellulært adhesjonsmolekyl) på antigenpresenterende celler, og dermed aktivering av T-lymfocytter.

Endotelceller i karveggen og keratinocytter i psoriasisplakk uttrykker også ICAM-1. Dette betyr at efalizumab også reduserer T-cellemigrasjonen gjennom karveggen, og senere reaktivering av T-celler i dermis.

Efalizumab gis subkutant 1 gang per uke, første dose 0,7 mg/kg kroppsvekt og senere 1 mg/kg kroppsvekt som kontinuerlig behandling, tabell 2. Trombocytopeni er rapportert hos 0,3 %, men denne er svært sjelden alvorlig. Efalizumab kan også gi oppbluss av psoriasis, enten lokalisert (papular eruption) eller mer generalisert (inflammatory flare) i starten av behandlingen (31). Psoriasis kan også, særlig hos non-respondere, blusse opp ved seponering av medikamentet.



Vanlig rapporterte bivirkninger ved bruk av efalizumab er bl.a. influensalignende symptomer inkludert hodepine, feber, frysninger, kvalme og myalgi (muskelsmerter). (data hentet fra preparatomtaler (SPC'er)).

**Tabell 1. Anbefalt dosering og administrasjonsmåte**

Medikament	Administrasjonsmåte	Indikasjon	Anbefalt dosering
<b>Adalimumab (Humira®)</b>	<b>Subkutant</b>	<b>Psoriasis artritt</b>	<b>40 mg annenhver uke</b>
<b>Etanercept (Enbrel®)</b>	<b>Subkutant</b>	<b>Psoriasis, Psoriasis artritt</b>	<b>25 eller 50 mg to ganger pr uke</b>
<b>Infliximab (Remicade®)</b>	<b>Intravenøst</b>	<b>Psoriasis, Psoriasis artritt</b>	<b>5mg/kg uke i 0, 2 og 6, deretter hver 8. uke</b>
<b>Efalizumab (Raptiva®)</b>	<b>Subkutant</b>	<b>Psoriasis</b>	<b>0.7 mg/kg, deretter 1 mg/kg pr uke</b>

---

## KLINISKE ENDEPUNKT

---

Bedømmelse av utbredelse, alvorlighetsgrad og livskvalitet av psoriasis gjøres ved ulike endepunktsundersøkelser. Studiene som er inkludert i denne rapporten oppgir data for effekt av behandlingen ved PASI (Psoriasis Area and Severity) skår, PGA (Physician's Global Assessment of change) og BSA (Body Surface Area) og data for endret livskvalitet etter behandling oppgis ved DLQI (the Dermatology Life Quality Index).

### PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

PASI er det kliniske skåringssystemet som blir mest brukt for å fastslå utbredelse og alvorlighetsgrad av psoriasis i kliniske studier. Det ble første gang brukt i en klinisk studie i 1978 som vurderte effekten av et systemisk retinoid på psoriasis (32) og har senere blitt en slags gullstandard for å vurdere utbredelse og alvorlighetsgrad av psoriasis.

PASI er en sammensatt indeks som tar hensyn til utbredelse av psoriasis og alvorlighetsgrad av psoriasis. Først anslåes utbredelse av psoriasis i % av kroppsoverflaten innefor 4 kroppsregioner (hode, overkropp, armer (overekstremiteter) og ben (underekstremiteter)). Resultatene blir overført til en index fra 1-6 hvor ingen psoriasis =0, 1-9 % =1, 10-29%=2, 30-49%=3, 50-69%=4, 70-89%=5 og 90-100%=6. Deretter fastslår man alvorlighetsgraden av psoriasis innenfor hvert område ved å vurdere grad av rødhet (erythem), tykkelse (infiltrasjon) og skjelling (desquamasjon). Hver av disse parameterne graderes etter følgende skala; ingen=0, lett grad=1, moderat grad=2, alvorlig=3 og svært alvorlig=4. Disse parametrene adderes og multipliseres så med indeks for areal etter regler angitt i tabell 2 på neste side.

**Tabell 2 Beregning av PASI**

PASI	Hode/Hals	Armer	Overkropp	Ben
Erythem (0-4)	4	4	4	4
Skjelling (0-4)	4	4	4	4
Indurasjon (0-4)	4	4	4	4
Sum (Max 12)	12	12	12	12
Areal (1-6)	6	6	6	6
Multipliseres	12 x 6 x 0,1	12 x 6 x 0,2	12 x 6 x 0,3	12 x 6 x 0,4
	7,2	14,4	21,6	28,8

$7,2 + 14,4 + 21,6 + 28,8 = \text{Max total } 72$

PASI kan dermed variere fra 0 til 72. Det er ingen konsensus om hva som er moderat eller alvorlig psoriasis, men det er ikke uvanlig at PASI over 12 er et krav for å inngå i studier for systemisk behandling av psoriasis. I alle fall er PASI mellom 12 og 20 relativt utbredt og alvorlig psoriasis. Det er meget sjelden at PASI er over 30.

Kliniske studier rapporterer ofte hvor stor prosentreduksjon av PASI-skår som er oppnådd i løpet av behandlingstiden. Klinisk endepunkt rapportert som PASI 75 ved f. eks. 3 måneder betyr at pasienten har oppnådd en 75 % reduksjon av PASI-skåren etter 3 måneders behandling. Klinisk betyr PASI 75 at pasienten nesten er kvitt sin sykdom. Av og til er også PASI 50 og PASI 90 vurdert, noe som uttrykker henholdsvis 50 % eller 90 % reduksjon av PASI-skåren. Ved PASI 50 vil også pasienten merke en betydelig bedring av sin psoriasis.

PASI har flere begrensninger da den kun sier noe om utbredelse og alvorlighetsgrad av psoriasis, men ingenting om hvordan pasienten selv oppfatter sykdommen. Den sier ingenting om pasientens livskvalitet. Lokalisasjon av psoriasis f. eks. kun i håndflater, fotsåler eller genitalia kan være plagsomt og alvorlig for pasienten, men vil gi svært lav PASI-skår. PASI er en subjektiv måte å vurdere psoriasis på, og det kan være stor forskjell fra undersøker til undersøker (lege, ikke pasientrapportert), spesielt kan areal av og til være vanskelig å vurdere. Rødhet, tykkelse og skjelling vektet likt, men skjelling forsvinner relativt raskt ved behandling og gir derfor fort lavere skår. Rødhet vedvarer ofte lengre under pågående behandling og sørger for at PASI-skåren faller saktere.

### **PGA (Physician's Global Assessment of change)**

PGA er undersøkers vurdering av forandring av all psoriasis i forhold til utgangspunktet før behandling startet. Her må man vurdere forandringene i forhold til fotografier eller nøye notater tatt ved oppstart. Dette er en svært subjektiv vurdering som gir skår etter følgende skjema:

- "cleared" (100 % bedring)
- "excellent" (75-99 % forbedring)
- "good" (50-74 % forbedring)
- "fair" (25-49 % forbedring)
- "slight" (1-24 % forbedring)
- "unchanged" (uendret)
- "worse" (forverring).

Dette er et grovere skåringssystem enn PASI og brukes ofte som et endepunkt i tillegg til PASI.

### **BSA (Body Surface Area)**

BSA refererer til utbredelse av psoriasis i prosent av hele kroppsoverflaten. Pasientens håndflate utgjør ca 1 % av pasientens hudoverflate. En anslår her ofte utbredelse av psoriasis før og etter en behandling. Imidlertid sier dette kun noe om utbredelse og ikke noe om alvorlighetsgrad slik at BSA er aldri akseptert som eneste effektmål.

### **DLQI (The Dermatology Life Quality Index)**

DLQI er en indeks som er godt etablert for å vurdere helserelatert livskvalitet ved hudsykdommer. DLQI er et enkelt og praktisk spørreskjema som fylles ut i løpet av 3 minutter. Undersøkelsen skal gi svar på hvilken betydning hudsykdom har hatt på pasientenes livskvalitet i løpet av siste uke. Skjemaet ble utviklet av Prof Finlay og hans gruppe i Cardiff i 1994 (33) og har fått stor utbredelse og brukes i mange typer kliniske studier ved forskjellige typer hudsykdommer deriblant også psoriasis. Skjemaet er oversatt til norsk og også validert på norske pasienter (34), vedlegg 6.

DLQI er oppbygget av 10 spørsmål som berører 6 deler av dagliglivet: symptomer og følelser, daglige aktiviteter, fritid, arbeid/skole, relasjoner til andre mennesker og behandling, vedlegg 5. Om sykdommen innvirker på følgende områder besvares med: veldig mye (3), mye (2), noe (1), ikke i det hele tatt (0) eller ikke aktuelt (0). Maks skår er 30 med den absolutt dårligste livskvalitet pga sykdommen. Ved skår over 10 mener man at hudsykdommen innvirker mye på livskvaliteten. En regner ofte en bedring i prosentreduksjon av skår før og etter behandling.

---

## Metode

Prosjektplanen for denne rapporten ble godkjent av Kunnskapssenterets ledergruppe. Legemiddelfirmaene som markedsfører de aktuelle medikamentene i Norge fikk også muligheten til å gi tilbakemeldinger på prosjektplanen. Vi mottok ingen kommentarer til prosjektplanen.

Arbeidet med kunnskapsoppsummeringen ble koordinert i en prosjektgruppe der Kunnskapssenteret og spesialister innen dermatologi deltok.

---

### IDENTIFISERING AV LITTERATUR

---

Vi inkluderte publisert litteratur som oppfylte følgende kriterier:

*Populasjon:*

Pasienter med psoriasis, pyoderma gangrenosum, atopisk eksem (atopis dermatitts), Behçet eller Hidradenitis suppurativa

*Intervensjon:*

Behandling med TNF- $\alpha$ -hemmere (influximab (Remicade<sup>®</sup>), etanercept (Enbrel<sup>®</sup>), adalimumab (Humira<sup>®</sup>) eller efalizumab (Raptiva<sup>®</sup>).

*Sammenlikning:*

Placebo, tradisjonell behandling (lokalbehandling, lysbehandling, systemisk behandling)

*Studiedesign:*

- Systematiske oversikter
- Randomiserte kontrollerte studier
- Publikasjoner som direkte fulgte opp pasientene fra de inkluderte randomiserte, kontrollerte studiene ble inkludert for vurdering av sikkerhet
- Helseøkonomiske studier

*Endepunkt:*

Bedømmelse av utbredelse, alvorlighetsgrad og livskvalitet av psoriasis gjøres ved ulike endepunktsundersøkelser. Studiene som er inkludert i denne rapporten oppgir data for effekt av behandlingen ved:

- PASI (Psoriasis Area and Severity Index) score
- PGA (Physician's Global Assessment)
- Bivirkninger, frafall
- DLQI (Dermatology Life Quality Index)
- Evt. annet relevant utfallsmål som beskriver sykdomsforløp

**Språk:**

Engelsk og skandinavisk. Artikler på andre språk men med engelsk abstrakt.

---

## LITTERATURSØK

---

Vi utførte et systematisk litteratursøk i følgende databaser for å identifisere randomiserte kontrollerte studier og systematiske oversikter:

- Cochrane Library 2001 - 2006
- Medline (Ovid) 2001 - 2006
- Embase (Ovid) 2001 - 2006

Søkene ble utført den 17. oktober 2006 og vi brukte søkefilter for systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier i Medline og Embase. Emneord og tekstord i litteratursøket ble satt sammen av en bibliotekar etter diskusjon med utredningsgruppen. Søkestrategien er beskrevet i vedlegg 1.

Vi søkte også etter litteratur som var relevant for kost-nytte analyser. Søket var forholdsvis vidt i omfang med henblikk på å fange opp økonomiske evalueringer av TNF- $\alpha$ -hemmere for psoriasis, samt eventuelle livskvalitets- og "cost of illness" (sykdomsbyrde) studier som fokuserte på sykdommen. Økonomiske evalueringer av TNF- $\alpha$ -hemmere innenfor relaterte sykdomsområder som psoriasis artritt ble ekskludert. Søkestrategi er beskrevet i vedlegg 1. Følgende databaser ble brukt:

- PubMed
- Embase (Ovid) (1996-2007 uke 5)
- NHS Economics Evaluations Database (Centre for Reviews and Dissemination, University of York)

Legemiddelfirmaene som markedsfører de aktuelle medikamentene i Norge ble bedt om å sende inn relevant litteratur som vi ikke hadde identifisert ved vårt litteratursøk. Vi presiserte at vi kun ville benytte litteratur som er relevant i henhold til prosjektplanen. Aktuell litteratur må være publisert og offentlig tilgjengelig.

---

## VURDERING AV RELEVANS OG KVALITET

---

To personer ved Kunnskapscenteret gjennomgikk alle titler og abstrakt til referansene som ble funnet ved litteratursøket eller tilsendt fra legemiddelfirmaene. Studier som kunne være relevante i forhold til kriterier for inklusjon ble bestilt i fulltekst.

Medlemmene i utredningsgruppen vurderte uavhengig av hverandre fulltekstartiklene med tanke på relevans. Til hjelp i dette arbeidet benyttet vi et skjema for vurdering av relevans (vedlegg 2). Uenighet ble avklart ved diskusjon i utredningsgruppen. Vi gjennomgikk referansene i de systematiske oversiktene og andre oversiktsartikler for å finne eventuelle RCTer som litteratursøket ikke hadde identifisert.

Medlemmene i utredningsgruppen vurderte alle inkluderte, relevante randomiserte kontrollerte studier kritisk med hensyn til kvalitet. Utredningsgruppen vurderte styrker og svakheter ved hver av de inkluderte studiene ved hjelp av sjekklister for kvalitetsvurdering av randomiserte, kontrollerte studier (vedlegg 3). Studiekvaliteten ble definert som høy, middels eller lav (se Håndbok for Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten, (1)). RCTer som etter en tid går over til å bli ikke-randomiserte åpne studier, har kun blitt kvalitetsvurdert for RCT delen.

Litteratur som er relevant for den helseøkonomiske vurderingen ble gjennomgått og kvalitetsvurdert av en helseøkonom. Sjekklister for kritisk vurdering av økonomiske evalueringer ble benyttet, vedlegg 4.

---

## ANALYSERING AV DATA – EFFEKT OG SIKKERHET

---

Vi har oppsummert resultatene for de predefinerte endepunktene i tabellform og som et beskrivende sammendrag. Full dataekstraksjon er presentert i evidenstabeller. I tillegg har vi gjennomført meta-analyser for indikasjonen psoriasis for TNF- $\alpha$  hemmerne og efalizumab.

### Kvantitativ analyse

Vi har gjennomført separate meta-analyser for hver av TNF- $\alpha$  hemmerne og efalizumab. Analysene har sammenliknet aktiv behandling med placebo ved bruk av data som har vært direkte tilgjengelig i primærartiklene. For studier med flere armer med ulik dosering av samme aktive behandling, er resultatene fra disse slått sammen til et samlet resultat for den aktive behandling uavhengig av dosering. Studiene er gruppert i henhold til dosene aktiv behandling som har vært brukt.

Vi har ikke analysert alle endepunkt som er rapportert i de enkelte studiene. Vi har begrenset oss til de predefinerte endepunktene PASI<sub>50</sub>, PASI<sub>75</sub>, PASI<sub>90</sub> og DLQI. En analyse av alvorlige bivirkninger var planlagt, men disse var så mangelfullt rapportert at det ikke ga mening med en formell analyse på disse endepunkt.

For kontinuerte endepunkt presenteres resultatene som 'Weighted mean difference' (WMD). For dikotome utfall presenteres resultatene som Relativ Risiko (RR).

For kontinuert endepunkt er standardavvik, hvor det var mulig, tatt direkte fra artiklene eller avledet fra 'Standard error of the Mean' (SEM), konfidensintervaller (CI) eller P-verdier. I de tilfeller hvor det er flere armer med samme aktive behandling og det ikke er presentert et samlet resultat for den aktive behandlingen, har vi beregnet gjennomsnitt og standardavvik for den aktive behandlingen basert på tilsvarende verdier for de enkelte armer i studien.

Resultatene fra meta-analysene blir presentert i såkalte forest plott hvor en ser på resultatene fra hver enkelt studie, i tillegg til det samlede resultatet basert på studiene som inngår i analysen. For hver gruppe av studier (basert på dosering) presenteres det et samlet resultat (subtotal); for alle analysene presenteres det også resultater på tvers av gruppene (total). Innen hver sammenlikningsgruppe gis følgende informasjon i forest plottet:

- de studiene/artiklene som bidrar med data listes opp (inkl. resultater for de to gruppene som skal sammenliknes).
- "Test for heterogeneity" (hvis minst to studier/artikler). Test for om det kan antas at resultatene fra studiene/artiklene stemmer overens.  $P \leq 0,05$  eller  $I^2$  større enn 50-60 % angir at det er signifikant forskjell på resultatene.
- "Test for overall effect". Test for om det er forskjell på studiegruppen og kontrollgruppen.  $P \leq 0,05$  angir statistisk signifikant forskjell.
- Resultatene for hver enkelt studie, subtotal og total presenteres grafisk og med tall i kolonnene RR(xxx) 95 % CI/WMD(xxx) 95 % CI. Hvor xxx kan være random og fixed.

I den grafiske presentasjonen (jevnfør siste punkt ovenfor) er resultatene for de enkelte studiene markert med en firkant. Usikkerheten på resultatene for hver enkelt studie er markert ved hjelp av horisontal linjer, som angir det intervallet den virkelige verdien med 95 % sikkerhet befinner seg innenfor. For Total og Subtotal er resultatet markert ved hjelp av en rombe, hvor lengden på romben er et uttrykk for usikkerheten som er knyttet til resultatet. Resultatene presenteres dessuten i tall [med 95 % konfidensintervall (CI)] (siste kolonne i forest plottene).

En 'fixed effects model' er brukt med mindre minst en av gruppene basert på dose fremviser statistisk heterogenitet, i hvilke tilfeller det er brukt en 'random effects model'. Kun resultater fra den endelige modellen presenteres. Med en 'fixed effects model' menes det en modell, hvor det antas at det ikke er forskjeller i studiene som gjør at det kan forventes ulike resultater, forskjeller i resultater antas derfor å være tilfeldige. I 'random effects model' antas det derimot at det karakteristika ved hver enkelt studie som gjør, at resultatene ikke kan antas å være like fra studie til studie, det vil si at det tas hensyn til en studieeffekt i modellen.

---

## ANALYSERING AV DATA – HELSEØKONOMISKE VURDERINGER

---

Siden psoriasis er en kronisk sykdom er livskvalitet over tid et viktig endepunkt fra et helseøkonomisk perspektiv. Livskvalitet måles imidlertid ofte ikke i kliniske studier, og

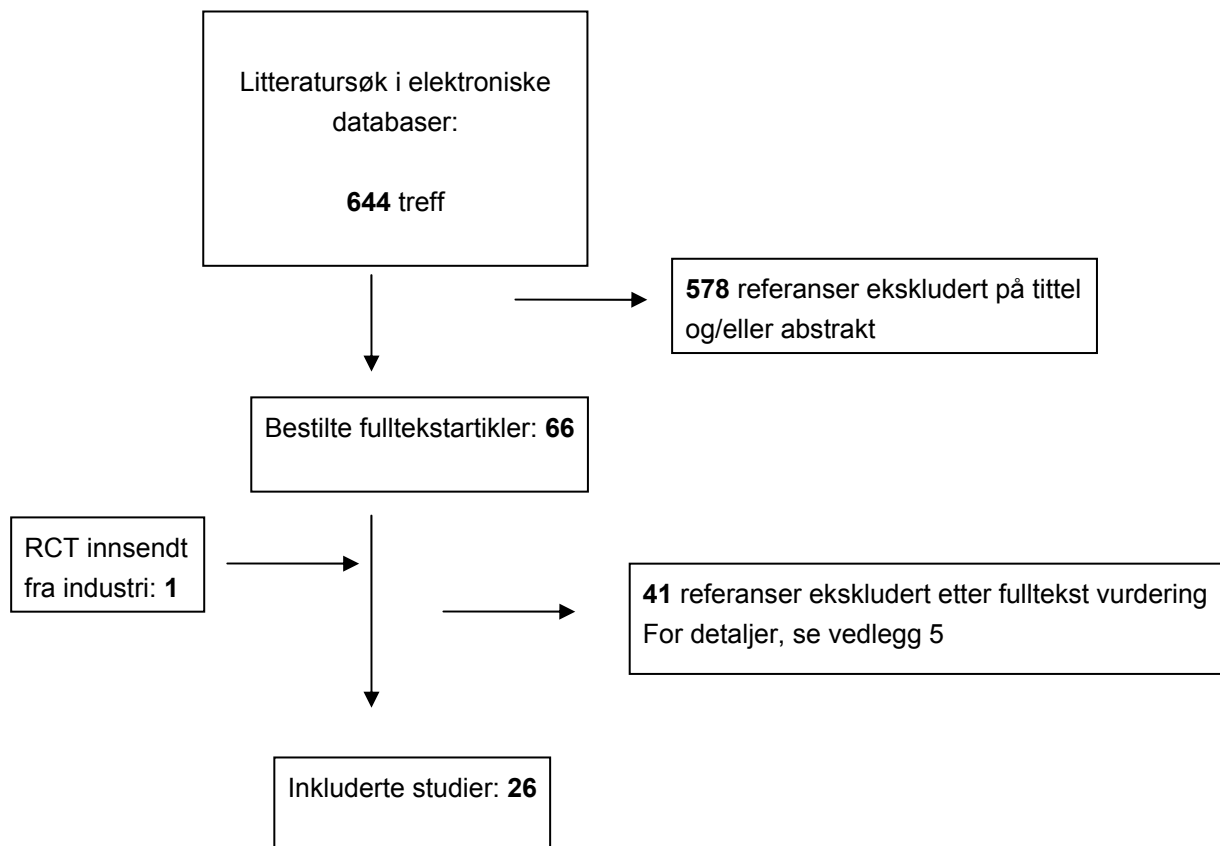
man må derfor utledes fra endepunkter som PASI-forbedring. Hvorvidt TNF-hemmere og efalizumab er kostnadseffektive legemidler mot psoriasis avgjøres av om kostnadene for forbedringer i livskvalitet eller PASI forbundet med disse preparatene står i rimelig forhold til kostnadene forbundet med helseforbedringer forårsaket av annen behandling for sykdommen. Dette ble vurdert på bakgrunn av inkluderte økonomiske evalueringer. Resultatene er presentert i kapitlet helseøkonomiske vurderinger.



# Resultat

## LITTERATURSØK

Litteratursøket for oppsummeringen av den kliniske effekten ble utført 17. oktober 2006 og identifiserte 644 referanser (figur 3). 66 av disse referansene ble vurdert i fulltekst og 26 av publikasjonene oppfylte inklusjonskriteriene. De inkluderte artiklene var randomiserte kontrollerte studier (RCTer) der medikament var sammenliknet med placebo. Studiepopulasjonen og studiedesign til de ulike studiene er relativt like. Oppfølgingsstudier av RCT'ene ble også inkludert. Dokumentasjonen vi mottok fra legemiddelfirmaene inneholdt 1 relevant studie som ble publisert etter at litteratursøket var utført.



Figur 3. Flytdiagram over identifisert litteratur

## EFFEKT - PSORIASIS

Vi har ikke funnet randomiserte kontrollerte studier som sammenlikner bruk av TNF- $\alpha$ -hemmere og efalizumab med nåværende behandling av pasienter med moderat til alvorlig psoriasis.

Vi har ikke funnet dokumentasjon på bruk av TNF- $\alpha$ -hemmere og efalizumab hos barn, slik at spørsmål om bruk av medikamentene for denne pasientgruppen ikke er besvart.

### Infliximab

Vi fant fire randomiserte kontrollerte studier (7 publikasjoner) som undersøkte effekt og bivirkninger av behandling av totalt 1495 pasienter med moderat til alvorlig psoriasis med infliximab (26;35-40). Alle studiene sammenliknet infliximab med placebo. Studiene er oppsummert i tabell 3 og mer detaljert informasjon er vist i evidensstabeller, vedlegg 7.

**Tabell 3. Inkluderte randomiserte studier for vurdering av effekt og sikkerhet av infliximab**

Studie	Deltakere	Intervensjon	Effekt mål	Oppfølging	Design Kvalitet
Chaudhari et al. 2001 (35)	N=33 Plaque psoriasis; > 5 % BSA	<b>Studiegruppe:</b> Infliximab 5 mg/kg; 10 mg/kg i uke 0, 2, 6 <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo i uke 0, 2 og 6.	PASI 75 PGA Sikkerhet	10 uker	RCT  Høy
Gottlieb et al. 2003 (37), oppfølging av Chaudhari, 2001	N=33 Plaque psoriasis; > 5 % BSA	<b>Studiegruppe:</b> Infliximab 5 mg/kg; 10 mg/kg uke 10, 12 og 16. Non respondere i 5 mg/kg gruppen: Infliximab enkelt dose 10 mg/kg. Studien ble avsluttet for non respondere i 10 mg/kg gruppen. <b>Kontrollgruppe:</b> Nonrespondere fikk infliximab 5 mg/kg eller 10 mg/kg uke 10, 12 and 16.	PASI 50, 75 PGA Sikkerhet	26 uker	Åpen studie  Ikke kvalitetsvurdert
Gottlieb et al. 2004 (26)	N=249 Plaque psoriasis; > 10 % BSA	<b>Studiegruppe:</b> Infliximab 3 mg/kg, 5 mg/kg i uke 0, 2 og 6. <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo i uke 0, 2 og 6. <b>Begge grupper:</b> En behandling med opprinnelig dose i uke 26	PASI 50, 75, 90 PGA DLQI Sikkerhet	26 uker	RCT  Høy
Feldman et al. 2005 (36), delstudie av Gottlieb et al, 2004	N=249 Plaque psoriasis; > 10 % BSA	<b>Studiegruppe:</b> Infliximab 3 mg/kg, 5 mg/kg i uke 0, 2 og 6. <b>Kontrollgruppe:</b> placebo i uke 0, 2 og 6.	DLQI	10 uker	RCT  Høy
Reich et al. 2005 (39)	N=378 Plaque psoriasis; > 10 % BSA; PASI $\geq$ 12	<b>Studiegruppe:</b> Infliximab 5 mg/kg i uke 0, 2, 6 og deretter hver 8. uke. <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo uke 0, 2, 6 og	PASI 50, 75, 90 Sikkerhet	24 uker	RCT (uke 1-24) Høy (RCT)  Åpen studie uke 24-50 Ikke kvalitets-

		deretter hver 8. uke. Infliximab 5 mg/kg i uke 24, 26 og 30, og hver uke til uke 48.			vurdert
Reich et al. 2006 (40), delstudie av Reich et al. 2005	N=378 Plaque psoriasis; > 10 % BSA; PASI ≥ 12	<b>Studiegruppe:</b> Infliximab 5 mg/kg i uke 0, 2, 6 og deretter hver 8. uke. <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo uke 0, 2, 6 og deretter hver 8. uke. Infliximab 5 mg/kg i uke 24, 26 og 30, og hver uke til uke 48.	DLQI	24 uker	RCT (uke 1-24) Høy (RCT)  Åpen studie uke 24-50 Ikke kvalitets- vurdert
Menter et al. 2007 (38)	N=835 Plaque psoriasis; > 10 % BSA; PASI ≥ 12	<b>Studiegruppe:</b> Infliximab 3 mg/kg; 5 mg/kg i uke 0, 2 og 6. Pasientene fikk kontinu- erlig behandling hver 8. uke eller behandling ved behov fra uke 14. <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo i uke 0, 2 og 6. Infliximab 5 mg/kg i uke 16, 18, 22 og deretter hver 8. uke.	PASI 50, 75, 90 DLQI Sikkerhet	16 uker	RCT (uke 1-16), Høy  Åpen studie uke 16-50 Ikke kvalitets- vurdert

### Generell beskrivelse av studiene

Studiene inkluderte voksne pasienter med plakkpsoriasis som involverte minst 10 % av kroppsoverflaten (i Chadhari et al. (35) og Gottlieb et al. (37) minst 5 %). I to av de fire hovedstudiene var PASI ≥ 12 et inklusjonskriterium. De ulike studiene inkluderte fra 33 til 835 deltakere. Sykdomsutbredelsen hos deltakerne var ganske lik ved studiestart. Gjennomsnittlig BSA var oppgitt for tre av de fire studiene og varierte mellom 27 % og 34 %. Gjennomsnittlig PASI skår var fra 19 til 27. DLQI ved studiestart var oppgitt for to av de fire studiene og var mellom 12 og 13. Studiene inkluderte pasienter som var kandidater for fotokjemoterapi eller systemisk behandling eller som hadde fått slik behandling. Lokalbehandling ble avsluttet 2 uker før studiestart og systemisk behandling ble avsluttet 1 måned før studiestart. Tre av de fire studiene spesifiserte at de ikke inkluderte pasienter som var blitt behandlet med infliximab tidligere.

I alle studiene ble behandling med infliximab gitt ved uke 0, 2 og 6. Dosene var 5 mg/kg og 10 mg/kg i to studier, 3 mg/kg og 5 mg/kg i tre studier og 5 mg/kg i 2 studier. Kontrollgruppene mottok placebo, tabell 3. Fire av studiene omfattet en åpen del der randomiseringen ikke lenger var skjult (blindet) og kontrollgruppen også fikk behandling med infliximab (5 mg/kg eller 10 mg/kg infliximab etter uke 10, 16 eller 24), tabell 3. Menter, 2007 (38) undersøkte effekt av kontinuerlig behandling hver 8. uke sammenliknet med behandling ved behov.

Studiene rapporterte data for pasienter som oppnådde PASI 50, 75, 90, PGA (100 % eller 50-99 % bedring), livskvalitet målt som DLQI samt sikkerhetsdata.

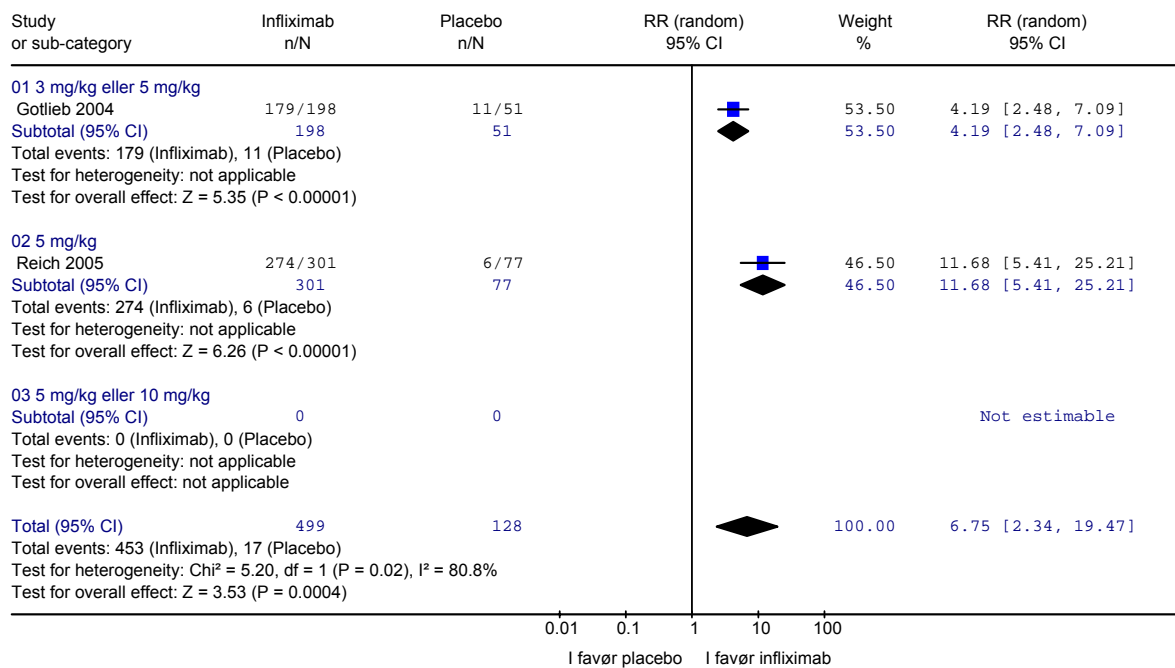
Studiekvaliteten ble vurdert til å være høy for de fire RCT'ene og delstudier av disse som undersøkte livskvalitet, tabell 3. Randomiseringen i alle RCT'ene var skjult (blindet) for både deltaker, utprøver og de som vurderte resultatene. Alle deltakere i studiene ble gjort rede for. Gottlieb et al. (37) er en åpen oppfølgingsstudie av Chaudhari et al. (35) og den

er ikke kvalitetsvurdert. Studiene av Reich et al. og Menter et al. (38;39) inneholder resultater etter at randomiseringen ikke lenger var blindet og kontrollgruppen også fikk behandling. Vi har ikke kvalitetsvurdert denne delen av studien. Kvaliteten til studier der randomiseringen ikke lenger er skjult er lavere enn for RCTer, og dette gjelder særlig studier der subjektive parametere som sykdomsforbedring og livskvalitet måles.

### Effekt av infliximab

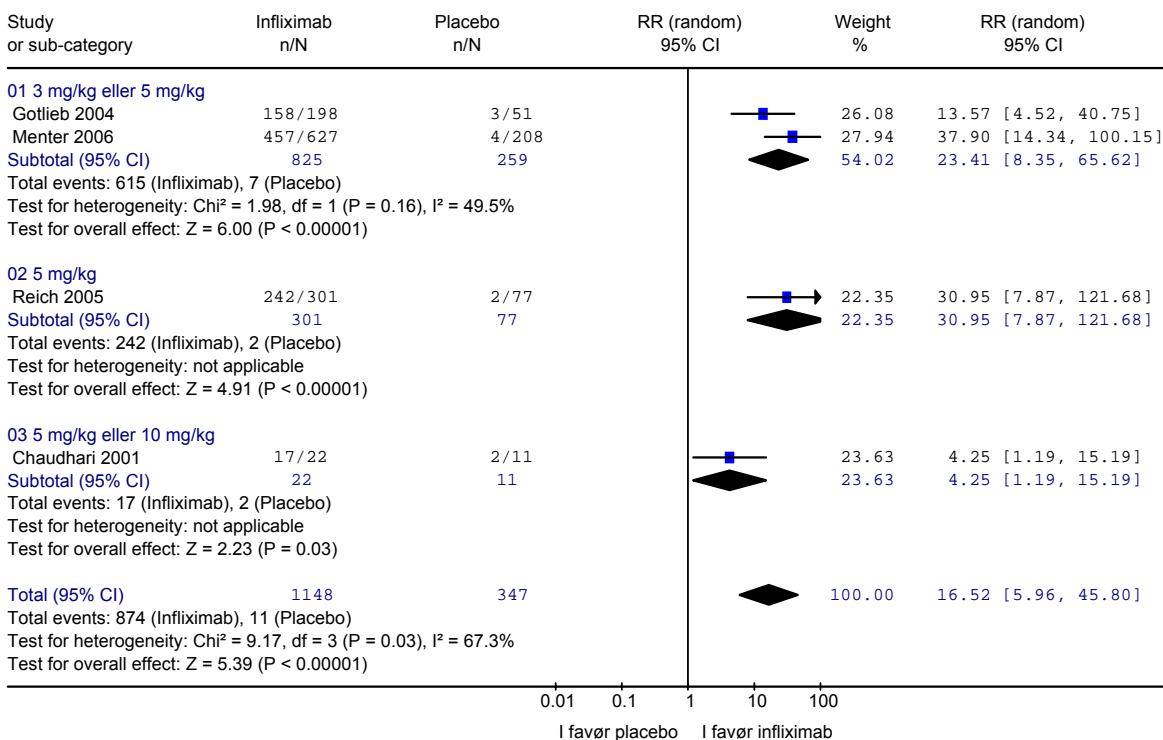
Studiene viser ensartede resultater for effekt av infliximab sammenliknet med placebo målt ved PASI. Vi har analysert resultatene uavhengig av dosering. Ved uke 10 oppnådde mellom 84 og 97 % av deltakerne i studiegruppene og mellom 6 og 11 % av deltakerne i kontrollgruppene PASI 50 i de ulike studiene. PASI 75 varierte mellom 70 og 88 % i studiegruppene og 2 og 18 % i kontrollgruppene. PASI 90 varierte mellom 37 og 58 % i studiegruppene og 1 og 2 % i kontrollgruppene. Meta-analysene viste at infliximab var signifikant mer effektiv enn placebo for å oppnå PASI 50, 75 og 90 ved uke 10, fig 4, 5, 6.

Review: 353 TNF Hud  
 Comparison: 04 Infliximab versus placebo in moderate to severe plaque psoriasis  
 Outcome: 01 PASI50, 10 uker



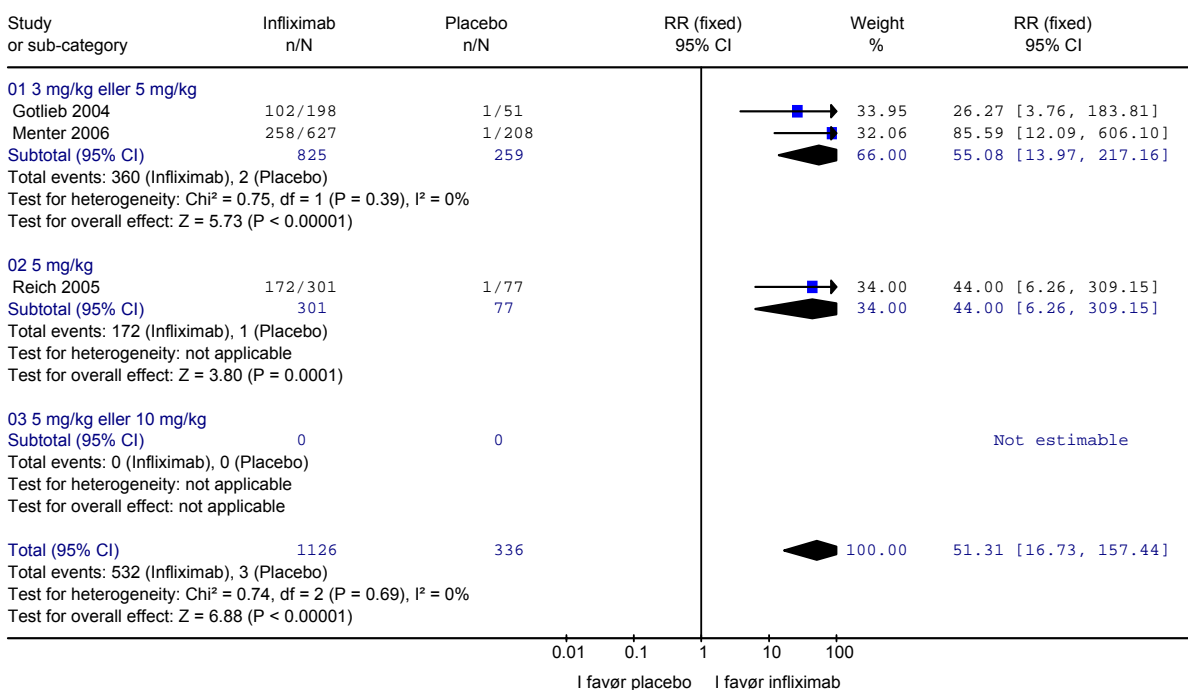
**Figur 4 Effekt av behandling med infliximab målt som PASI 50 ved uke 10.**

Review: 353 TNF Hud  
 Comparison: 04 Infliximab versus placebo in moderate to severe plaque psoriasis  
 Outcome: 02 PASI75, 10 uker



**Figur 5 Effekt av behandling med infliximab målt som PASI 75 ved uke 10**

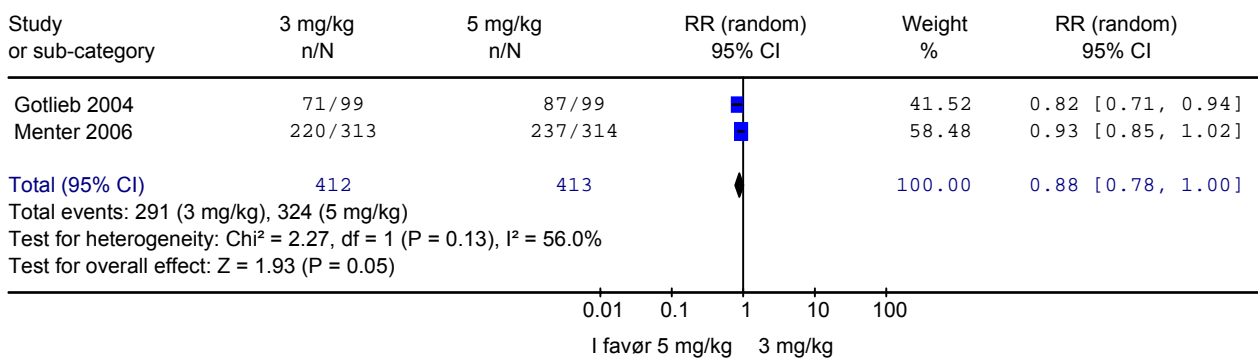
Review: 353 TNF Hud  
 Comparison: 04 Infliximab versus placebo in moderate to severe plaque psoriasis  
 Outcome: 03 PASI90, 10 uker



**Figur 6 Effekt av behandling med infliximab målt som PASI 90 ved uke 10**

Studiene ble utført med ulike doser av infliximab, tabell 3. I studiene til Gottlieb et. al. og Menter et. al. ble infliximab gitt i dosene 3 mg/kg og 5 mg/kg. Ved uke 10 var PASI 75 for 3 mg/kg hhv. 72 % og 70 % og for 5 mg/kg 88 % og 76 % i de to studiene. Meta-analyser indikerer at 5 mg/kg ga bedre effekt enn 3 mg/kg målt som PASI 75, fig 7.

Review: 353 TNF Hud  
 Comparison: 08 Infliximab 3 mg/kg vs 5 mg/kg in moderate to severe plaque psoriasis  
 Outcome: 02 PASI75, 10 uker

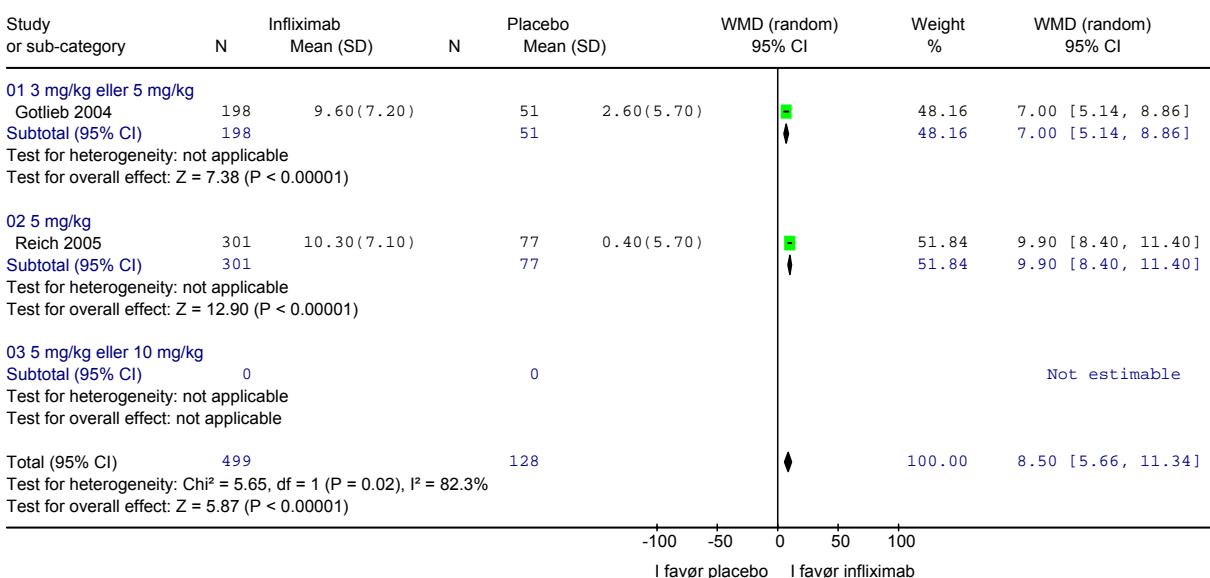


**Figur 7 Effekt av behandling med infliximab gitt som 3 mg/kg sammenliknet med 5 mg/kg målt ved PASI 75 ved uke 10**

Chaudhari et al. (35), Gottlieb et al. (26) og Menter et al. (38) rapporterte data for PGA som "good" (50-74 % forbedring), "excellent" (75-99 % forbedring eller "clear" (100 % forbedring) ved uke 10. PGA varierte mellom 70 og 91 % i studiegruppene og 1 og 18 % i kontrollgruppene.

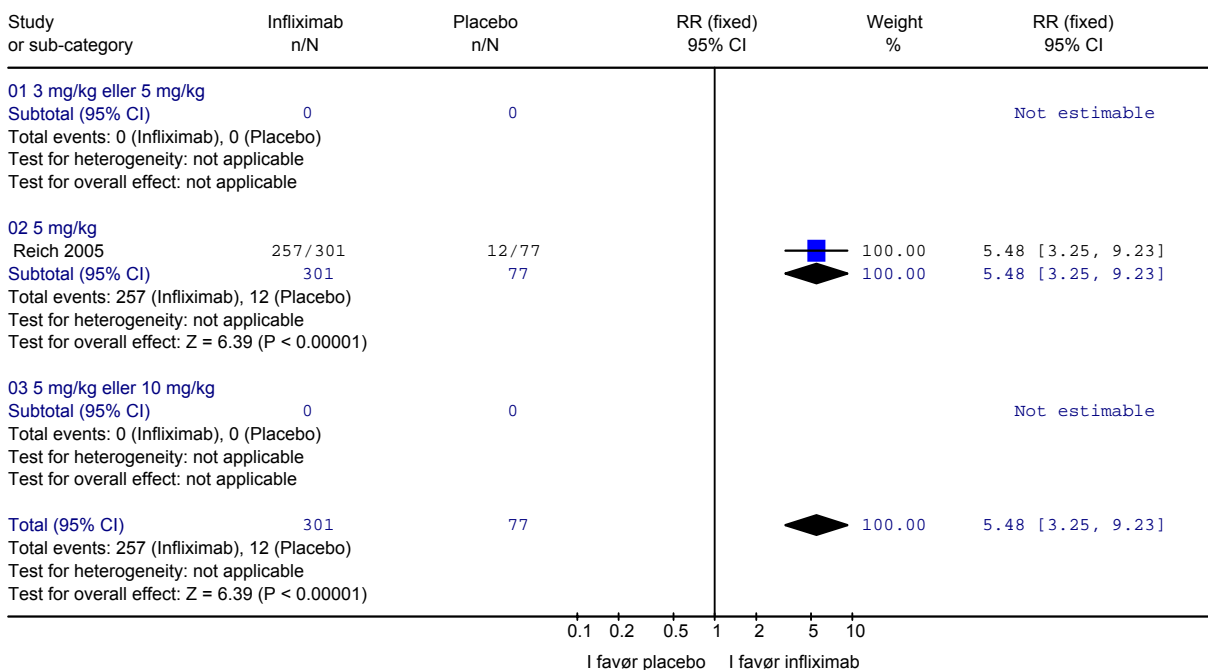
Data for livskvalitet ble rapportert som gjennomsnittlig prosentvis forbedring av DLQI score eller som % deltakere med meningsfylt DLQI forbedring, dvs. DLQI forbedring på  $\geq 5$  poeng eller DLQI lik 0. Meta-analysene viser en signifikant bedring av livskvalitet målt ved DLQI for deltakere som fikk infliximab sammenliknet med gruppen som fikk placebo ved uke 10, fig 8, 9.

Review: 353 TNF Hud  
 Comparison: 04 Infliximab versus placebo in moderate to severe plaque psoriasis  
 Outcome: 04 Gjennomsnittlig forbedring fra baseline til 10 uker i DLQI



**Figur 8 Livskvalitet oppgitt som forbedring i DLQI fra baselinje til 10 uker.**

Review: 353 TNF Hud  
 Comparison: 04 Infliximab versus placebo in moderate to severe plaque psoriasis  
 Outcome: 05 Meningsfull respons på DLQI total skår (>=5 poengs forbedring eller skår på 0)



Figur 9 Livskvalitet oppgitt som % deltakere med meningsfylt DLQI forbedring.

## Etanercept

Vi fant 4 randomiserte kontrollerte studier (8 publikasjoner) som undersøkte effekt og bivirkninger av behandling av totalt 2598 pasienter med moderat til alvorlig psoriasis med etanercept (41-48). Alle studiene sammenliknet etanercept med placebo. Studiene er oppsummert i tabell 4 og mer detaljert informasjon er vist i evidensstabeller, vedlegg 7.

Tabell 4. Inkluderte randomiserte studier for vurdering av effekt og sikkerhet av etanercept

Studie	Deltakere	Intervensjon	Effekt mål	Oppfølging	Design Kvalitet
Gottlieb et al. 2003 (43)	N=112 Plaque psoriasis; >10 % BSA	<b>Studiegruppe:</b> Etanercept 25 mg to ganger pr uke <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo to ganger pr uke	PASI 50, 75, 90 DLQI Sikkerhet	24 uker	RCT Høy
Leonardi et al. 2003 (46)	N=672 Plaque psoriasis; >10 % BSA; PASI > 10	<b>Studiegruppe:</b> Etanercept 25 mg pr uke; 25 mg to ganger pr uke; 50 mg to ganger pr uke <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo; Etanercept 25 mg to ganger pr uke etter uke 12.	PASI 50, 75, 90 PGA Sikkerhet	12 uker	RCT (uke 1-12) Høy Åpen studie uke 12-24 Ikke kvalitetsvurdert
Feldman et al. 2005 (41) delstudie av Leonardi et al. (46)	N=672 Plaque psoriasis; > 10 % BSA; PASI > 10	<b>Studiegruppe:</b> Etanercept 25 mg pr uke; 25 mg to ganger pr uke; 50 mg to ganger pr uke <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo; Etanercept 25 mg to ganger pr uke etter uke 12.	DLQI	12 uker	RCT (uke 1-12) Høy Åpen studie uke 12-24 Ikke kvalitetsvurdert
Kreuger et	N=157	<b>Studiegruppe:</b>	PASI 50, 75	36 uker	Åpen studie

al. (45), oppfølging av Leonardi et al (46)	Plaque psoriasis; < PASI 50 etter 24 uker eta- nercept behandling	Etanercept 25 mg to ganger pr uke <b>Kontrollgruppe:</b> Etanercept 25 mg to ganger pr uke	DLQI Sikkerhet	Totalt 60 uker (24 + 36)	Ikke kvalitets- vurdert
Gordon et al. 2006 (42), oppfølging av Leonardi et al (46)	N=347 Plaque psoriasis; ≥ PASI 50 etter 24 uker eta- nercept behandling	<b>Studiegruppe:</b> Etanercept 25 mg pr uke; Etanercept 25 mg to ganger pr uke; Etanercept 50 mg to ganger pr uke <b>Kontrollgruppe:</b> Etanercept 25 mg to ganger pr uke	PASI <50, ≥50 <75, ≥75 Sikkerhet	24 uker rebehand- ling Totalt 60 uker (24 + tid til tilba- kefall + 24)	Åpen studie Ikke kvalitets- vurdert
Papp et al. 2005 (47)	N=611 Plaque psoriasis; > 10 % BSA; PASI > 10	<b>Studiegruppe:</b> Etanercept 25 mg to ganger pr uke; 50 mg to ganger pr uke; Fra uke 12: 25 mg to ganger pr uke <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo to ganger pr uke; Etanercept 25 mg to ganger pr uke etter uke 12.	PASI 50, 75, 90 PGA Sikkerhet	12 uker	RCT (uke 1-12) Høy
Kreuger et al. 2005 (44), delstudie av Papp et al. (47)	N=583 (pasienter som mottok minst én behand- ling) Plaque psoriasis; > 10 % BSA; PASI > 10	<b>Studiegruppe:</b> Etanercept 25 mg to ganger pr uke; 50 mg to ganger pr uke; Fra uke 12: 25 mg to ganger pr uke <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo to ganger pr uke; Etanercept 25 mg to ganger pr uke etter uke 12.	DLQI	24 uker	RCT (uke 1-12) Høy  Åpen studie uke 12-24 Ikke kvalitets- vurdert
Tyring et al. 2006 (48)	N=620 Plaque psoriasis; > 10 % BSA; PASI > 10	<b>Studiegruppe:</b> Etanercept 50 mg to ganger pr uke; <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo to ganger pr uke	PASI 50, 75, 90 DLQI Sikkerhet	12 uker	RCT Høy

### **Generell beskrivelse av studiene**

Alle studiene inkluderte voksne pasienter med plakkpsoriasis som involverte minst 10 % av kroppsoverflaten. I tre av de fire studiene var PASI score >10 et inklusjonskriterium. Antall pasienter som ble inkludert i studiene var fra 112 til 672. Deltakerne i studiene hadde ganske lik sykdomsutbredelse ved studiestart. Gjennomsnittlig BSA varierte mellom 20 og 34 %. Gjennomsnittlig PASI skår var fra 16.0 til 19.5. DLQI ved studiestart var oppgitt for tre av de fire hovedstudiene og varierte mellom 11.3 og 12.8. Studiene inkluderte pasienter som var kandidater for fotokjemoterapi eller systemisk behandling eller som hadde fått slik behandling. Lokalbehandling ble avsluttet 2 uker før studiestart og systemisk behandling ble avsluttet 1 måned før studiestart. Tre av de fire studiene spesifiserte at de ikke inkluderte pasienter som var blitt behandlet med etanercept eller andre TNF- $\alpha$ -hemmere tidligere.



Syv av studiene undersøkte etanercept gitt som 25 mg to ganger pr uke, mens 4 av studiene undersøkte 25 mg etanercept gitt en gang per uke og 7 studier undersøkte 50 mg etanercept gitt to ganger pr uke. Kontrollgruppene mottok placebo, tabell 4. Fem av studiene omfattet en åpen del der kontrollgruppen fikk 25 mg etanercept to ganger per uke etter uke 12, tabell 4. En av studiene (Kreuger et al. (45)) undersøkte om 50 mg etanercept per uke hadde effekt på pasienter som ikke oppnådde PASI 50 i hovedstudien. En annen studie (Gordon et al. (42)) undersøkte effekt av å rebehandle pasienter med etanercept etter tilbakefall.

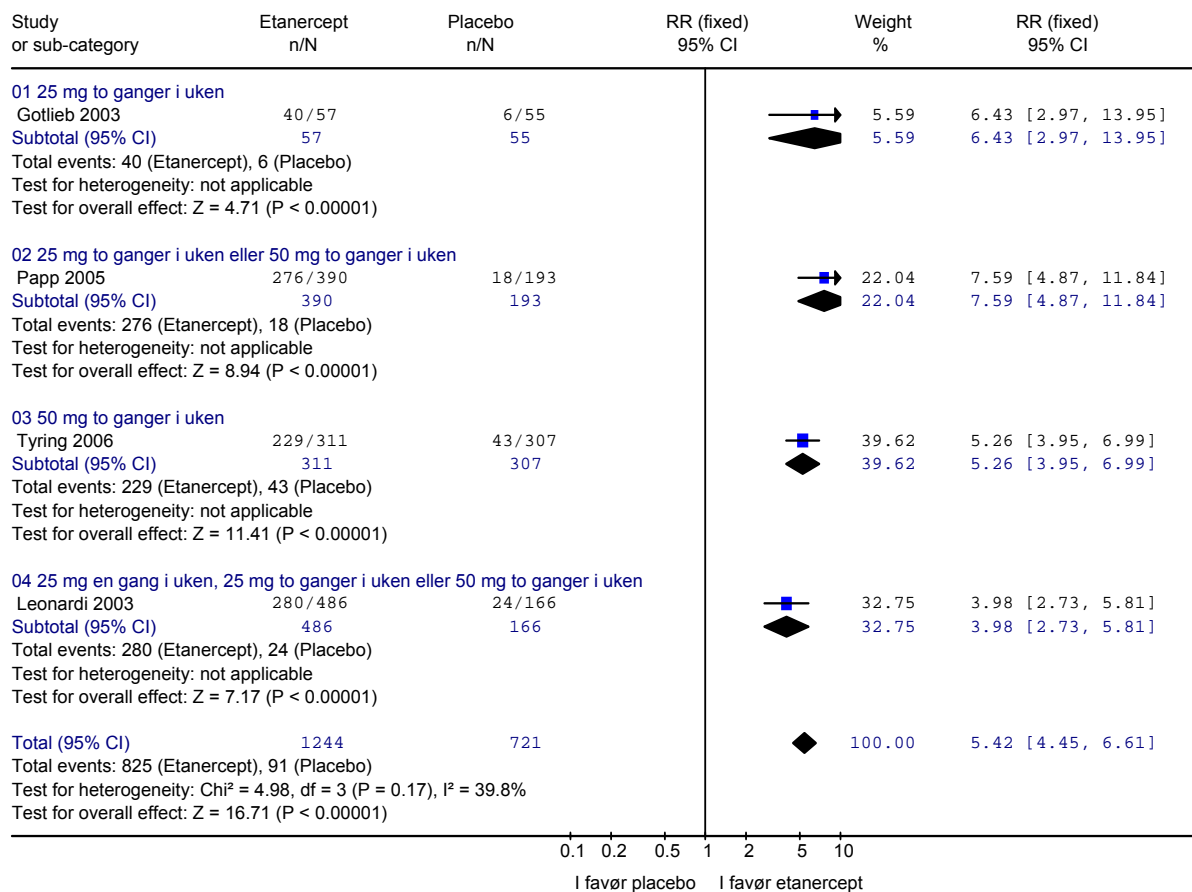
Studiene rapporterte data for pasienter som oppnådde PASI 50, 75, 90, PGA (100 % eller nesten 100 % bedring), livskvalitet målt som DLQI samt sikkerhetsdata.

Studiekvaliteten ble vurdert til å være høy for de fire RCT'ene og delstudier av disse og middels for oppfølgingsstudiene, tabell 4. Alle RCT'ene var randomiserte og randomiseringen var skjult (blindet) for både deltaker, utprøver og de som vurderte resultatene. Alle deltakere i studiene ble gjort rede for. Gordon et al. (42) er en åpen oppfølgingsstudie av Leonardi et al. (46) og den er ikke kvalitetsvurdert. Studiene av Leonardi et al. (46) og Papp et al. (47) inneholder resultater etter at randomiseringen ikke lenger var blindet og kontrollgruppen også fikk behandling. Vi har ikke kvalitetsvurdert denne delen av studien. Kvaliteten til studier der randomiseringen ikke lenger er skjult er lavere enn for RCTer, og dette gjelder særlig studier der subjektive parametere som sykdomsforbedring og livskvalitet måles.

### ***Effekt av etanercept***

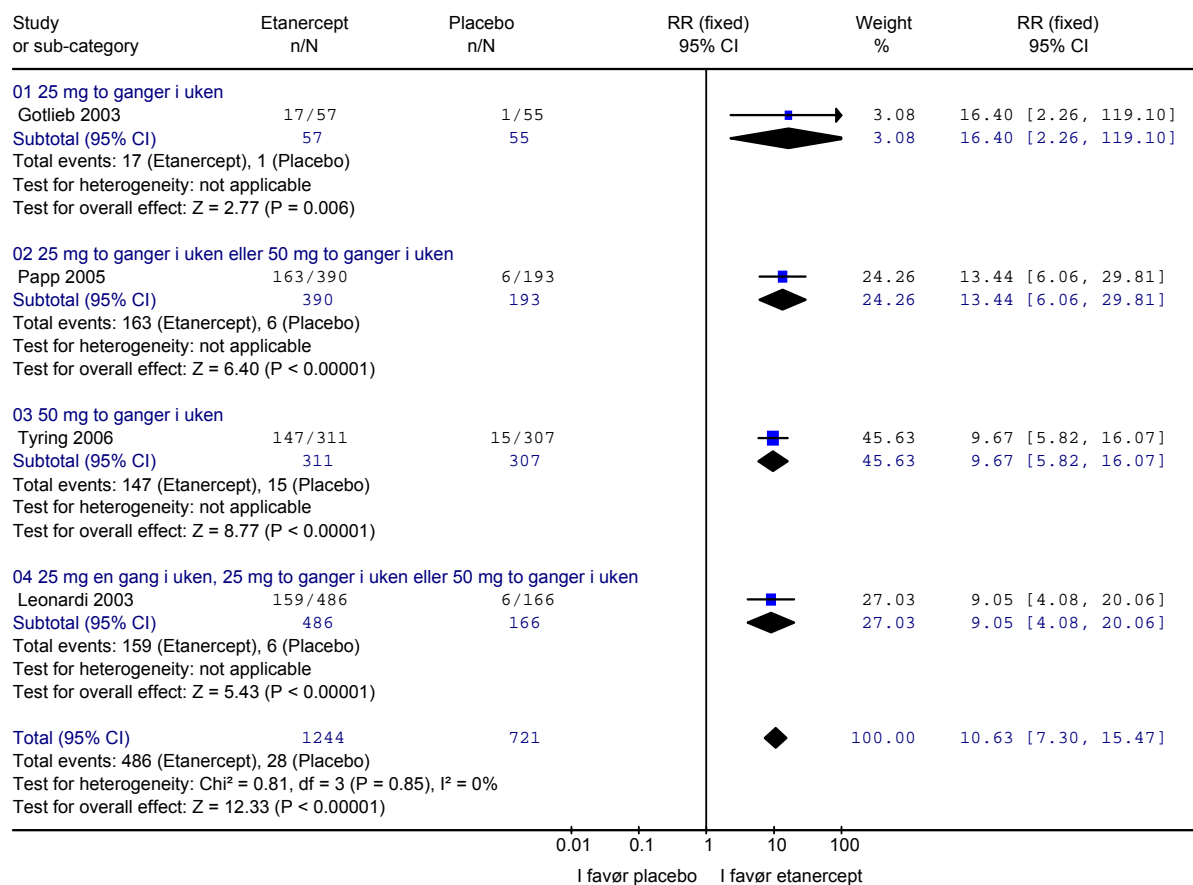
Resultatene i disse studiene er konsistente og viste at deltakerne hadde signifikant bedre effekt (målt ved PASI skår) av etanercept enn av placebo uavhengig av dosering. Ved uke 12 oppnådde mellom 64 og 74 % av deltakerne i studiegruppene og mellom 9 og 14 % i kontrollgruppene PASI 50 i de ulike studiene. PASI 75 varierte mellom 14 og 49 % i studiegruppene og 2 - 5 % i kontrollgruppene. PASI 90 varierte mellom 10 og 49 % i studiegruppene og var 1 % i kontrollgruppene. Meta-analysene viste at etanercept var signifikant mer effektiv enn placebo for å oppnå både PASI 50, 75 og 90 ved uke 12, fig 10, 11, 12.

Review: 353 TNF Hud  
 Comparison: 03 Etanercept versus placebo in psoriasis  
 Outcome: 01 PASI50, 12 uker



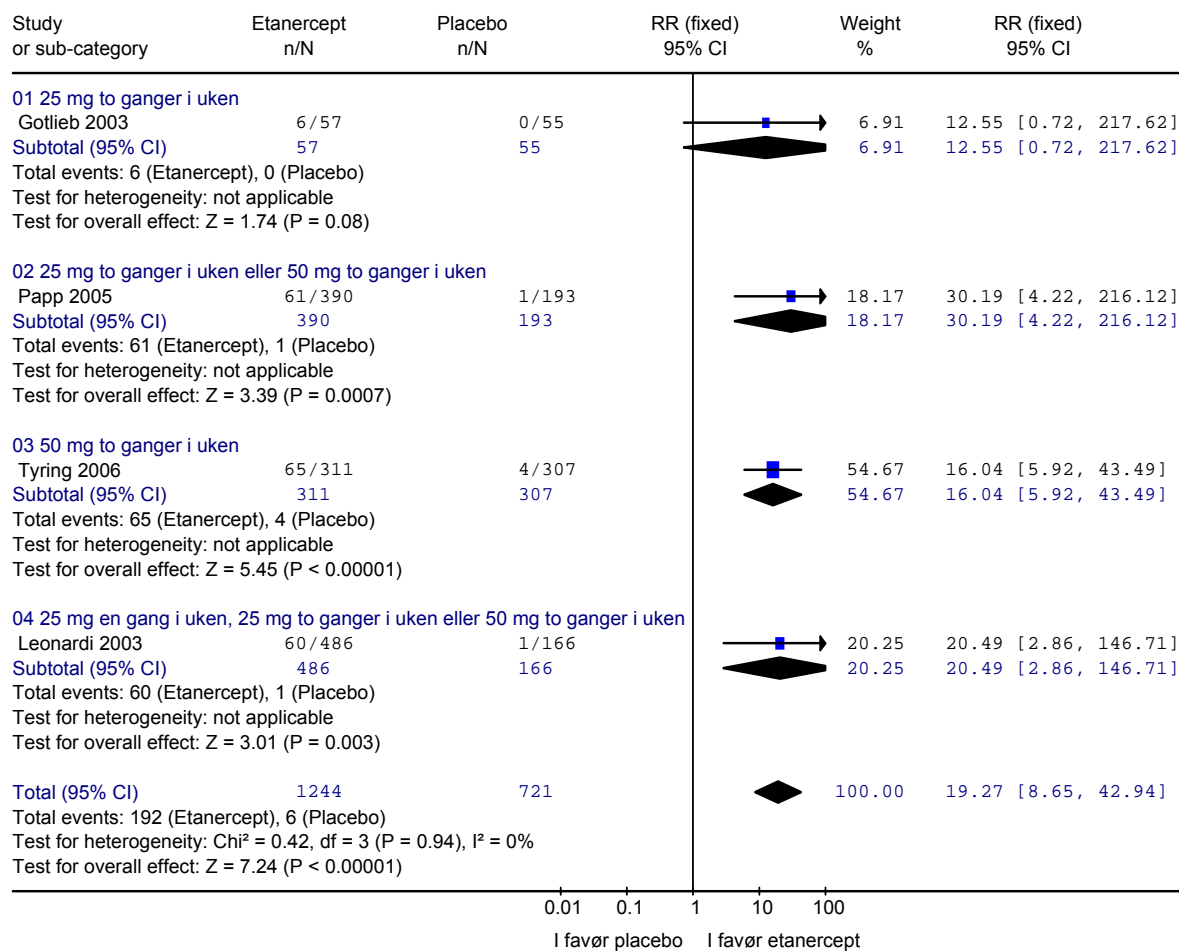
**Figur 10 Effekt av behandling med etanercept målt som PASI 50 ved uke 12**

Review: 353 TNF Hud  
 Comparison: 03 Etanercept versus placebo in psoriasis  
 Outcome: 02 PASI75, 12 uker



**Figur 11 Effekt av behandling med etanercept målt som PASI 75 ved uke 12**

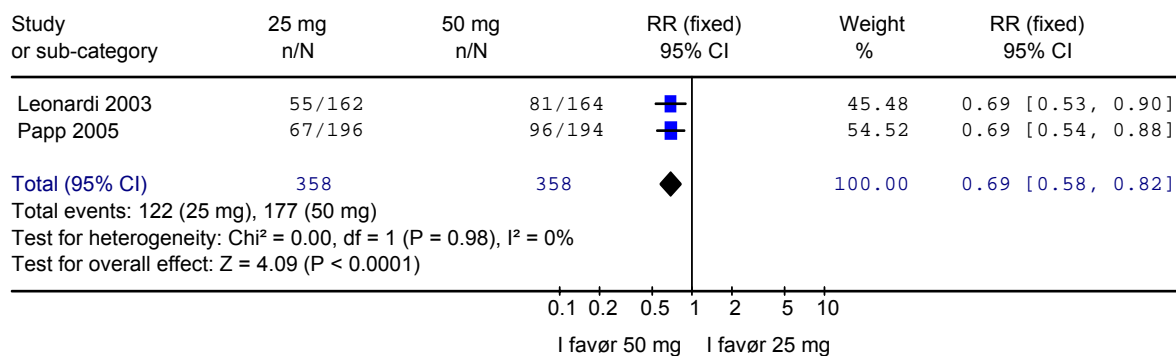
Review: 353 TNF Hud  
 Comparison: 03 Etanercept versus placebo in psoriasis  
 Outcome: 03 PASI90, 12 uker



**Figur 12 Effekt av behandling med etanercept målt som PASI 90 ved uke 12**

Studiene ble utført med ulike doser etanercept, tabell 4. I studien Leonardi et al. (46) og Papp et al. (47) ble etanercept gitt som 25 mg x 2 pr uke eller 50 mg x 2 pr uke. Etter 12 uker varierte PASI 75 mellom 30 og 34 % for 25 mg etanercept x 2 pr uke, og for 50 mg etanercept x 2 pr uke varierte PASI 75 mellom 46 og 49 %. Meta-analyser viste at etanercept gitt som 50 mg x 2 pr uke var signifikant mer effektiv enn etanercept gitt som 25 mg x 2 pr uke for å oppnå PASI 75 ved uke 12, figur 13.

Review: 353 TNF Hud  
 Comparisor07 Etanercept 25 mg twice weekly vs 50 mg twice weekly in psoriasis  
 Outcome: 02 PASI75, 12 uker

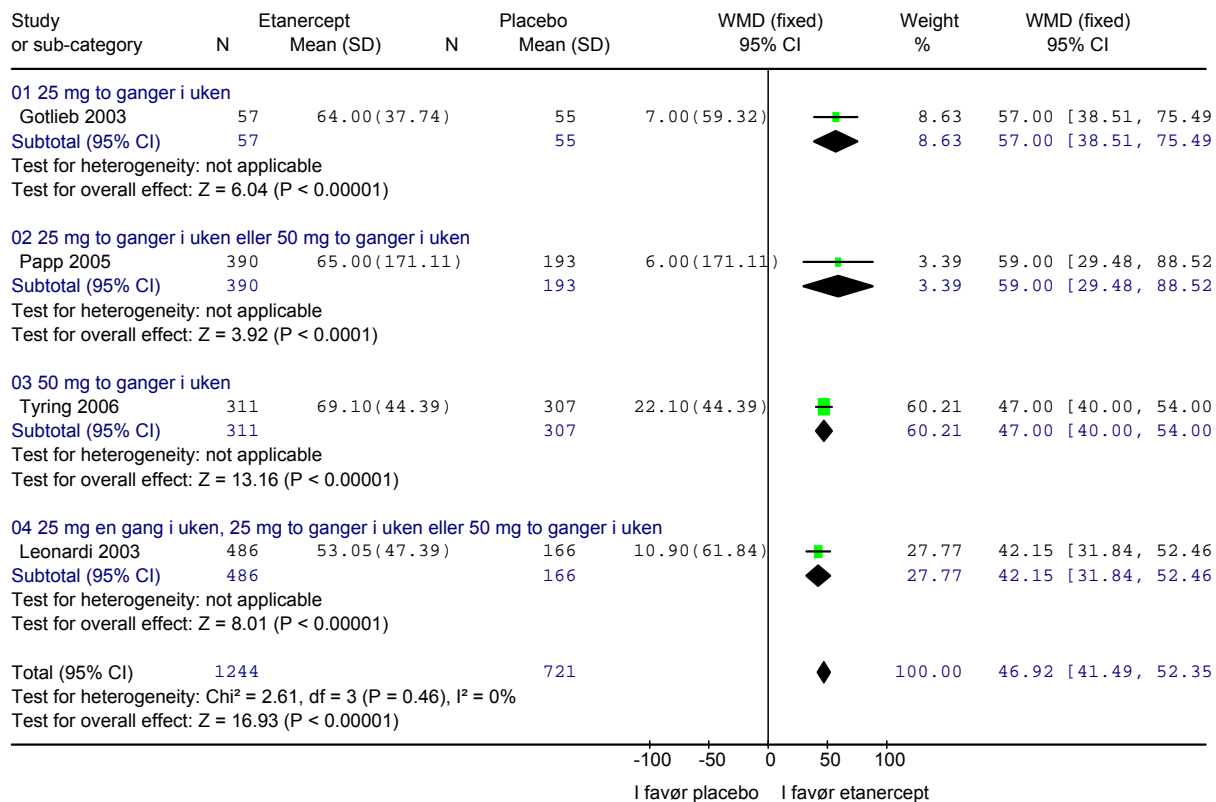


**Figur 13 Effekt av behandling med etanercept gitt som 25 mg to ganger pr uke sammenliknet med 50 mg to ganger pr uke målt ved PASI 75 ved uke 12.**

Leonardi et al. (46) og Papp et al. (47) rapporterte data for PGA of clear or almost clear ved uke 12. PGA varierte mellom 23 og 54 % for studiegruppene og 3 og 5 % for kontrollgruppene.

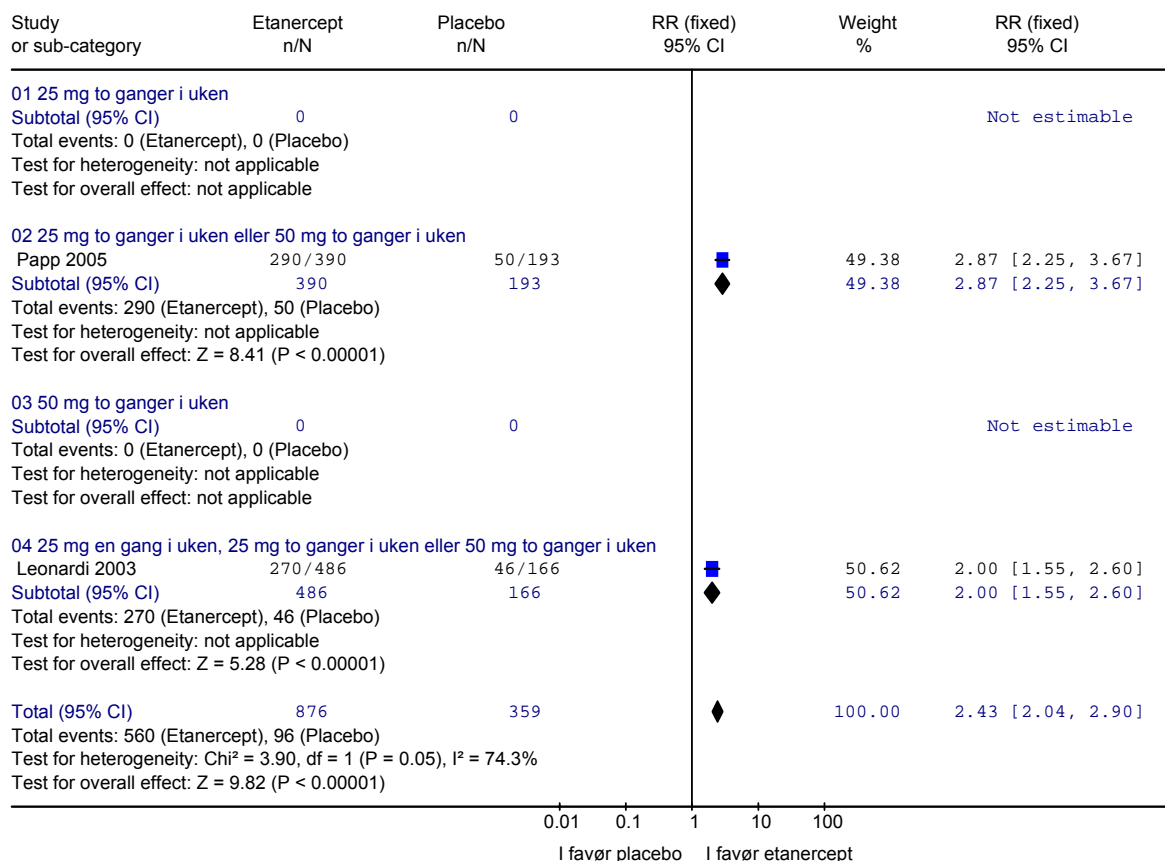
Data for livskvalitet ble rapportert som gjennomsnittlig prosentvis forbedring av DLQI score eller som % deltakere med meningsfylt DLQI ( $\geq 5$  poeng) eller 0. Meta-analysene viser en signifikant bedring av livskvalitet målt ved DLQI for deltakere som fikk etanercept sammenliknet med gruppen som fikk placebo ved uke 12/24, fig 14, 15.

Review: 353 TNF Hud  
 Comparisor03 Etanercept versus placebo in psoriasis  
 Outcome: 04 Gjennomsnittlig prosentvis forbedring fra baseline til 12/24 uker i DLQI



**Figur 14 Livskvalitet oppgitt som forbedring i DLQI fra baselinje til 12/24 uker.**

Review: 353 TNF Hud  
 Comparison: 03 Etanercept versus placebo in psoriasis  
 Outcome: 05 Meningsfull respons på DLQI total skår (>=5 poengs forbedring eller skår på 0)



**Figur 15 Livskvalitet oppgitt som % deltakere med meningsfylt DLQI forbedring.**

## Adalimumab

Vi fant én randomisert kontrollert studie som undersøkte effekt og bivirkninger av behandling av totalt 148 pasienter med moderat til alvorlig psoriasis med adalimumab sammenliknet med placebo, Gordon et al. (49). Studien er oppsummert i tabell 5 og mer detaljert informasjon er vist i evidenstabell, vedlegg 7.

**Tabell 5. Inkluderte randomiserte studier for vurdering av effekt og sikkerhet av adalimumab**

Studie	Deltakere/ Populasjon	Intervensjon	Effekt mål	Oppfølging	Design Kvalitet
Gordon et al. 2006 (49)	N=148 Plaque psoriasis; > 5 % BSA	<b>Studiegruppe:</b> Adalimumab 80 mg uke 0, 40 mg annen hver uke fra uke 1; 80 mg uke 0 og 1, 40 mg pr uke fra uke 2. <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo hver uke fra uke 0. Uke 12; 80 mg adalimumab, deretter 40 mg annenhver uke fra uke 13.	PASI 75, 90 PGA Sikkerhet	12 uker	RCT (uke 1-12) Høy  Åpen studie uke 12-60 Ikke kvalitetsvurdert

### Generell beskrivelse av studien

147 voksne pasienter som hadde hatt plakkpsoriasis i minst ett år (gjennomsnittlig 19 år) og var behandlet med konvensjonell behandling deltok i studien. Minst 5 % av kroppsoverflaten skulle være affisert (gjennomsnittlig BSA ved studiestart var 27 %). Gjennomsnittlig PASI skår ved studiestart var 16. Studien inkluderte pasienter som hadde aktiv psoriasis etter lokalbehandling. Lokalbehandling og lysbehandling ble avsluttet 2 uker før studiestart, systemisk behandling ble avsluttet 1 måned før studiestart og biologisk behandling ble avsluttet 12 uker før studiestart. Pasientene var ikke blitt behandlet med adalimumab eller andre TNF- $\alpha$ -hemmere tidligere.

Studiegruppen mottok 80 mg adalimumab i en eller to uker og deretter 40 mg adalimumab annenhver uke i 60 uker. Kontrollgruppen mottok placebo i 12 uker og deretter adalimumab (80 mg første uke og deretter 40 mg annenhver uke) i 48 uker.

Studien rapporterte data for pasienter som oppnådde PASI 50, 75, 90, PGA (100 % eller nesten 100 % bedring) samt sikkerhetsdata.

Studien var randomisert og randomiseringen var skjult både for deltaker og utprøver. Det er uklart om randomiseringen var skjult for de som vurderte resultatene/deltakerne. Studien ble åpen etter 12 uker. Alle pasientene ble gjort rede for. Studiekvaliteten ble vurdert til å være høy. Studien inneholder resultater etter at randomiseringen ikke lenger var blindet og kontrollgruppen også fikk behandling. Vi har ikke kvalitetsvurdert denne delen av studien.

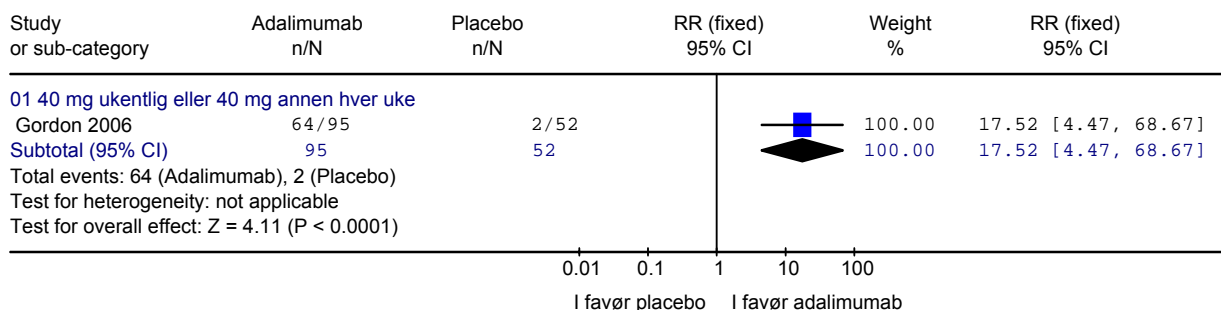
### Effekt av adalimumab

Ved uke 12 oppnådde 53 % av pasientene som fikk adalimumab annenhver uke, 80 % av pasientene som fikk adalimumab hver uke og 4 % av pasientene som fikk placebo 75 % forbedring av PASI score. Uavhengig av dosering viste resultatene at adalimumab er signifikant mer effektiv enn placebo for å oppnå PASI 75 ved uke 12, fig. 16. Adalimumab gitt hver uke er signifikant mer effektivt enn adalimumab gitt annenhver uke målt som PASI 75 ved uke 12, fig. 17.

Review: 353 TNF Hud

Comparison: 02 Adalimumab versus placebo in moderate to severe plaque psoriasis

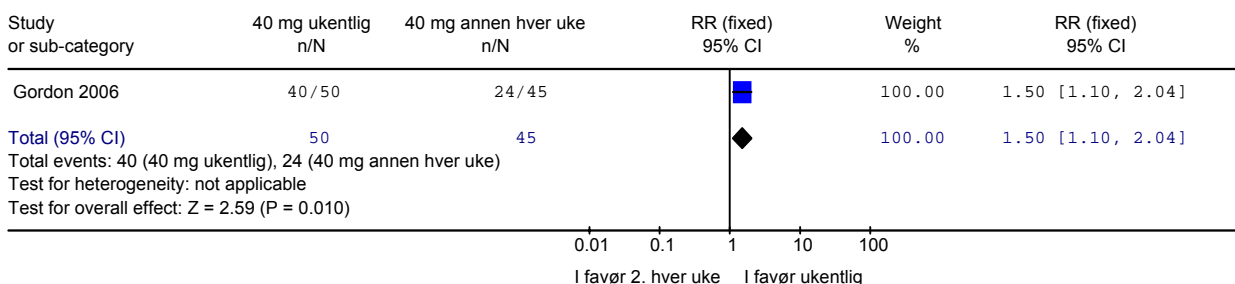
Outcome: 02 PASI75, 12 uker



Figur 16 Effekt av behandling med adalimumab målt som PASI 75 ved uke 12.



Review: 353 TNF Hud  
 Comparison: 06 Adalimumab 40 mg weekly vs 40 mg every other week in moderate to severe plaque psoriasis  
 Outcome: 02 PASI75, 12 uker



**Figur 17 Effekt av behandling med adalimumab gitt hver uke sammenliknet med adalimumab gitt annenhver uke målt ved PASI 75 ved uke 12.**

PGA vurdert som "clear" (100 % bedring) eller "almost clear" (75-99 % forbedring) ved uke 12 ble oppnådd for 49 % av pasientene som fikk adalimumab annenhver uke og 76 % av pasientene som fikk adalimumab hver uke. Ved uke 60 var resultatene hhv. 44 og 52 %. Her var sammenlikning med placebo ikke oppgitt.

## Efalizumab

Vi fant 5 randomiserte kontrollerte studier (8 publikasjoner) som undersøkte effekt og bivirkninger av behandling av totalt 3130 pasienter med moderat til alvorlig psoriasis med efalizumab (50-57). Alle studiene sammenliknet efalizumab med placebo. Studiene er oppsummert i tabell 6 og mer detaljert informasjon er vist i evidensstabeller, vedlegg 7.

**Tabell 6. Inkluderte randomiserte studier for vurdering av effekt og sikkerhet av efalizumab**

Studie	Deltakere	Intervensjon	Effekt mål	Oppfølging	Design Kvalitet
Lebwohl et al. 2003 (52)	N=597 Plaque psoriasis; >10 % BSA PASI > 12	<b>Studiegruppe:</b> Efalizumab 1 mg/kg pr uke; 2 mg/kg pr uke <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo  Uke 13-24; PASI >50: 2 mg/kg pr uke eller annenhver uke	PASI 50, 75, 90 Sikkerhet	12 uker	RCT (uke 1-12) Høy  Åpen studie uke 12-24 Ikke kvalitetsvurdert
Papp et al. 2006 (56)	N=686 Plaque psoriasis; >10 % BSA PASI > 10	<b>Studiegruppe:</b> Efalizumab 1 mg/kg pr uke, startdose 0.7 mg/kg <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo	PASI 50, 75 PGA Sikkerhet	12 uker	RCT  Høy
Leonardi et al. 2005 (53)	N=498 Plaque psoriasis; >10 % BSA PASI >12	<b>Studiegruppe:</b> Efalizumab 1 mg/kg pr uke; 2 mg/kg pr uke <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo; Uke 12: PASI<75, rerandomisert til efalizumab eller placebo	PASI 50, 75, 90 PGA Sikkerhet	24 uker	RCT (uke 1-12) Høy  Åpen studie uke 12-24 Ikke kvalitetsvurdert
Gordon et al. 2003 (51)	N=556 Plaque psoriasis; >10 % BSA PASI > 12	<b>Studiegruppe:</b> Efalizumab 1 mg/kg pr uke, startdose 0.7 mg/kg <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo	PASI 50, 75 DLQI Sikkerhet	12 uker	RCT  Høy

Menter et al. 2005 (54), oppfølging av Gordon et al. (51)	N=516 Plaque psoriasis; >10 % BSA PASI > 12	<b>Studiegruppe:</b> Efalizumab 1 mg/kg pr uke <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo; Efalizumab 1 mg/kg pr uke fra uke 13	PASI 50, 75, 90 PGA DLQI Sikkerhet	24 uker	Åpen studie  Ikke kvalitetsvurdert
Dubertret et al. 2006 (50)	N=793 Plaque psoriasis; >10 % BSA PASI > 12	<b>Studiegruppe:</b> Efalizumab 1 mg/kg pr uke <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo	PASI 50, 75 PGA Sikkerhet	12 uker	RCT  Middels
Ortonne et al. 2005 (55), delstudie av Dubertret et al. (50)	N=793 Plaque psoriasis; >10 % BSA PASI > 12	<b>Studiegruppe:</b> Efalizumab 1 mg/kg pr uke <b>Kontrollgruppe:</b> Placebo	DLQI	12 uker	RCT  Middels
Sterry et al. 2006 (57), oppfølgingsstudie av Dubertret et al. (50)	N=793 Plaque psoriasis; Deltakere med PASI<75; PASI>75 observasjon og rebehandling	<b>Studiegruppe:</b> Efalizumab 1 mg/kg pr uke <b>Kontrollgruppe:</b> Efalizumab 1 mg/kg pr uke	PASI 50, 75 PGA Sikkerhet	24 uker	Åpen studie  Ikke kvalitetsvurdert

### **Generell beskrivelse av studiene**

Studiene inkluderte voksne pasienter med plakkpsoriasis som involverte minst 10 % av kroppsoverflaten. PASI score > 10 eller > 12 var også et inklusjonskriterium. Antall pasienter som ble inkludert i de ulike studiene var fra 498 til 793. Deltakerne i studiene hadde ganske lik sykdomsutbredelse ved studiestart. Gjennomsnittlig BSA ved studiestart var oppgitt i 4 av de 5 hovedstudiene og varierte mellom 27 og 38 %. Gjennomsnittlig PASI skår var fra 19 til 24. Kun en studie (Gordon et al. (51), rapporterte utgangdata for livskvalitet. DLQI score er oppgitt til å være 12 i denne studien. Studiene inkluderte pasienter som var kandidater for systemisk behandling eller som hadde fått slik behandling. En studie krevde at lokalbehandling ble avsluttet 2 uker før studiestart og systemisk behandling ble avsluttet 1 måned før studiestart. De andre studiene spesifiserte ikke dette. Ingen av studiene spesifiserte om inkluderte pasienter som var blitt behandlet med efalizumab tidligere ble ekskludert.

Studiene undersøkte efalizumab gitt som 1 mg/kg eller 2 mg/kg pr uke. Kontrollgruppene mottok placebo, tabell 6. To av studiene (Lebwhol et al. (52) og Leonardi et al. (53)) omfattet en åpen del eller var der kontrollgruppen fikk efalizumab etter uke 12. To studier (Menter et al. (54) og Sterry et al. (57) var åpne oppfølgingsstudier der kontrollgruppen fikk efalizumab, tabell 6.

Studien av Sterry et al. (57) er en oppfølging av Dubertret et al. (50) der deltakere som oppnådde PASI 75 etter 12 ukers behandling ble observert i 24 uker eller til de fikk tilbakefall (tap av minst 50 % av oppnådd PASI score). Ved tilbakefall fikk de videre behandling i 12 uker. Pasienter som ikke oppnådde PASI 75 etter 12 ukers behandling gikk direk-

te over til å få aktiv behandling i inntil 24 uker. Behandlingen var 1 mg/kg efalizumab pr uke.

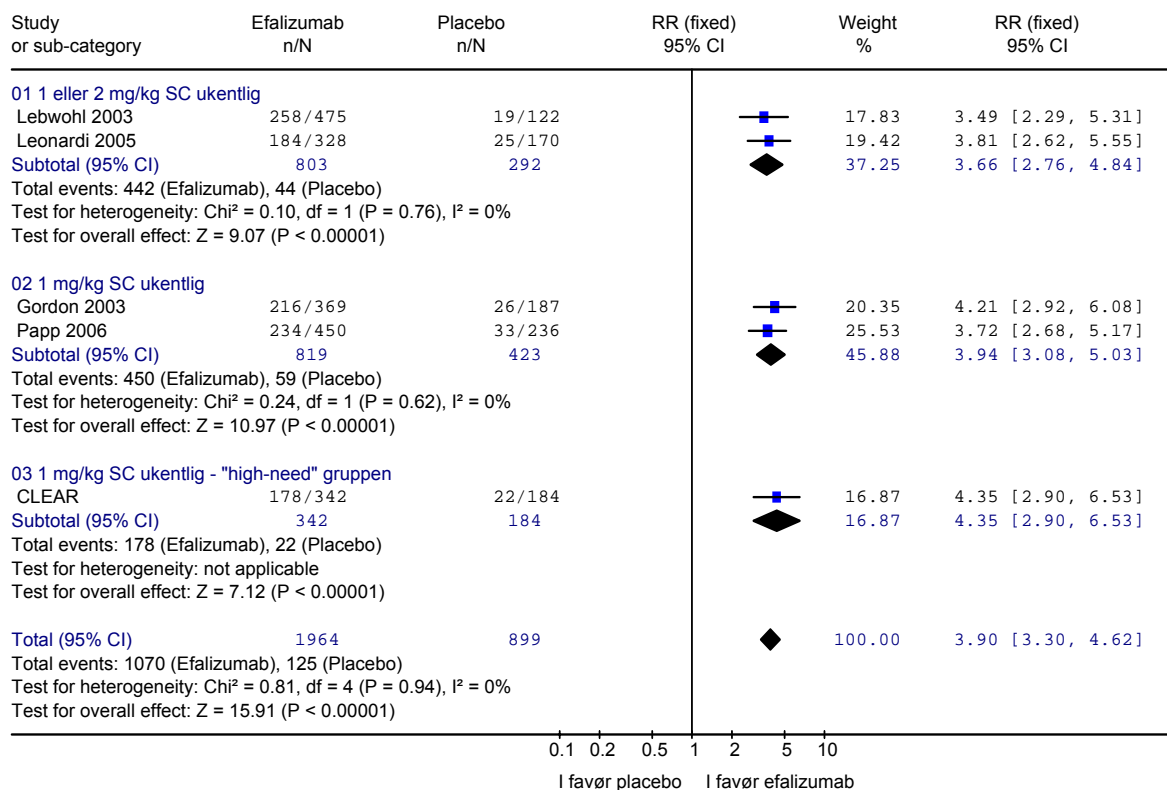
Studiene rapporterte data for pasienter som oppnådde PASI 50, 75, 90, PGA (100 % eller nesten 100 % bedring), livskvalitet målt som DLQI samt sikkerhetsdata.

Studiekvaliteten ble vurdert til å være høy for fire av RCT'ene, tabell 6. Studien av Dubertret et al. (50) og delstudien Ortonne et al (55) ble vurdert til å være av middels kvalitet. Inklusjonskriteriene i denne studien ble endret underveis i studien, men før dataanalysen. Alle RCT'ene var randomiserte og randomiseringen var skjult (blindet) for både deltaker, utprøver og de som vurderte resultatene. Alle deltakere i studiene ble gjort rede for. Sterry et al. (57) er en åpen oppfølgingsstudie av Dubertret et al. (50) og den er ikke kvalitetsvurdert. Studiene av Lebwohl et al. (52) og Leonardi et al. (53) inneholder resultater etter at randomiseringen ikke lenger var blindet og kontrollgruppen også fikk behandling. Vi har ikke kvalitetsvurdert denne delen av studien. Kvaliteten til studier der randomiseringen ikke lenger er skjult er lavere enn for RCTer, og dette gjelder særlig studier der subjektive parametere som sykdomsforbedring og livskvalitet måles.

### ***Effekt av efalizumab***

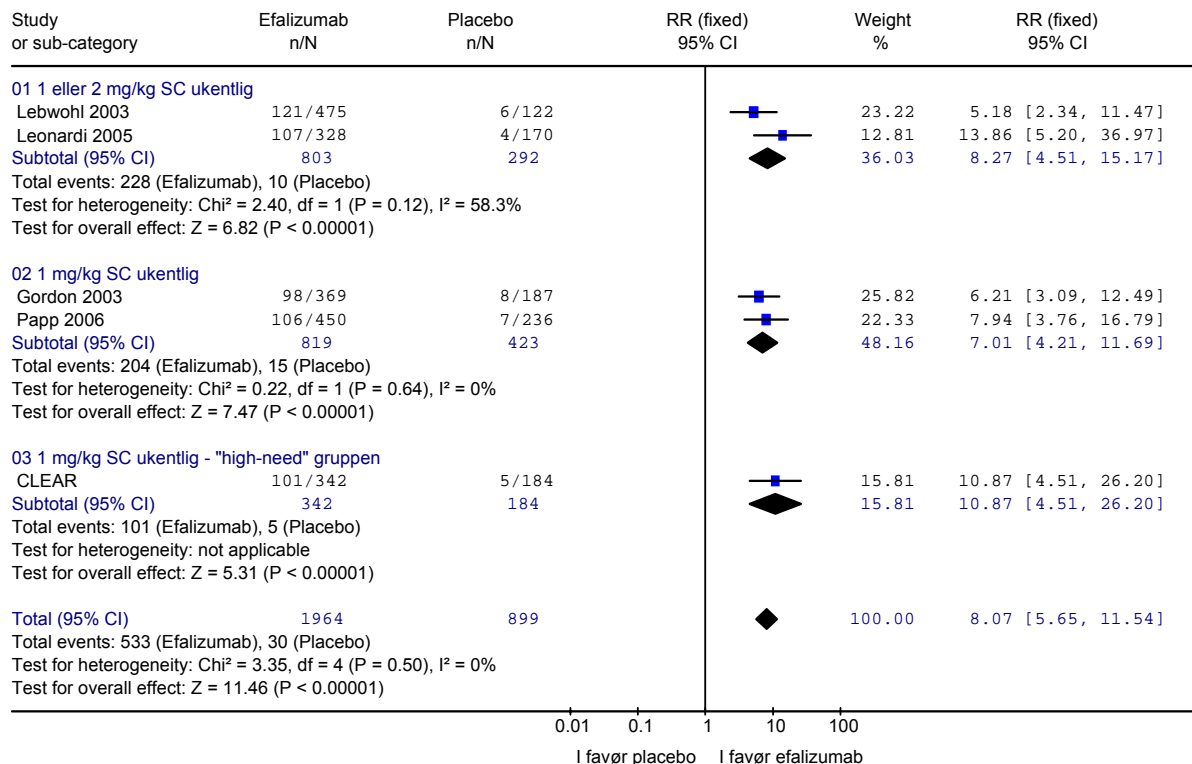
Studiene viser konsistente data for effekt av efalizumab sammenliknet med placebo målt ved PASI score. Vi har analysert dataene uavhengig av dosering. Ved uke 12 oppnådde mellom 51 % og 61 % av deltakerne i studiegruppene og mellom 14 % og 16 % av deltakerne i kontrollgruppene PASI 50 i de ulike studiene. PASI 75 varierte mellom 22 % og 39 % i studiegruppene og mellom 2 % og 5 % i kontrollgruppene. PASI 90 varierte mellom 5 og 20 % i studiegruppene og 1 og 4 % i kontrollgruppene. Meta-analysene viste at efalizumab var signifikant mer effektiv enn placebo for å oppnå PASI 50, 75 og 90 ved uke 12, fig 18, 19, 20.

Review: 353 TNF Hud  
 Comparison: 01 Efalizumab versus placebo in moderate to severe plaque psoriasis  
 Outcome: 01 PASI50, 12 uker



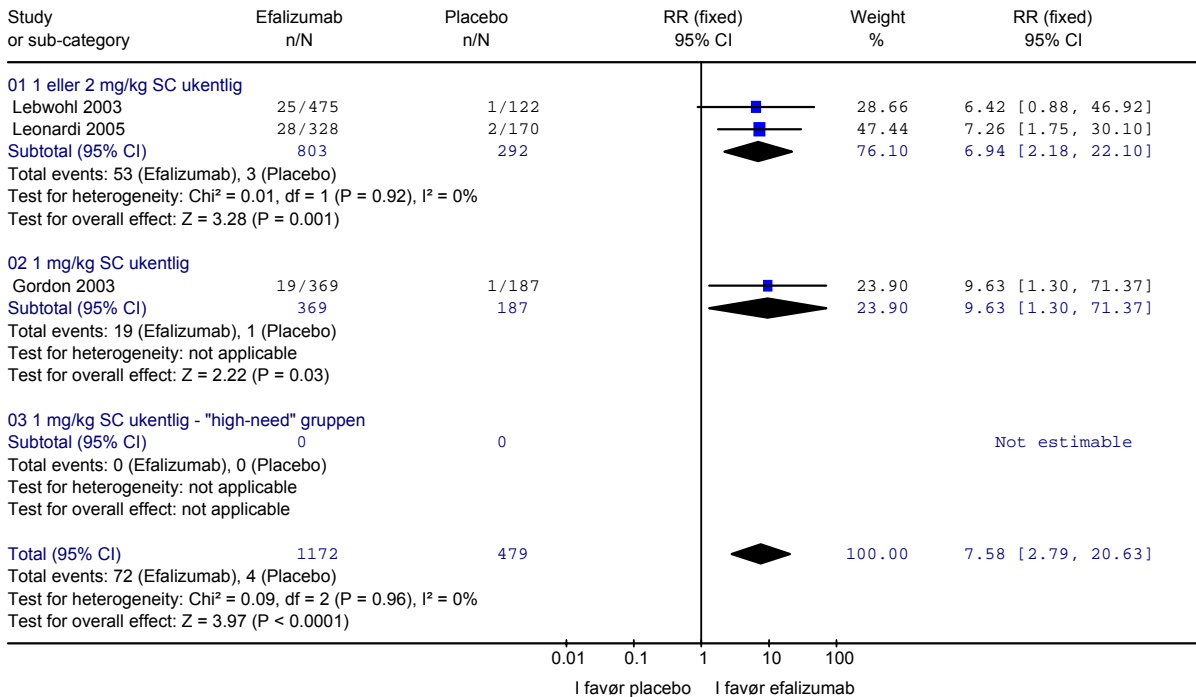
**Figur 18 Effekt av behandling med efalizumab målt som PASI 50 ved uke 12**

Review: 353 TNF Hud  
 Comparison: 01 Efalizumab versus placebo in moderate to severe plaque psoriasis  
 Outcome: 02 PASI75, 12 uker



**Figur 19 Effekt av behandling med efalizumab målt som PASI 75 ved uke 12**

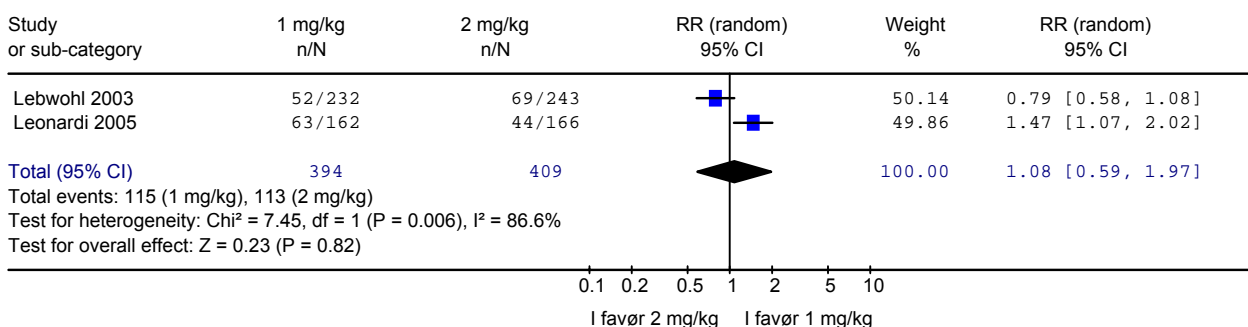
Review: 353 TNF Hud  
 Comparison: 01 Efalizumab versus placebo in moderate to severe plaque psoriasis  
 Outcome: 03 PASI90, 12 uker



**Figur 20 Effekt av behandling med efalizumab målt som PASI 90 ved uke 12**

Studiene ble utført med ulike doser av efalizumab, tabell 6. I studiene av Lebwohl et al. (52) og Leonardi et al. (53) ble efalizumab gitt som 1 mg/kg og 2 mg/kg pr uke. Ved uke 12 var PASI 75 for 1 mg/kg hhv. 22 % og 39 % og for 2 mg/kg 28 % og 27 % i de to studiene. Meta-analyser viser ingen signifikante forskjeller i effekt mellom de to dosene målt ved PASI 75 ved uke 12, fig. 21.

Review: 353 TNF Hud  
 Comparison: 05 Efalizumab 1 mg vs 2 mg/kg in moderate to severe plaque psoriasis  
 Outcome: 02 PASI75, 12 uker

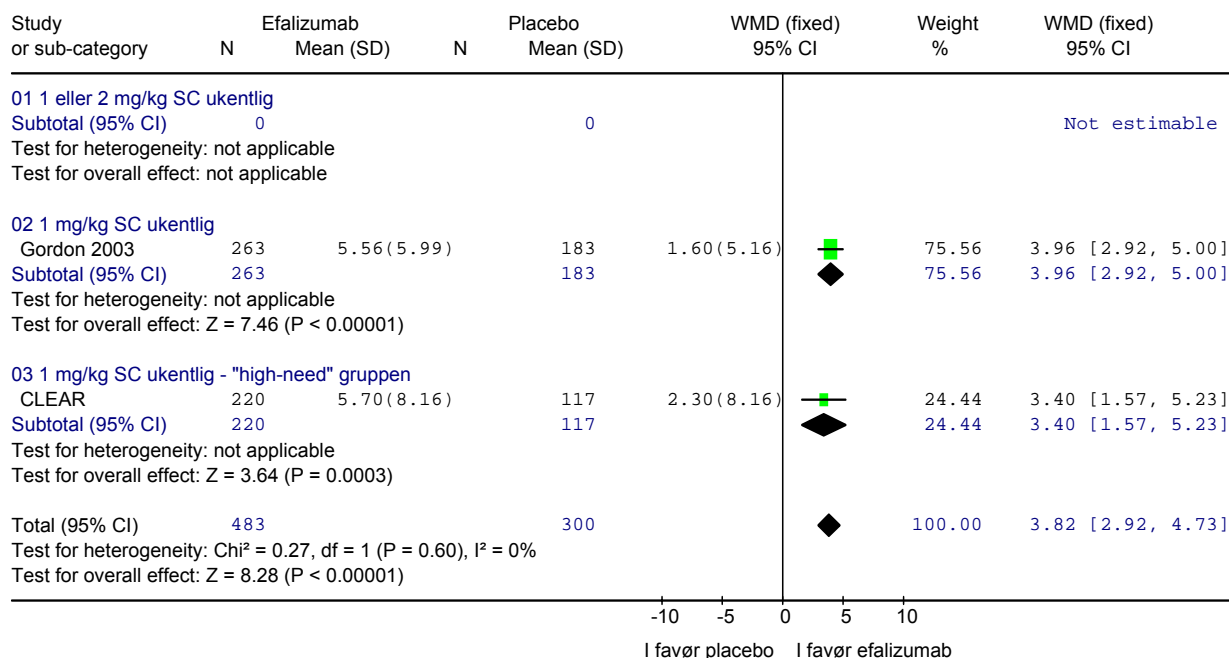


**Figur 21 Effekt av behandling med efalizumab gitt som 1 mg/kg pr uke sammenliknet med 2 mg/kg pr uke målt ved PASI 75 ved uke 12.**

Papp et. al., Leonardi et al. (53) og Dubertret et al. (50) rapporterte data for PGA of minimal or clear ved uke 12. PGA varierte mellom 20 og 32 % i studiegruppene og 3 og 4 % i kontrollgruppene.

Data for livskvalitet ble rapportert som gjennomsnittlig prosentvis forbedring av DLQI score fra baselinje til uke 12 i studiene av Dubertret et al. (50) og Gordon et al. (51). Meta-analysene viser en signifikant bedring av livskvalitet målt ved DLQI for deltakere som fikk efalizumab sammenliknet med gruppen som fikk placebo, fig 22.

Review: 353 TNF Hud  
 Comparisor01 Efalizumab versus placebo in moderate to severe plaque psoriasis  
 Outcome: 04 Gjennomsnittlig forbedring fra baselinje til 12 uker i DLQI



**Figur 22 Livskvalitet oppgitt som forbedring i DLQI fra baselinje til 12 uker.**

## SIKKERHET - PSORIASIS

### Infliximab

Fire randomiserte kontrollerte studier (5 publikasjoner) har undersøkt sikkerhet ved behandling av psoriasis med infliximab, tabell 3 (26;35;37-39). Resultatene er oppsummert i tabell 7 og flere studiedata er gitt i evidenstabeller, vedlegg 7.

Ved uke 24-30 rapporterte studiene minst en bivirkning hos 63-77 % av deltakerne i kontrollgruppen. og hos 56-82 % av deltakerne i studiegruppene. Tabell 7 gir en oversikt over hvor mange % av deltakere som opplevde de oppgitte bivirkningene. De alvorlige bivirkningene omfattet bl.a. kreft og alvorlige infeksjoner der det ikke er oppgitt for seg, tuberkulose og død.

**Tabell 7. Oppsummering over de vanligste bivirkninger**

	<b>Alvorlige bivirkninger %</b>	<b>Alvorlige infeksjoner %</b>	<b>Infusjons reaksjoner %</b>	<b>Infeksjoner i øvre luftveier %</b>	<b>Andre infeksjoner %</b>	<b>Kreft %</b>
<b>10-14 uker</b>						
Placebo	0 - 2.4			14 - 36	18 - 30	
Infliximab 3 mg/kg*	0 - 1			16 - 18	9 - 34	
Infliximab 5 mg/kg*	0 - 2.9			13 - 27	9 - 31	
<b>24-30 uker</b>						
Placebo	0 - 3	0	2	16	40	0
Infliximab 3 mg/kg*	4	0	18			
Infliximab 5 mg/kg*	6 - 8	1	3 - 22	15	42	1
<b>50 uker</b>						
Infliximab 3 mg/kg every 8 weeks	4					
Infliximab 3 mg/kg as needed	3					
Infliximab 5 mg/kg every 8 weeks	3		1**			
Infliximab 3 mg/kg as needed	2					

Data er oppgitt som % av deltakerne som opplevde de ulike hendelsene

\*En studie rapporterte for 5 mg/kg og 10 mg/kg (35)

\*\*Alvorlig infusjonsreaksjon

### **Etanercept**

Vi fant 4 randomiserte kontrollerte studier (6 publikasjoner) som har undersøkt sikkerhet ved behandling av psoriasis med etanercept, tabell 4 (42;43;45-48). Resultatene er oppsummert i tabell 8 og flere studiedata er gitt i evidensstabeller, vedlegg 7.

Tabellen gir en oversikt over hvor mange % av deltakere som opplevde de oppgitte bivirkningene. De alvorlige bivirkningene omfattet bl.a. slag, hjerteinfarkt, pustular psoriasis, alvorlig infeksjon, depresjon og kreft. Flere av de alvorlige bivirkningene ble ikke ansett å ha sammenheng med behandlingen. Et dødsfall ble registrert en måned etter siste behandling i studien av Kreuger et al. (45). Dødsfallet ble ikke sett i sammenheng med behandlingen.

**Tabell 8. Oppsummering over de vanligste bivirkningene**

	<b>Alvorlige bivirkninger %</b>	<b>Alvorlige infeksjoner %</b>	<b>Injeksjonsrea ksjoner %</b>	<b>Infeksjoner i øvre luftveier %</b>	<b>Andre infeksjoner %</b>
<b>12 uker</b>					
Placebo	1	0.3	1 - 7	5 - 13	23
25 mg etanercept x1			11	10	
25 mg etanercept x2			13 -17	9 - 13	
50 mg etanercept x2	2	0	11 - 18	4 - 13	28
<b>24 uker</b>					
Placebo	5		10	16 - 20	
25 mg etanercept x1			14	14	
25 mg etanercept x2	4		5 - 20	14 - 35	
50 mg etanercept x2			4 - 16	12 - 13	
<b>60 uker</b>					
	<b>Dødsfall*</b>	<b>Alvorlige bivirkninger*</b>	<b>Alvorlige infeksjoner*</b>		
Placebo + 50 mg etanercept x1	0/47	2/47	1/47		
25 mg etanercept x1	0/48	7/48	0/48		
25 mg etanercept x2	1/33 <sup>Ψ</sup>	4/33	0/33		
50 mg etanercept x2	0/29	1/29	0/29		

Data er oppgitt som % av deltakerne som opplevde minst en av hendelsene

\* Data er rapportert som antall hendelser/antall deltakere i gruppen (n/N)

<sup>Ψ</sup> Dødsfallet ble ikke ansett å ha sammenheng med behandlingen

### **Adalimumab**

En RCT har undersøkt sikkerhet ved behandling av psoriasis med adalimumab, tabell 5, (49). Studien har en oppfølgingstid på 60 uker og sikkerheten er vurdert ved 12 og 60 uker. Generelt var adalimumab godt tolerert. 9 % avbrøt behandlingen pga. en bivirkning. Den vanligst rapporterte bivirkningen var nasopharyngitis og infeksjoner i øvre luftveier. Disse ble ikke ansett å ha sammenheng med medikamentet som ble gitt.

Ved uke 12 ble det rapportert alvorlige bivirkninger hos 5 av 95 pasienter (5 %) i studiegruppen og ingen i kontrollgruppen. 1 % av disse var alvorlige infeksjoner. Ved uke 60 opplevde 14 av 142 pasienter (10 %) en alvorlig bivirkninger. De alvorlige bivirkningene omfattet bl.a.; uhell (fall), coronary artery disease, cerebrovascular accidents (to tilfeller inkl. ett dødsfall), kreft (gastric adenocarcinoma, breast carcinoma and malignant melanoma), tuberkulose (ett tilfelle), nyrestein og bronchitis. Flere studiedata er vist i evidensstabell, vedlegg 7.



## Efalizumab

Fem randomiserte kontrollerte studier (7 publikasjoner) har undersøkt sikkerhet ved behandling av psoriasis med efalizumab (50-54;56;57), tabell 6. Resultatene er oppsummert i tabell 9 og flere studiedata er gitt i evidenstabeller, vedlegg 7.

Tabellen gir en oversikt over hvor mange % av deltakere som opplevde minst en av de oppgitte bivirkningene. De alvorlige bivirkningene omfattet bl.a. alvorlig infeksjon, ho-depine (migrene) og kreft (en basalcellecarcinom i placebogruppen). To dødsfall ble registrert i placebogruppen.

**Tabell 9. Oppsummering over de vanligste bivirkninger**

	<b>Alvorlige bivirkninger %</b>	<b>Dødsfall %</b>	<b>Infeksjoner %</b>
<b>12 uker</b>			
Placebo	1 - 3	0.8*	12 - 28
1 mg/kg efalizumab	2 - 6	0	12 - 32
2 mg/kg	3		18 - 25
<b>24 uker</b>			
Placebo	0 - 3		10 - 20
1 mg/kg efalizumab	2 - 6		11 - 30
2 mg/kg efalizumab	6		23

\*2 dødsfall i placebogruppen

---

## FRAFALL – PSORIASIS

---

Resultater for frafall av deltakere i studiene er rapportert nedenfor for RCT delen av de ulike studiene. Med frafall menes pasienter som ikke fullførte studien.

### Infliximab

Frafallet i studiene uavhengig av studiegruppe varierte mellom 4 og 69 %. En studie rapporterte 69 % frafall i kontrollgruppen og 20 % frafall i studiegruppen etter 30 uker (Gottlieb et al. (26) etter 30 uker), mens de andre studiene rapporterte mellom 11-14 % frafall totalt. Der det var rapportert var frafallet 12 % i kontrollgruppene og 6-11 % i studiegruppene.

Ikke alle studiene rapporterte på frafall som skyldes bivirkninger, men i de studiene som gjør dette er frafallet rapportert til å være mellom 4-7 % i studiegruppene og mellom 2-6 % i kontrollgruppene.

## Etanercept

To av studiene Leonardi et al. (46) og Papp et al. (47) rapporterte totalt frafall på 4 og 6 %, mens de to andre studiene Gottlieb et al. (43) og Tyring et al. (48) rapporterer frafallet til å være 7 % og 2 % i studiegruppene og 27 % og 5 % i kontrollgruppene.

Bare Gottlieb et al. (43) rapporterte frafall pga bivirkninger (4 % i studiegruppen og 11 % i kontrollgruppen).

## Adalimumab

Gordon et al. (49) rapporterte et frafall på 10 % totalt. De rapporterte 14 % frafall i studiegruppen og 2 % frafall i kontrollgruppen pga bivirkninger.

## Efalizumab

Lebwohl et al. (52), Papp et al. (56) og Leonardi et al. (53) rapporterte totalt frafall på 7 – 11 %. Gordon et al. (51) og Dubertret et al. (50) rapporterte frafall på 7 % og 6 % i studiegruppene og 6 og 7 % i kontrollgruppene.

Fire av studiene rapporterte frafall pga. bivirkninger til å være 4-6 % i studiegruppene og 2-6 % i kontrollgruppene.

---

## EFFEKT OG SIKKERHET – PYODERMA GANGRENOSUM

---

Vi fant én RCT som undersøkte effekt og sikkerhet av behandling av pyoderma gangrenosum med infliximab, Brooklyn et al. (58). Studiedata er vist i evidensstabell, vedlegg 7. Tretti pasienter (20 – 81 år) med pyoderma gangrenosum var inkludert i studien. Studiegruppen (n=13) mottok én infusjon med 5 mg/kg infliximab. Kontrollgruppen fikk placebo. Studien var åpen fra uke 2. Non-respondere fikk behandling med én infusjon 5 mg/kg infliximab. Pasientene ble fulgt i 6 uker.

Ved uke 2 hadde 46 % av deltakerne i studiegruppen og 6 % av deltakerne i kontrollgruppen sykdomsforbedring målt ved clinician and patient's global assessment. Resultatene viste statistisk signifikant effekt av behandlingen. Ved uke 6 hadde 69 % av deltakerne respondert på behandlingen, men 21 % var i komplett remisjon. 31 % av deltakerne oppnådde ingen respons.

To alvorlige bivirkninger ble rapportert. En pasient i studiegruppen opplevde hjertesvikt og arterieflimmer 2 uker etter behandling. En pasient i kontrollgruppen døde pga. meticillin resistent *Staphylococcus aureus* infeksjon. Pasienten var inkludert i den åpne delen av studien og hadde mottatt én infusjon med infliximab.

Studien var randomisert og randomiseringen var skjult. Alle deltakere i studiene ble gjort rede for. Studien ble åpen etter bare 2 uker og én infusjon med infliximab. Kun 30 pasienter deltok i studien. Studien ble vurdert til å være av middels kvalitet.

---

## EFFEKT OG SIKKERHET – BEHÇETS SYKDOM

---

Vi fant én RCT som undersøkte effekt og sikkerhet av behandling av Behçets sykdom med etanercept, Melikoglu et al. (59). Førti mannlige pasienter (18 – 45 år) med Behçets sykdom var inkludert i studien. Alle pasientene hadde positiv patergi (definert som dannelse av papule eller postule 48 timer etter insersjon av en 20 gauge nål i pasientens underarm) og MSU (monosodium urate) tester (definert som et område med erytem (hudrødme) som oppstår etter 48 timer etter subkutan injeksjon av 2.5 mg MSU krystaller i saltvann i underarmen). Pasientene hadde også minst en ulcus eller lesjon typisk for Behçet's sykdom. Studiegruppen (n=20) mottok 25 mg etanercept 2 x pr uke i 4 uker. Kontrollgruppen (n=20) fikk placebo. Pasientene ble fulgt i 3 måneder.

Det ble ikke funnet noen nedgang i patergi eller MSU responser i studiegruppen sammenliknet med kontrollgruppen. Det ble funnet færre orale ulcers, nodular lesions og papupustular lesions i studiegruppen sammenliknet med kontrollgruppen ved uke 1 og 4. Det ble ikke funnet forskjell i genitale ulcers. Disse resultatene var signifikante. Effekt av behandlingen forsvant gjennom poststudieperioden og det var ingen forskjell mellom studiegruppen og kontrollgruppen etter 3 måneder. Det ble ikke rapportert om alvorlige bivirkninger.

Randomiseringen ble foretatt manuelt og behandlingen var ikke skjult for den som gav behandlingen. Studiekvaliteten ble vurdert til å være lav.

---

## EFFEKT OG SIKKERHET – ANDRE HUDSYKDOMMER

---

Vi fant ingen randomiserte kontrollerte studier som undersøkte effekt og sikkerhet av behandling med TNF- $\alpha$ -hemmere eller efalizumab av andre hudsykdommer som ble omfattet i litteratursøket (atopisk eksem og hidradentis suppurativa).

---

# Helseøkonomiske vurderinger

---

## INNLEDNING

---

I det følgende vil vi vurdere kostnadseffektivitet ved bruk av TNF-hemmere for psoriasis. Vi presenterer økonomiske evalueringer av biologisk behandling sammenliknet med andre behandlingsformer. Innledningsvis presenterer vi litt bakgrunnsinformasjon i form av en kort drøfting av psoriasis og livskvalitet samt en innføring i begrepet kostnadseffektivitet og relaterte helseøkonomiske uttrykk.

### Psoriasis, livskvalitet og sykdomskostnader

Utover den rent fysiske lidelsen det innebærer å ha psoriasis, fører sykdommen også gjerne til psykososiale problemer. Stigmatisering, lav selvfølelse og påfølgende sosial tilbaketrekning som rammer både arbeids- og fritidsaktiviteter blir ofte nevnt (60-62). Problemer i kjærlighetsliv og parforhold kan også oppstå som en følge av lidelsen (63;64). Sykdommen kan for øvrig føre til depresjoner, og selvmordstanker er ikke uvanlig hos dem med alvorlig sykdomsgrad (60;63;65). Likevel kan hudsykdommer bli oppfattet av helsepersonell og myndigheter som mindre alvorlige enn andre sykdommer, heter det i en amerikansk artikkel: Den fysiske manifestasjonen av sykdommen er kronisk, men ikke livstruende. Følgelig kan dens psykiske konsekvenser bli undervurdert (63).

Selv om det i noen studier er påvist en sammenheng mellom psoriasis og redusert livskvalitet, er forholdet mellom sykdommens fysiske utslag og livskvalitetsnivå ikke nødvendigvis opplagt (66;67). Livskvalitetsnivå kan dessuten variere hos mennesker med psoriasis på bakgrunn av andre forhold som alder, samlivsforhold og nasjonalitet. Imidlertid kan sykdommen, særlig dersom den er ledsaget av alvorlig artropati (leddsykdom), føre til full uførhet (68). En undersøkelse blant 150 psoriasispasienter gjennomført av britiske hudleger viste at 60 % av de spurte hadde vært borte fra jobb i gjennomsnitt 26 dager på grunn av alvorlig psoriasis (69). Det mangler imidlertid detaljert, offentlig tilgjengelig statistikk om sykefravær og uførhet forårsaket av psoriasis i Norge. Vi har heller ikke funnet noen studier som redegjør for totale samfunnsøkonomiske kostnader forbundet med psoriasis her i landet eller andre nordiske land. Det er derimot gjennomført studier i Tyskland, Australia og USA (70-72), men disse synes å variere svært med hensyn til hvilke kostnader som er inkludert og hvordan de er beregnet.

### Kostnadseffektivt – for hvem?

At et tiltak sies å være "vel anvendte penger" bygger som regel på en oppfatning om at det er kostnadseffektivt. Fordi ressurser er knappe, ikke minst i helsesektoren, må imidlertid tiltaket ses i lys av hva man ellers kunne ha foretatt seg med pengene (73). Økonomisk evaluering – prosessen med å sammenstille og sammenlikne kostnader og gevinster ved alternative tiltak – kan være til hjelp for beslutningstagere i så måte. Beslutningstagers ståsted kan øve innflytelse på i hvilket omfang gevinster og kostnader skal tas med. Ledelsen ved et sykehus behøver for eksempel ikke bekymre seg for mye om deres handlinger for følger for trygdebudsjettet. Ideelt sett bør imidlertid økonomiske evalueringer gjøres ut fra et samfunnsmessig perspektiv, slik at alle konsekvenser, enten de berører pasienten selv, hennes arbeidsevne eller samfunnet for øvrig, tas med i betraktningen. Dette er spesielt viktig med hensyn til hvilke kostnader som tas med. Direkte kostnader omfatter kun de ressurser som går med i selve behandlingsprosessen, mens indirekte kostnader er de ressurser som går tapt *som følge av* at pasienten er syk og gjennomgår behandling, for eksempel produksjonstap på arbeidsplassen.

### Kvalitetsjusterte leveår

Det finnes flere typer økonomisk evalueringer, hvis forskjell ligger i hvordan man velger å måle gevinster. I den mest utbredte formen, kostnad-effekt-analyser, måler man disse i medisinske endepunkter (oppnådd remisjon, overlevelse etter 5 år, antall leveår vunnet, symptomfri tid, endringer på skalaer osv.). I cost-benefit-analyser (det finnes dessverre ikke noe presist uttrykk på norsk<sup>1</sup>) forsøker man å uttrykke gevinsten i kroner og øre, slik at disse eventuelt kan sammenliknes med gevinsten på investeringer på andre områder, også utenfor helsesektoren. I kostnadsminimeringsanalyser forutsetter man at gevinsten ved de sammenliknede tiltak er identisk, og at man derfor kan konsentrere seg om hvilket som er minst ressurskrevende eller "billigst".

I mange tilfeller, ikke minst i forbindelse med kroniske sykdommer, er det ønskelig å kunne måle gevinster både som endringer i helserelatert livskvalitet og overlevelse. Dette oppnår man i cost-utility-analyser (igjen finnes det ikke noen presis norsk betegnelse). De gjenstående leveår som en pasient kan forvente med bakgrunn i en heleintervensjon blir justert i forhold til den livskvalitet pasienten vil oppleve i denne perioden. Pasientens livskvalitet verdsettes ut fra en skala fra 0 (død) til 1 (helt frisk), som i teorien skal gjenspeile hennes preferanse for en helsetilstand. Denne kan utledes direkte (som på en visuell analog skala) eller indirekte ved generiske spørreskjemaer som beskriver pasientens helsetilstand ut fra forhåndsgitte kriterier. Helsetilstanden blir så verdsett (på en skala fra 0 til 1) på bakgrunn av undersøkelser som er ment å gjenspeile allmennhetens oppfatning av den. Dersom et tiltak innebærer 12 leveår i en helsetilstand som verdsettes til 0,75, tilsvarer dette 9 gode år, eller kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Dersom kostnader og gevinster som følge av et helsetiltak vil oppstå i en tidsperiode ut over et år, må disse diskonteres, det vil si gjøres om til størrelser som representerer dagens

---

<sup>1</sup> Begrepet "nytte-kostnadsanalyse" kan dekke både cost-benefit analysis og cost-utility analysis.

verdi av den fremtidige strømmen av gevinster og kostnader. Bakgrunnen for dette er at fremtidige transaksjoner anses å ha relativt mindre verdi i nåtiden, jo lenger ut i fremtiden de oppstår.

### **Inkrementell kostnadseffektivitet (ICER)**

Fordelen med et endepunkt som QALYs er man kan sammenlikne resultater fra tiltak på helt forskjellige områder innenfor – og tildels utenfor – helsetjenesten. I økonomisk teori ser man for seg at dette skal kunne gi opphav til ranking-tabeller, der man først gjennomfører det tiltaket som har lavest kostnad per QALY, deretter tiltaket med nest lavest kostnad per QALY, osv. I praksis må imidlertid beslutninger i helsevesenet tas løpende, og det vil være mange andre forhold som vil spille inn (kapasitet, epidemiologi, politikk). Det er derfor gjerne mer aktuelt å vurdere et tiltak opp mot et annet, eller endre omfanget av tiltaket i forhold til ikke å gjøre det. Siden alternative helsetiltak gjerne innebærer bruk av de samme ressursene, er det *forskjellen* i gevinst og kostnader mellom tiltakene som først og fremst er av interesse (74). Derfor blir resultatene fra en økonomisk evaluering ofte uttrykt i form av såkalt ICER – (incremental cost-effectiveness ratio). Denne er en brøk som forteller hvor mye man må betale per enhet ekstra gevinst som følge av at man velger en framgangsmåte (intervensjon) framfor en annen (komparator). I en cost-utility analyse blir dermed denne kostnaden per vunnet QALY.

$$ICER = \frac{Kostnad_{intervensjon} - Kostnad_{komparator}}{Effekt_{intervensjon} - Effekt_{komparator}}$$

Resultatet kan klassifiseres ut fra ett av fire scenarier:

- i) Lavere kostnad, Høyere gevinst (negativ ICER) for tiltaket (intervensjon) sammenliknet med et alternativt tiltak (komparator)
- ii) Høyere kostnad, Høyere gevinst
- iii) Lavere kostnader, Lavere gevinst
- iv) Høyere kostnad, Lavere gevinst (dominert)

Scenariene i) og iv) innebærer entydige, men motsatte, konklusjoner. Økonomisk sett er scenario i) er svært attraktivt, mens scenario iv) ikke er det. Scenariene ii) og iii) fortjener en nærmere undersøkelse. Scenario iii) er ikke særlig relevant her, siden de fleste nye helseintervensjoner innebærer en høyere kostnad enn de som allerede er satt ut i livet. Det mest utbredte scenariet i økonomiske evalueringer er derfor scenario ii, dvs. at et nytt tiltak ofte gir en helsegevinst, men til en høyere kostnad, sammenliknet med allerede innført tiltak. Spørsmålet blir da om helsegevinsten er verdt de økte kostnadene.

### **Hvor mye skal samfunnet betale for et godt år?**

Fordi helsevesenets ressurser nødvendigvis er begrensede, har flere argumentert for at man trenger en eksplisitt uttrykt terskel for hva samfunnet er villig til å betale for en helseforbedring, målt i form av gode år (QALYs). En tenker seg ikke nødvendigvis en absolutt grenseverdi, men terskelverdi som veiledning til beslutningstagere (75) I England

and Wales, for eksempel, har forskning antydnet at den uoffisielle terskelen ligger på GBP 30 000 (76). I Norge er det lovfestet at helsekostnader skal stå i "rimelig forhold til" forventede helseforbedringer<sup>2</sup>. Hva som er rimelig, er imidlertid ikke tallfestet, noe som påpekes av Kristiansen & Gyrd-Hansen (75), som foreslår terskler på NOK 412 000 eller NOK 425 000. Førstnevnte tall er basert på Verdensbankens anbefalte prinsipp som tar utgangspunkt i bruttonasjonalprodukt per innbygger, mens det andre er beregnet på grunnlag av verdien av et statistisk liv fastsatt i en rapport fra Finansdepartementet.

---

## ØKONOMISKE EVALUERINGER AV TNF-HEMMERE FOR PSORIASIS

---

Søkestrategi samt inklusjons- og eksklusjonskriterier for de økonomiske studiene er gjengitt under seksjonen for litteratursøk tidligere i denne rapporten. Syv studier ble innledningsvis identifisert som økonomiske evalueringer av biologiske preparater mot psoriasis. To av dem (77;78) viste seg å være oversiktsartikler, mens en tredje studie (79) bare forelå i form av et abstrakt. De gjenstående fire var økonomiske evalueringer som tilfredstilte inklusjonskriteriene: Woolacott et al. fra UK (80), Pearce et al. (81), Hankin et al. (82) og Feldman et al. (61) fra USA. Disse tok utgangspunkt i forskjellige metoder for økonomisk evaluering og tidshorisonter for analysene. Disse forhold, samt at studiene har sitt opphav i land med til dels forskjellig klinisk praksis og kostnadsstruktur, begrenser overførbarheten av studiene til norske forhold. Vi har likevel valgt å uttrykke de anslåtte kostnadene fra studiene i norske 2006-kroner i tillegg til tallene gjengitt i lokal valuta, for å kunne illustrere de relative kostnadenes størrelsesorden. Studiekvalitet ble vurdert på bakgrunn av Kunnskapssenterets sjekklister for helseøkonomiske vurderinger, vedlegg 4.

### Woolacott et al. 2006

#### *Om studien*

Woolacott et al. (80) var en rapport som omfattet en systematisk oppsummering av kliniske studier samt en økonomisk evaluering (cost-utility analyse) av efalizumab og etanercept utført av forskere ved University of York i England. Studien vurderte kostnadseffektiviteten av etanercept og efalizumab fra ståstedet til det britiske helsevesenet (NHS). Studiekvaliteten ble vurdert som høy, vedlegg 4.

#### *Intervensjon og komparator*

Studien omfattet en primær og en sekundær analyse. I primæranalysen ble etanercept (som periodevis og kontinuerlig behandling<sup>3</sup>) og efalizumab sammenliknet med såkalt "støttebehandling" (supportive care). Woolacott har ikke gitt noen inngående beskrivelse av støttebehandling, utover at den ikke innbefatter noen form for systemisk behandling. I sekundæranalysen ble også andre systemiske midler inkludert som komparatorer. Disse

---

<sup>2</sup> Pasientrettighetsloven §2.1

<sup>3</sup> Periodevis behandling betyr at man behandler sykdommen til man oppnår remisjon, for så å stoppe. Behandlingen gjenopptas ved fornyet sykdomsaktivitet. Kontinuerlig behandling innebærer at man fortsetter behandlingen uavbrutt ved første oppnådde remisjon.

var cyclosporin, Fumaderm (*fumeric acid*, et preparat som ikke er markedsført i Norge), metotreksat og infliximab. Preparatene ble vurdert som en del av en behandlingssekvens fordi man i studien var opptatt av hvilken rekkefølge det ville være helseøkonomisk fornuftig å bruke dem. Dette fordi behandling av den enkelte psoriasispatient innebærer at man forsøker seg fram med forskjellige behandlingsformer. I studien viser man til at dersom man hadde betraktet intervensjon med etanercept eller efalizumab som gjensidig utelukkende, ville man ikke ha visst hvilket medikament man bør prøve først.

### Metoder og utfall

Kostnadseffektivitetsanalysen ble gjennomført ved at man laget en modell der anslag på kostnader og effekter knyttet til de forskjellige preparatene ble målt over en tidsenhet. Dette gjaldt både responderende og ikke-responderende pasienter. Respons på en gitt behandling ble modellert basert på det som i modellen kalles en forsøksperiode på 10-16 uker. Ved respons gikk pasienten dernest gjennom en gjennomsnittlig behandlingsperiode på 186 uker (med unntak av cyclosporin som innebar 75 ukers behandling). Den totale behandlingstiden for sekvensen av legemidler tilsvarte modellens tidshorisont på 10 år slik at kostnader og effekter forbundet med alle legemidlene i sekvensen over denne perioden ble sammenstilt.

Responsdata fra forsøksperioden ble hentet fra randomiserte kliniske studier (3 med etanercept, 5 med efalizumab og 2 med infliximab), mens gjennomsnittlig behandlingstid i "behandlingsperioden" ble beregnet på grunnlag av frafallsprosent i RCTer samt retningslinjer..

Kostnadene som ble inkludert i analysen var kun av den direkte varianten, det vil si kostnader som hadde betydning for ressursbruken i NHS (National Health Service). Et viktig unntak her er kostnadene som følge av å behandle bivirkninger – disse ble ikke rapportert på grunn av manglende kostnadsdata.

Effektene ble målt i form av kvalitetsjusterte leveår, ekvivalent med leveår i perfekt helsetilstand - (QALY) basert på en regresjonsanalyse av endring i helserelatert livskvalitet som følge av forbedring i PASI-skår. Beregninger ble deretter foretatt for pasientgruppen som helhet samt for gruppen med lavest baseline livskvalitet (målt på DLQI). Resultatene er vist i tabell 10 nedenfor.

**Tabell 10. Beregnet økning i livskvalitet etter PASI-forbedring**

PASI-forbedring	Forbedring i livskvalitet	
	Alle pasienter Pasienter med lavest baseline QoL	(4. kvartil DLQI)
<50	0,05	0,12
≥50 og <75	0,17	0,29
≥75 og <90	0,19	0,38
≥90	0,21	0,41
≥90:	0,21	0,41

Kilde: Woolacott et al. (80), tabell 48



Som det framgår av tabellen har pasienter med lav baseline livskvalitet grovt regnet dobbelt så mye utbytte av en PASI-fobedring, uansett størrelsesorden. Sammenhengen mellom DLQI og PASI ble beregnet på grunnlag av data fra tre kliniske studier med etanercept samt en Walisisk observasjonsdatabase (Health Outcomes Repository Database, HODAR).

### Resultater

Resultatene fra hovedscenariet er gjengitt i tabell 11 nedenfor og omfatter alle pasienter. De viser at det "billigste" alternativet i forhold til støttebehandling er etanercept 25 mg i periodevis behandling Dette gir en ICER som tilsvarende NOK 850 000 (2006-kroner).

**Tabell 11. Hovedscenarior-resultater fra Woolacott et al. Kvalitetsjusterte leveår, kostnader og ICER over 10 år**

Strategi (sammenliknet med støttebehandling)	Vunne QALY	Økte kostnader	ICER i forhold til støttebehandling GBP 2004, NOK 20064	
Etanercept 25 mg	0,116	7 743	66 703	866 000
Efalizumab 1 mg/kg	0,112	9 382	84 018	1 078 000
Etanercept 25 mg (kont.)	0,116	9 665	83 258	1 068 000
Etanercept 50 mg	0,123	14 860	120 855	1 551 000

All etanercept-behandling er periodevis hvis ikke annet er angitt og all efalizumab-behandling er kontinuerlig  
Kilde: Woolacott et al. (80), tabell 49

Ser vi imidlertid på en subgruppe av pasienter, nemlig de med lavest baseline livskvalitet målt på DLQI, finner vi at ICERene er blitt betydelig lavere som følge av høyere livskvalitetsgevinster. Etanercept 25 mg er nå på grensen til det som kan regnes som kostnadseffektivt. Kun direkte helsekostnader er tatt med i denne studien, hvilket innebærer at merkostnadene kunne vært betydelig lavere dersom også redusert produksjonstap som følge av bedret helse hadde blitt regnet inn.

**Tabell 12. Woolacott et al. – Alternativt scenario som kun inkluderer pasienter med lavest baseline livskvalitet målt på DLQI**

Strategi	QALY	Kostnader	ICER ift. støttebehandling GBP 2004, NOK 2006	
Etanercept 25 mg	0,22	7 743	34 834	447 000
Efalizumab 1 mg/kg	0,21	9 382	43 821	562 000
Etanercept 25 mg (kont.)	0,22	9 665	43 479	558 000
Etanercept 50 mg	0,24	14 860	63 103	810 000

All etanercept-behandling er periodevis hvis ikke annet er angitt og all efalizumab-behandling er kontinuerlig  
Kilde: Woolacott et al. (80), tabell 52

<sup>4</sup> Konvertert til norske 2006 kroner via årlig gjennomsnittskurs 2004 fra Norges Bank (12,34) og endring i konsumprisindeksen 2004-2006 fra SSB (4 %). Rundet av til nærmeste 1000.

Dersom samfunnet er villig til å betale GBP 70 000 (NOK 2006: 900 000) for et kvalitetsjustert leveår vil etanercept 25 mg periodevist, være lønnsomt å bruke før støttebehandling. 2)

Alternative scenarier: Dersom man kun vurderer pasienter med lav livskvalitet (4. kvartil DLQI)

Dersom samfunnet er villig til å betale GBP 35 000 (NOK 2006: 450 000) for et kvalitetsjustert leveår vil etanercept 25 mg periodevist være kostnadseffektiv i forhold til støttebehandling. 1) etanercept 25 mg periodevist, 2) støttebehandling. Dersom denne terskelen øker til 520 000 vil det være kostnadseffektivt også med kontinuerlig behandling med etanercept, og efalizumab hvis dette svikter. Det ble også laget et scenario der man vurderte alle pasienter, men forutsatte at ikke-respondere ble innlagt tre uker på sykehus per år. Gitt denne forutsetningen, samt en terskel på GBP 50 000 (NOK 2006: 640 000) ville det være kostnadseffektivt å bruke infliximab etter etanercept og efalizumab, i følge modellen.:

Det er grunnet mangel på statistikk vanskelig å vurdere sannsynligheten for 3-ukers sykehusinnleggelse for ikke-respondere i Norge.

For å oppsummere - studien viser at:

- Biologisk behandling synes i denne studien ikke å være kostnadseffektivt for alle psoriasispatienter.
- Gitt en sammenheng mellom bedring i PASI-skår og økning i generell livskvalitet, vil pasientene med dårlig livskvalitet kunne komme vesentlig bedre ut som følge av biologisk behandling.
- Kostnadene forbundet med ikke-respondere (uansett terapi) vil ha stor betydning for resultatet.
- Kun direkte kostnader er tatt med. Å kalkulere inn besparelser knyttet til reduksjon av indirekte kostnader i tillegg vil kunne bidra til å redusere kostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår. Dokumentasjon på slike besparelser er imidlertid svært begrenset.

## **Pearce et al. 2006**

### ***Om studien***

Pearce et al. (81) var en kostnadseffektivitetsanalyse fra USA som tok for seg blant annet etanercept og infliximab, annen systemisk behandling samt PUVA og nUVB for pasienter med moderat til alvorlig psoriasis. Analysen ble foretatt fra perspektivet til en tredjepartsbetaler (kun helsetjenestekostnader ble inkludert). Resultater ble målt som kostnad per vellykket behandling over en 12-ukers periode (som var studiens tidshorisont), men omfattet også kostnadene forbundet ved behandlingssvikt. Bakgrunnen for dette var at behandlingen for sykdommen er kompleks og at behandlingssvikt forekommer i stor utstrekning. Studiekvaliteten ble vurdert til middels, vedlegg 4.

### ***Intervensjons- og sammenlikningsstrategier***

Følgende behandlingsformer ble sammenliknet:

- efalizumab, 1 mg/kg subkutant hver uke (bruker opp 125-mg per sprøyte)
- etanercept, 50 mg subkutant 2 ganger per uke
- infliximab, totalt tre infusjoner á 5 mg/kg.
- PUVA med 40 mg metokssalen per behandling, 36 behandlinger
- nUVB, 36 behandlinger
- acitretin, 25 mg/dag
- cyclosporin, 5 mg/kg per dag
- metotreksat, 15 mg per uke
- alefacept, 15 mg intramuskulært, 12 injeksjoner

### ***Metoder og utfall***

Effektdata ble hentet fra 13 randomiserte kliniske studier. Der data er hentet fra flere studier, ble resultatet vektet i forhold til antall pasienter i den enkelte studie. To studier ble funnet for efalizumab, og en hver for etanercept og infliximab. Vellykket behandling ble definert som PASI 75-fobedring eller "whole body clearance" ved lysterapi. De direkte kostnadene som ble inkludert var forbundet med legebeseøk, kontakt med sykepleier, laboratoriekostnader og ikke minst legemidler. Kostnader forbundet med bivirkninger ble ikke inkludert. Ingen indirekte kostnader ble regnet med i studien.

### ***Resultater***

Resultater ble presentert i form av totalkostnad per vellykket behandling samt kostnaden for behandlingssvikt per vellykket behandling. For eksempel: Totalkostnaden for efalizumab behandling var 4 299 dollar. Effektdata tilsier at en av fire efalizumab-pasienter oppnår en forbedring på PASI 75 over 12 uker og dermed blir regnet som en vellykket behandling. Kostnadene for å oppnå behandlingssuksess for denne personen blir dermed 17 196 dollar, hvorav 12 897 dollar gikk med til å finansiere behandlingen til de tre som ikke oppnådde suksess.

Resultatene viser at de biologiske legemidlene var forbundet med relativt høye kostnader per vellykket behandling (78 000 til 126 000 kroner) i forhold til andre behandlingsformer. Med unntak av infliximab, medførte de også høye kostnader for behandlingssvikt, målt per vellykket behandling.

**Tabell 13. Pearce et al.: Gjennomsnittskostnad per vellykket behandling samt kostnad for behandlingssvikt per vellykket behandling over 12 uker**

Behandling	Kostnad per pasient, USD 2003	Vektet effekt <sup>5</sup>	Kostnad per vellykket behandling, USD 2003, NOK 2006 <sup>6</sup>		Kostnad for behandlingssvikt per vellykket behandling USD 2003, NOK 2006 <sup>6</sup>	
metotreksat	436	30 %	6 23	4 587	187	1 377
acitretin	1 419	52 %	2 729	20 094	1 310	9 646
cyclosporin	2 464	83 %	2 969	21 861	505	3 718
nUVB	2 658	72 %	3 692	27 185	1 034	7 614
PUVA	3 921	84 %	4 668	34 371	767	5 648
infiximab	8 774	82 %	10 700	78 786	1 926	14 182
etanercept	7 993	49 %	16 312	120 109	8 319	61 254
efalizumab	4 299	25 %	17 196	126 618	12 897	94 963
alefacept	13 393	21 %	63 776	469 595	50 383	370 980

Kilde: Pearce et al. (83) tabell VI

## Hankin et al. 2005

### Om studien

Hankin et al. (82) var en kostnadseffektivitetsstudie fra USA som vurderte effekt og kostnadseffektivitet knyttet til forskjellige behandlinger for moderat til alvorlig psoriasis, sett fra perspektivet til det amerikanske helsevesenet. Tidshorisonten i modellen som ble brukt var 1 år. Studiekvaliteten ble vurdert til middels, vedlegg 4.

### Intervensjon og sammenlikning

Poliklinisk behandling med biologiske legemidler ble sammenliknet med lysterapi samt oral systemisk behandling. De biologiske legemidlene omfattet alefacept, efalizumab, etanercept og infliximab. Lysterapi innebar utrafielott-B (UVB) eller psoralen med ultrafiolett A (PUVA), mens de orale systemiske medikamentene omfattet acitretin, cyclosporin og metotreksat.

### Metoder og utfall

Analysen var basert på effektdata fra 16 randomiserte kliniske studier. Som i Pearce-studien ble resultatet vektet i forhold til antall pasienter i den enkelte studie der data fra flere studier ble brukt. For efalizumab ble det anvendt for efalizumab, og en hver for etanercept og infliximab. Behandlingskostnadene ble beregnet per år, og omfattet kostnader for legemidler, monitorering og behandling. I motsetning til Woolacott og Pearce-

<sup>5</sup> Dersom resultatet er basert på to eller flere kliniske studier er det vektet etter antall pasienter i hver studie

<sup>6</sup> Konvertert til norske 2006 kroner via årlig gjennomsnittskurs 2003 fra Norges Bank (7,08) og endring i konsumprisindeksen 2003-2006 fra SSB (0,04 %). Rundet av til nærmeste 1000.

studiene, ble kostnader forbundet med behandling av bivirkninger inkludert her. Indirekte kostnader ble ikke inkludert.

### Resultater

Nedenfor vises resultater i form av årlige kostnader per forbedring på PASI 50 og PASI 75 (kostnad per år per vellykket behandling). Studien konkluderer med at de biologiske legemidlene ikke nødvendigvis er de mest kostnadseffektive og derfor ikke bør anbefales som førstelinjeterapi.

**Tabell 14. Hankin 2006: Gjennomsnittskostnad per vellykket behandling (PASI-responder)**

Behandling	Totalkostnad per pasient	Gjennomsnittlig PASI-forbedring (%)	Kostnad per PASI-forbedring			
			USD 2004		NOK 2006 <sup>7</sup>	
			PASI 50	PASI 75	PASI 50	PASI 75
metotreksat 7,5 mg/uke	1 783	58,4	1 526	2 290	9 000	14 000
metotreksat 15 mg/uke	2 378	71,6	1 660	2 491	10 000	15 000
PUVA 4/uke (6 uker), 2/uke (2 uker)	3 854	92,9	2 074	3 111	13 000	19 000
PUVA 3/uke (10 uker)	3 854	61,1	3 154	4 731	19 000	29 000
Bredbånd UVB + acitretin 25 mg <sup>8</sup>	4 464	80,7	2 766	4 149	17 000	26 000
Bredbånd UV-B 3/uke (12 uker)	4 724	83,7	2 822	4 233	17 000	26 000
Bredbånd UV-B 3/uke (7 uker)	4 931	80,1	3 078	4 617	19 000	29 000
Bredbånd UV-B	4 682	47	4 981	7 472	31 000	47 000
Smalbånd UV-B 3/uke (6 uker)	4 682	73	3 207	4 811	20 000	30 000
PUVA + acitretin 20 mg <sup>9</sup>	7 440	97,3	3 823	5 735	24 000	36 000
Cyclosporin 3 mg/kg/dag	6 951	52	6 683	10 025	42 000	63 000
Cyclosporin 1,5 mg/kg/dag	4 721	33,4	7 067	10 600	45 000	67 000
Acitretin 50 mg/dag	1 306	60,4	10 811	16 217	68 000	102 000
Infliximab 5 mg/kg (uke 0, 2 og 6)	26 436	82,8	15 964	23 946	100 000	151 000
Etanercept 50 mg 2/uke (12 uker)	21 158	64,2	16 478	24 717	104 000	156 000
Efalizumab 1 mg/kg/uke	17 999	52	17 307	25 960	109 000	154 000
Alefacept 15 mg	27 098	45	30 109	45 163	190 000	285 000

Kilde: Hankin et al. (82) tabell 6

<sup>7</sup> Konvertert til norske 2006 kroner via årlig gjennomsnittskurs 2004 fra Norges Bank (6,07) og endring i konsumprisindeksen 2004-2006 fra SSB (0,04 %). Rundet av til nærmeste 1000.

<sup>8</sup> UV-B: 5 - 7/uker i 12 uker; acitretin: 25 mg/dag i 12 uker<sup>l</sup>

<sup>9</sup> Acitretin: 40 mg/dag i 2 uker, så 20 mg/dag pluss PUVA 3/uke i 8 uker

## *Feldman et al.2003*

### **Om studien**

Feldman et al. (61)} tok for seg kostnadseffektivitet knyttet til biologisk behandling av pasienter med alvorlig psoriasis i USA. Studien ble utført fra perspektivet til den amerikanske helsetjenesten. Som i de to andre amerikanske studiene var denne av kort varighet (ett år) og hadde kostnad per vellykket behandling som endepunkt. Studiekvaliteten ble vurdert til middels, vedlegg 4.

### **Intervensjons- og sammenlikningsstrategier**

Etanercept og infliximab ble sammenliknet med annen systemisk behandling samt lysbehandling (UVB, PUVA).

### **Metoder og utfall**

Kostnadene omfattet legemidler, legebesøk og monitorering/laboratorietjenester. Effektdata ble hentet fra fem randomiserte kliniske studier. Kostnader til behandling av bivirkninger var ikke tatt med. Heller ingen indirekte kostnader ble regnet med.

### **Resultater**

Årlige kostnader per vellykket behandling, definert som respons på PASI 75, er gjengitt i tabellen under. De biologiske legemidlene infliximab og spesielt etanercept har en relativ høy kostnad per behandlingssuksess sammenliknet med alternativene i denne analysen.

**Tabell 15. Feldman et al.: Gjennomsnittskostnad per vellykket behandling**

	<b>Gjennomsnittskostnad per pasient USD 2002</b>	<b>Vektet effekt</b>	<b>Kostnad per vellykket behandling USD 2002, NOK 2006<sup>10</sup></b>	
<b>metotreksat</b>	<b>1 600</b>	<b>30 %</b>	<b>5 400</b>	<b>46 000</b>
<b>acitretin</b>	<b>5 200</b>	<b>30 %</b>	<b>17 300</b>	<b>148 000</b>
<b>cyclosporin</b>	<b>6 500 - 10 000</b>	<b>70 %</b>	<b>14 200</b>	<b>121 000</b>
<b>UVB</b>	<b>3 600</b>	<b>70 %</b>	<b>5 100</b>	<b>43 000</b>
<b>PUVA</b>	<b>4 600</b>	<b>80 %</b>	<b>5 700</b>	<b>49 000</b>
<b>infliximab</b>	<b>18 000</b>	<b>80 %</b>	<b>22 500</b>	<b>192 000</b>
<b>etanercept</b>	<b>16 900 - 33 000</b>	<b>47 %</b>	<b>35 900</b>	<b>306 000</b>
<b>alefacept</b>	<b>16 000 - 20 000</b>	<b>40 %</b>	<b>40 600</b>	<b>346 000</b>

Kilde: Feldman et al (61)

<sup>10</sup> Konvertert til norske 2006 kroner via årlig gjennomsnittskurs 2002 fra Norges Bank (7,97) og endring i konsumprisindeksen 2002-2006 fra SSB (0,07 %). Rundet av til nærmeste 1000

### **Oppsummering av kortidsstudiene**

Alle de tre kortidsstudiene hadde resultater som viste at kostnader per vellykket behandling er høyere for de biologiske preparatene etanercept, efalizumab og infliximab enn for annen systemisk behandling og lysbehandling. Studiene er imidlertid preget av en del begrensninger i design: Primærutfallet i disse studiene er, i motsetning til i Woolacott, uttrykt i gjennomsnittskostnad for vellykket behandling. De sier dermed ikke noe om hvor store *endringer i antallet vellykkede behandlinger* man eventuelt kunne oppnå ved å bruke biologiske legemidler i forhold til annen behandling og den tilhørende endring i kostnader. Som nevnt innledningsvis er livskvalitet en viktig faktor i behandlingen av psoriasis, men denne dimensjonen blir ikke fanget opp i utfallet "vellykket behandling", som ikke kan differensieres mellom pasientgrupper. Videre er studienes varighet antagelig for kort til å få frem forskjeller i kostnadseffektivitet ved kontinuerlig behandling utover 10-14 uker, som er den behandlingsperiode som blir lagt til grunn. I mangel av head-to-head studier, burde resultatene fra de kliniske studiene ha vært justert for placeboeffekten. Dette synes ikke å være tilfelle. Det er også en del variasjoner i baseline-karakteristikker knyttet til de kliniske studiene, som begrenser mulighetene for direkte sammenlikning av resultater.

---

# Diskusjon

---

## DOKUMENTASJONGRUNNLAGET

---

Denne rapporten viser at TNF- $\alpha$ -hemmere og efalizumab er effektive ved behandling av moderat til alvorlig psoriasis. Det foreligger per i dag ikke sammenliknende studier (med RCT design) mellom medikamentene eller med nåværende behandling.

Vi har i denne rapporten begrenset utvalget av litteratur til randomiserte, kontrollerte studier (RCTer) av høy og middels kvalitet for studier som omhandler effekt og sikkerhet av psoriasis. Fordelen med denne tilnærmingen er at kunnskapsgrunnlaget blir bedre beskyttet mot systematiske feilkilder enn hvis for eksempel observasjonsstudier også ble inkludert.

Vi inkluderte 24 studier som oppfylte inklusjonskriteriene på psoriasispatienter, fordelt på de forskjellige legemidlene slik: 4 hovedstudier på infliximab (7 publikasjoner), 4 på etanercept (8 publikasjoner), 1 på adalimumab og 5 på efalizumab (8 publikasjoner). I tillegg ble det inkludert én studie på infliximab ved pyoderma gangrenosum og én på etanercept på Behçets sykdom.

Ingen av de inkluderte studiene om behandling av psoriasis har RCT- design mot placebo lenger enn 12-24 uker. De fleste pasienter som har så alvorlig sykdom at behandling med biologiske legemidler er aktuelt, vil ha behov for behandling i mer enn 3 måneder og for flertallet av pasientene vil behandling gjennom flere år være mer vanlig. Derfor er det utilfredsstillende at kunnskapsgrunnlaget i det vesentlige er begrenset til 3 måneders behandling.

Et annet problem er at studiepopulasjonene ikke er representativt for alle pasienter med moderat til alvorlig psoriasis. Forsøkspersonene utgjøres i hovedsak av voksne personer med plakk-psoriasis uten andre tilleggsykdommer (komorbiditet). Spørsmålet er i hvilken grad funnene i studiene er overførbare til pasienter som faller utenfor denne karakteristikken. Dette er viktig, fordi mange pasienter som er kandidater til behandling med disse medikamentene, har ulike former for komorbiditet. Komorbiditeten kan nettopp være en medvirkende årsak til at de ikke egner seg for tradisjonell systemisk behandling.



Et problem er at hele kunnskapsgrunnlaget bygger på industrifinansierte studier der medikamentet sammenliknes med placebo. Problemstillingene som er belyst i studiene gir ikke svar på aktuelle spørsmål som for eksempel: Hva er mest effektivt, biologiske legemidler eller tradisjonell behandling som metotrexat, ciclosporin og lysbehandling? Hva er effekt av biologiske legemidler gitt i kombinasjon med tradisjonelle legemidler (som for eksempel metotrexat)? Hvilket medikament av hhv infliximab, etanercept, adalimumab eller efalizumab er mest effektivt? Det er et problem at flere spørsmål som er viktige å avklare for pasienter og samfunn ikke er undersøkt i de kliniske studiene.

---

## EFFEKT

---

På verdensbasis har nå ca. 900 000 pasienter fått behandling med infliximab, ca. 400 000 med etanercept, ca. 40 000 med efalizumab og ca. 25 000 med adalimumab på alle godkjente indikasjoner for disse medikamentene.

20-30% av pasientene i studiene som er inkludert i denne rapporten har også diagnosen psoriasis arthritt, et litt høyere tall enn rapportert i litteraturen (17). Denne rapporten inkluderer kun studier som omhandler psoriasis som hovedsykdom.

Resultater fra RCT'ene i denne rapporten, noen av disse med oppfølgingsstudier, viser at medikamentene er effektive i behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Studiene åpnes etter uke 12 med unntak av en studie (39) som er placebokontrollert til uke 26. Det foreligger per i dag ikke sammenliknende studier mellom medikamentene.

Våre meta-analyser bekrefter at medikamentene er signifikant mer effektive enn placebo ved uke 10 (infliximab) og uke 12 (etanercept og efalizumab) for endepunktene PASI 50, PASI 75, PASI 90, PGA der denne er beskrevet, og DLQI.

PASI 75 ved uke 12 er et endepunkt som indikerer en meget god klinisk effekt. Dette endepunktet ble i de inkluderte studier oppnådd hos 70-88% av pasienter behandlet med infliximab 5 mg/kg, 80 % av pasienter behandlet med adalimumab 40 mg hver uke, 46-49% av pasienter behandlet med etanercept 50 mg x og 22-39% av pasienter behandlet med efalizumab 1 mg/kg. Disse tallene kan i utgangspunktet ikke sammenliknes direkte på tvers av studiene og medikamentene.

En må være oppmerksom på følgende forhold:

- Medikamentene er i utgangspunktet tenkt til langtidsbehandling (år) av psoriasis. Meta-analysene er gjort ved uke 10 - 12. Sammenliknende effektdata ved for eksempel 52 uker foreligger imidlertid ikke. Medikamentene bevarer ikke nødvendigvis effekt over tid. For eksempel er det ved uke 52 observert tap av effekt hos noen pasienter behandlet med infliximab (38;39) og adalimumab (49). Av de pasienter som responderer på efalizumab, vil en stor andel pasienter beholde effekt ved kontinuerlig langtidsbehandling (84)
- I studiene har en varierende andel av pasientene effekt av medikamentet, mens noen ikke responderer. En non-responder kan imidlertid ha effekt av et av de andre medikamentene (85). I klinisk praksis er det derfor nyttig å kunne velge mellom flere medika-

menter. Problemet er at en foreløpig ikke kjenner parametere som predikerer respons på et bestemt biologisk medikament. Dette faktum illustrerer også at psoriasis, inkludert den store gruppen kalt plakkpsoriasis, er en heterogen sykdom.

- I tillegg til harde endepunkter som PASI 75 og DLQI vil både psoriasis fenotype, effekt- og sikkerhetsdata ved langtidsbehandling, pasientens preferanse, og helseøkonomiske betraktninger påvirke valg av preparat.
- Datagrunnlaget er ikke tilstrekkelig til å uttale seg om effekten av adalimumab versus de andre medikamentene. Med dosering 40 mg annenhver uke som anbefalt ved psoriasis arthritt når 53 % PASI 75 ved uke 12 (49). Ved dosering 40 mg hver uke oppnår 80 % PASI 75 ved uke 12. En poster (86) viser lignende resultater.

---

## DOSERING

---

Produsenten anbefaler at infliximab blir dosert med 5 mg/kg ved psoriasis. Våre meta-analyser viser signifikant større effekt av infliximab 5 mg/kg enn 3 mg/kg ved uke 10. PASI 75 respons bevares i størst grad ved bruk av infliximab 5 mg/kg gitt som vedlikeholdsbehandling hver 8. uke (38). Både i denne studien og i en annen studie (39) ser en imidlertid noe tap av effekt etter 1 års behandling da 50-60% oppnår PASI 75, mot 80 % ved uke 12.

Vår meta-analyse viser signifikant større effekt av etanercept 50 mg x 2 per uke enn etanercept 25 mg x 2 per uke ved uke 12. En annen studie (ikke-blindet studie) finner samme effekt av dosering 50 mg x 1 per uke som 25 mg x 2 per uke (87). Etanercept blir i preparatomtalen skissert brukt i perioder på 24 uker. En studie i denne rapporten indikerer at man senere kan rebehandle med etanercept uten tap av effekt (42). Imidlertid er det i denne studien kun rebehandlet i en omgang. En randomisert, ikke-blindet studie (n: 2546) konkluderer med at intermitterende behandling med etanercept 50 mg x 2 er godt tolerert, men noe mindre effektiv enn kontinuerlig behandling vurdert ved uke 24 (88). I klinisk praksis vil etter gruppens erfaring de fleste pasienter få etanercept som kontinuerlig langtidsbehandling. Dette også da mange av pasientene har psoriasis arthritt som tilleggsindikasjon.

Etanercept blir hos voksne ikke dosert ut fra kroppsvekt (mg/kg), i motsetning til hos barn der anbefalt dose er 0,4 mg/kg. I RCT'ene som er inkludert i denne rapporten oppgir kun en av studiene (43) baselinedata for vekt. Det er altså usikkert om placebogruppen og etanercept gruppen er balansert med hensyn til vekt i øvrige inkluderte studier. I klinisk praksis vil reell tilført medikamentdose (mg/kg) nødvendigvis måtte variere betydelig fra pasient til pasient.

Våre analyser viser ingen signifikant forskjell ved uke 12 mellom efalizumab dosert 1 mg/kg og 2 mg/kg.

Våre analyser, basert på kun 1 RCT (49), viser at adalimumab 40 mg hver uke er signifikant mer effektiv enn adalimumab 40 mg gitt annenhver uke.

Dette er i samsvar med gruppens kliniske erfaring. Det er ønskelig med flere RCTer der man undersøker ulike doseringsregimer.

---

## KOMBINASJONSBEHANDLING

---

Et aktuelt spørsmål er om kombinasjonsbehandling med TNF- $\alpha$  hemmer og Metotrexat kan gi tilleggseffekt og/eller hindre tap av effekt ved langtidsbehandling.

Ved psoriasis er det ikke publisert RCTer som omhandler kombinasjonsbehandling med TNF- $\alpha$ -hemmere og andre immunosuppressive medikamenter. Metotrexat kan hemme produksjon av antistoffer mot infliximab, noe som er vist ved revmatoid artritt (89) og Crohns sykdom (25). En RCT-studie av Crohns sykdom indikerer at Metotrexat også kan redusere eliminasjonshastigheten til infliximab (90). Hvorvidt kombinasjonsbehandling med Metotrexat kan påvirke farmakokinetikken til infliximab er ikke undersøkt ved psoriasis. Imidlertid er det ingen gode argumenter verken rent immunologisk eller farmakologisk for at dette også ikke er tilfelle ved psoriasis. Infliximab 3 mg/kg i kombinasjon med Metotrexat er standarddosering ved reumatoid artritt og det foreligger erfaring på at dette kan være like god behandling ved psoriasis (M. Dalaker, muntlig kommunikasjon, upubliserte data).

Det er publisert en rekke kasuistikker som omhandler kombinasjonsbehandling med TNF- $\alpha$ -hemmere og et annet systemisk medikament. Eksempelvis har etanercept har blitt kombinert med acitretin (77) og Metotrexat (91) med effekt.

Ut fra et helseøkonomisk perspektiv er det viktig å få gjennomført kontrollerte studier av kombinasjonsbehandling.

---

## ALVORLIG PSORIASIS OG EFFEKTPARAMETRE

---

Alvorlig psoriasis kan medføre nedsatt livskvalitet på linje med kreft, depresjon og alvorlig hjertesvikt (92). Det foreligger ingen konsensusdefinisjon på begrepet alvorlig psoriasis. Et forslag er PASI > 10 eller BSA > 10 samtidig med DLQI > 10. Denne enkle definisjonen ("rule of tens") kan være nyttig særlig ved plakkpsoriasis (93).

Pasienter med psoriasis lokalisert isolert til ansikt og hodebunn, hender, negler eller inverse lokalisasjoner (for eksempel genitalia), kan også ha betydelig nedsatt livskvalitet og dermed kvalifisere til betegnelsen alvorlig psoriasis. Det samme gjelder for uttalt kløende psoriasis. Ved disse formene for psoriasis er PASI skår og BSA ikke egnet til å vurdere alvorlighetsgrad.

Oppnådd PASI 90 etter en angitt behandlingsperiode betyr i praksis et minimalt/ubetydelig psoriasisutslett, som legen skårer til PGA 5 (clear/excellent). Mange pasienter (se avsnitt resultater) oppnår med disse medikamentene PASI 90 allerede ved uke 12, noe som er et godt resultat når utgangspunktet er alvorlig og ofte behandlingsresis-

tent psoriasis. PASI 75 indikerer også en betydelig bedring av psoriasis, slik at de fleste pasienter vil være fornøyd.

I de inkluderte studiene i denne rapporten blir en < 50 % forbedring av baseline-PASI definert som terapivikt. Oppnådd PASI 50 betyr i klinisk praksis imidlertid også en *merkbar* forbedring av psoriasis. Hvis pasienten ikke har hatt effekt av, eller har intoleranse for, andre behandlingsalternativer blir spørsmålet om oppnådd PASI 50 er et akseptabelt resultat, eller om man i denne situasjonen bør skifte til et annet biologisk preparat. Kommende kliniske retningslinjer for bruk av biologiske legemidler vil forhåpentligvis klargjøre disse spørsmål.

---

## SIKKERHET

---

Det er to grunnleggende problemer i forhold til vurdering av sikkerheten på grunnlag av de inkluderte studier: Det ene er at studiene går over korte perioder, opp til maksimum ett år. Det andre er at forsøkspersonene er friske, bortsett fra at de har psoriasis. Innenfor disse rammene synes sikkerheten å være god. Spørsmålet om sikkerhet ved langtidsbehandling, som er aktuelt for mange av disse pasientene, er uavklart, og kan ikke utledes fra de inkluderte studiene. Sikkerhet for pasienter med ulike former for komorbiditet og sikkerhet ved eventuell kombinasjonsbehandling med andre immunosuppressive medikamenter (metotrexat) er heller ikke avklart.

I studiene som inngår i rapporten, var det ingen signifikant høyere risiko for bivirkninger ved bruk av TNF- $\alpha$ -hemmere eller efalizumab enn i kontrollgruppene. Medikamentene ble godt tolerert og det ble rapportert om få alvorlige bivirkninger. Antallet alvorlige bivirkninger ligger så lavt i de forskjellige studiene at det ikke er hensiktsmessig å gjøre meta-analyser på dette. Når det gjelder bivirkninger som alvorlige infeksjoner, tilfeller av tuberkulose og forekomst av kreftsykdom, var det heller ikke rapportert signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene og kontrollgruppene. Dette er sjeldne hendelser og det er ikke forventet å finne signifikante forskjeller i studier med få pasienter.

For å kunne vurdere sikkerhet og toleranse for denne typen legemidler, må man se på resultatene fra større, åpne langtidsstudier og til myndighetenes og legemiddelindustriens registrering av bivirkninger. En slik vurdering går ut over denne gruppens mandat. Men det er likevel i denne forbindelse riktig å minne om den usikkerhet som knytter seg til enkelte virkninger på immunsystemet ved bruk av denne typen medikamenter. En bekymring er rapporterte tilfeller av alvorlige infeksjoner og reaktivering av tuberkulose spesielt ved bruk av antistoffer mot TNF- $\alpha$  (21). Langtidsbivirkninger og faren for utvikling av lymfom er heller ikke avklart.

Resultatene fra oppsummering av de kliniske studiene i denne rapporten viser at TNF-hemmere og efalizumab er signifikant bedre enn placebo med hensyn til å oppnå en PASI75-forbedring samt bedre livskvalitet. På grunn av fravær av head-to-head studier kan man ikke sammenlikne dette direkte med effekten av andre behandlingsformer. De helseøkonomiske kortidsstudiene oppsummert her tyder på at de biologiske preparatene ikke gir større helsegevinst på kort sikt, og i alle fall ikke i forhold til kostnadene. Det er dessverre ikke publisert særlig mange økonomiske evalueringer av TNF-hemmere på psoriasis-feltet. Woolacott et al. var dessuten den eneste studien som ble funnet som tok for seg behandling ut over et år, og som brukte et endepunkt som kunne sammenliknes med andre helsetiltak (kostnad per vunnet QALY). Resultatene tydet imidlertid på at de biologiske legemidlene ikke uten videre er kostnadseffektive i behandlingen av psoriasis pasienter. Studien viser ikke desto mindre at det kan være fornuftig å tilby pasienter med lav livskvalitet og høy PASI respons denne form for behandling ut fra et samfunnsøkonomisk perspektiv. Dette underbygger dagens indikasjonstilling for denne typen medikamenter i Norge hvor det er krav at annen tradisjonell systemisk behandling skal være prøvd før pasienten settes på biologisk behandling.

I sin vurdering av biologisk behandling mot psoriasis tok det svenske senteret for vurdering av helseteknologi SBU (94) kun hensyn til resultatene fra Woolacott, mens de amerikanske studiene ble oversett. Disse studiene kan oppfattes å være av begrenset verdi for de a) er kortvarige, b) tar utgangspunkt i amerikanske kostnader og c) endepunktet "vellykket behandling" ikke kan sammenliknes med resultater fra andre helsetiltak som måler andre utfall. Analysen til Pearce er imidlertid egnet til å illustrere at det er store kostnader forbundet med dem som ikke responderer på behandling, og at identifikasjon av potensielle respondere er viktig i så måte.

Ingen av de helseøkonomiske studiene har redegjort for indirekte kostnader og produktivitetstap. Med bakgrunn i dette ville det være ønskelig at studier som kobler psoriasis, behandlingseffekt og deltagelse i arbeidsliv blir tilgjengelig i fremtiden, og gjerne i Norge.

---

# Konklusjon

---

## HOVEDFUNN

---

26 randomiserte kontrollerte studier har undersøkt effekt og sikkerhet ved bruk av TNF- $\alpha$ -hemmere og efalizumab ved hudsykdommer. Studiene viser at TNF- $\alpha$ -hemmere og efalizumab er effektive sammenliknet med placebo ved behandling av moderat til alvorlig psoriasis etter 10-12 ukers behandling. Medikamentene gir også bedring i livskvalitet (målt som forbedring av DLQI) sammenliknet med placebo.

Vi har ikke funnet dokumentasjon som sammenlikner effekt og sikkerhet av TNF- $\alpha$ -hemmere og efalizumab med nåværende behandling. Det foreligger heller ikke nok dokumentasjon til å trekke konklusjoner om effekt av behandling med TNF- $\alpha$ -hemmere for andre hudsykdommer enn psoriasis.

I de inkluderte studiene ble det ikke rapportert om signifikante forskjeller i bivirkninger i studiegruppene og kontrollgruppene. Studiene er av kort varighet og er dermed ikke egnet til å vurdere langtidseffekter ved behandlingen.

---

## BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

---

- Sammenliknende studier med TNF- $\alpha$ -hemmere eller efalizumab med tradisjonell behandling av psoriasis
- Sammenliknende studier mellom de ulike TNF- $\alpha$ -hemmere og efalizumab
- Sammenliknende studier med og uten tillegg av annet immunsuppressivt medikament (Metotrexat)
- Dokumentasjon vedrørende rasjonale for fast dosering (uavhengig av kroppsvekt) av adalimumab og etanercept
- Studier der andre inflammatoriske hudsykdommer enn psoriasis inngår
- Studier av medikamentenes effekter i et langtidsperspektiv (flere år)

---

## VIDERE OPPFØLGING

---

Denne rapporten skal brukes som grunnlag for utforming av nasjonale retningslinjer i spesialisthelsetjenesten for bruk av TNF- $\alpha$ -hemmere og Efalizumab (Raptiva<sup>®</sup>) ved hudsykdommer.

---

## Referanser

- (1) Bjørndal A (red). Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2006.
- (2) Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361(9364):1197-1204.
- (3) Ameen M. Genetic basis of psoriasis vulgaris and its pharmacogenetic potential. *Pharmacogenomics* 2003; 4(3):297-308.
- (4) Rook A. *Textbokk of dermatology*. 1998.
- (5) Ljung T, Staun M, Grove O, Fausa O, Vatn MH, Hellstrom PM. Pyoderma gangrenosum associated with crohn disease: effect of TNF-alpha blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(9):1108-1110.
- (6) Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* Vol 98(8)(pp 1821-1826), 2003  
Date of Publication: 01 AUG 2003 2003;(8):1821-1826.
- (7) Fitz Patrick TB. *Dermatology in general medicine*. 2007.
- (8) Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, Gul A, Bongrand P, Roux H et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behcet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993; 20(9):1544-1549.
- (9) Langner A, Verjans H, Stapers V. 25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> calcipotriol ointment in psoriasis. *J Dermatol Treat* 1992; 3:177-180.
- (10) Van Der Kerkhof PCM, Werfel T, Haustern U. Tacalcitol ointment in the treatment of psoriasis vulgaris: a multicentre, placebo-controlled, double-blind study on efficacy and safety. *British Journal of Dermatology* 1996; 135:758-765.
- (11) Van Der Kerkhof PCM. Dithranol treatment for psoriasis: after 75 years, still going strong. *European Journal of Dermatology* 1991; 1:79-88.
- (12) Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, Honigsmann H. Narrowband UV-B phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: a paired comparison study. *Arch Dermatol* 1999; 135(5):519-524.



- (13) Timonen P, Friend D, Abeywickrama K, Laburte C, von Graffenried B, Feutren G. Efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriasis: results of dose-finding studies. *Br J Dermatol* 1990; 122 Suppl 36:33-39.
- (14) Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002; 138(5):657-663.
- (15) Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153(3):486-497.
- (16) Shear NH. Fulfilling an unmet need in psoriasis: Do biologicals hold the key to improved tolerability? *Drug Safety* Vol 29(1)(pp 49-66), 2006 2006;(1):49-66.
- (17) Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352(18):1899-1912.
- (18) Borisch LC. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 111 (suppl):460-475.
- (19) Felleskatalogen. <http://www.felleskatalogen.no> . 2007.
- (20) Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(1):e55-e79.
- (21) Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345(15):1098-1104.
- (22) Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50(6):1740-1751.
- (23) Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol* 2003; 139(11):1425-1429.
- (24) Schering-Plough. *Infliximab (Remicade) SPC.* 2005. [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)
- (25) Baert F, Noman M, Vermeire S, van Assche G, D' Haens G, Carbonez A et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(7):601-608.
- (26) 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. *Journal of the American Academy of Dermatology* Vol 51(4)(pp 534-542), 2004 2004;(4):534-542.
- (27) Zeltser R, Valle L, Tanck C, Holyst MM, Ritchlin C, Gaspari AA. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol* 2001; 137(7):893-899.
- (28) Wyeth Pharmaceuticals. Enbrel SPC. 2004. [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)

- (29) Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis  
26. N Engl J Med 2000; 343(22):1586-1593.
- (30) Bejaranao V. *Adalimumab (Humira):biologic therapy for rheumatoid arthritis*. Prescribe 2004; 15(7):48-58 .
- (31) Serono Ltd. *Raptiva 100mg/ml SPC*. 2004. www.legemiddelverket.no
- (32) Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978; 157(4):238-244.
- (33) Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994; 19(3):210-216.
- (34) Mork C, Wahl A, Moum T. The Norwegian version of the dermatology life quality index: a study of validity and reliability in psoriatics. Acta Derm Venereol 2002; 82(5):347-351.
- (35) Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: A randomised trial. Lancet Vol 357(9271)(pp 1842-1847), 2001 Date of Publication: 09 JUN 2001 2001;(9271):1842-1847.
- (36) 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. British Journal of Dermatology Vol 152(5)(pp 954-960), 2005 2005;(5):954-960.
- (37) Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology Vol 48(6)(pp 829-835), 2003 Date of Publication: 01 JUN 2003 2003;(6):829-835.
- (38) 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(1):31-15.
- (39) Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne J-P, Evans R, Guzzo C et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: A phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet Vol 366(9494)(pp 1367-1374), 2005 Date of Publication: 15 OCT 2005 2005;(9494):1367-1374.
- (40) Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne J-P, 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. British Journal of Dermatology Vol 154(6)(pp 1161-1168), 2006 2006;(6):1161-1168.
- (41) 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. Journal of the American Academy of Dermatology Vol 53(5)(pp 887-889), 2005 2005;(5):887-889.
- (42) 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.[erratum appears in J Dermatolog Treat. 2006;17(3):192]. Journal of Dermatological Treatment 2006; 17(1):9-17.

- (43) 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(12):1627-1632.
- (44) Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, Griffiths CEM, Woolley JM, Lalla D et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: Results of a randomized phase III trial. *British Journal of Dermatology* Vol 153(6)(pp 1192-1199), 2005 2005;(6):1192-1199.
- (45) Krueger GG, Elewski B, Papp K, Wang A, Zitnik R, Jahreis A. Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* Vol 54(3 SUPPL 2)(pp S112-S119), 2006 2006;(3 SUPPL. 2):S112-S119.
- (46) Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A et al. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *New England Journal of Medicine* Vol 349(21)(pp 2014-2022), 2003 Date of Publication: 20 NOV 2003 2003;(21):2014-2022.
- (47) 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. *British Journal of Dermatology* 2005; 152(6):1304-1312.
- (48) 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* Vol 367(9504)(pp 29-35), 2006 Date of Publication: 07 JAN 2006 2006;(9504):29-35.
- (49) 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(4):598-606.
- (50) Dubertret L, Sterry W, Bos JD, Chimenti S, Shumack S, Larsen CG et al. 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. *British Journal of Dermatology* Vol 155(1)(pp 170-181), 2006 2006;(1):170-181.
- (51) Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicke PA, Dummer W, Li N et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial.[see comment][erratum appears in JAMA. 2004 Mar 3;291(9):1070]. *JAMA* 2003; 290(23):3073-3080.
- (52) Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, Toth D, Glazer S, Tawfik NH et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 2003; 349(21):2004-2013.
- (53) Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, Menter A, Feldman SR, Caro I et al. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 52(3 Pt 1):425-433.
- (54) 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. *Archives of Dermatology* Vol 141(1)(pp 31-38), 2005 2005;(1):31-38.

- (55) Ortonne J-P, Shear N, Shumack S, Henninger E. 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 Dermatology* Vol 5, 2005 Article Number: 13 Date of Publication: 16 DEC 2005 2005.
- (56) Papp KA, Bressinck R, Fretzin S, Goffe B, Kempers S, Gordon KB et al. Safety of efalizumab in adults with chronic moderate to severe plaque psoriasis: A phase IIIb, randomized, controlled trial. *International Journal of Dermatology* Vol 45(5)(pp 605-614), 2006 2006;(5):605-614.
- (57) Sterry W, Stingl G, Langley RG, Zacharie H, Lahfa M, Giannetti A et al. Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from extended treatment in an international, Phase III, placebo-controlled trial. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4(11):947-956.
- (58) Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, Bowden JJ, Williams JDL, Griffiths CEM et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: A randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* Vol 55(4)(pp 505-509), 2006 2006;(4):505-509.
- (59) Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: A double blind, placebo controlled study. *Journal of Rheumatology* Vol 32(1)(pp 98-105), 2005 2005;(1):98-105.
- (60) Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4:35.
- (61) 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(9):1525-1533.
- (62) Hazard EH, Cherry SB, Lalla D, Woolley JM, Wilfehrt H, Chiou C-F. The clinical and economic burden of psoriasis. *Managed Care Interface* Vol 19(4)(pp 20-26), 2006 2006;(4):20-26.
- (63) Choi J, Koo JY. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2 Suppl):S57-S61.
- (64) Wahl AK, Gjengedal E, Hanestad BR. The bodily suffering of living with severe psoriasis: in-depth interviews with 22 hospitalized patients with psoriasis. *Qual Health Res* 2002; 12(2):250-261.
- (65) Feldman S, Taylor DC, Russell MW. Estimate of direct medical costs associated with the use of conventional systemic agents in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Value in Health* 2004; 7(3):261.
- (66) Feldman SR, Fleischer AB, Reboussin DM, Rapp SR, Bradham DD, Exum ML et al. The economic impact of psoriasis increases with psoriasis severity. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997; 37(4):564-569.
- (67) Heydendael VM, De Borgie CA, Spuls PI, Bossuyt PM, Bos JD, de Rie MA. The burden of psoriasis is not determined by disease severity only. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9(2):131-135.
- (68) Gjersvik PJ. [How much should a psoriatic spot cost?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004; 124(1):14.

- (69) Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* 1995; 132(2):236-244.
- (70) Berger K, Ehlken B, Kugland B, Augustin M. Cost-of-illness in patients with moderate and severe chronic psoriasis vulgaris in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3(7):511-518.
- (71) Jenner N, Campbell J, Plunkett A, Marks R. Cost of psoriasis: a study on the morbidity and financial effects of having psoriasis in Australia. *Australas J Dermatol* 2002; 43(4):255-261.
- (72) Javitz HS, Ward MM, Farber E, Nail L, Vallow SG. The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(6):850-860.
- (73) Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- (74) Dolan P, Olsen J. *Distributing Health Care. Economic and Ethical Issues*. Oxford: Oxford University Press, 2002.
- (75) Kristiansen IS, Gyrð-Hansen D. [Prioritization and health--should maximum-price life years be introduced?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007; 127(1):54-57.
- (76) Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ* 2004; 13(5):437-452.
- (77) Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB, Balkrishnan R, Feldman SR. New treatments for psoriasis: which biologic is best? *J Dermatolog Treat* 2006; 17(2):96-107.
- (78) Miller DW, Feldman SR. Cost-effectiveness of moderate-to-severe psoriasis treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(2):157-167.
- (79) Roberts G, Morris J. *A Cost-effectiveness Analysis of Biologic Therapies for the Treatment of Chronic*. ISPOR Conference Paper . 2006.
- (80) Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Bravo VY et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2006; 10(46):1-252.
- (81) Pearce DJ, Nelson AA, Fleischer Jr AB, Balkrishnan R, Feldman SR. The cost-effectiveness and cost of treatment failures associated with systemic psoriasis therapies. *Journal of Dermatological Treatment* Vol 17(1)(pp 29-37), 2006 2006;(1):29-37.
- (82) Hankin CS, Feldman SR, Szczotka A, Stinger RC, Fish L, Hankin DL. A cost comparison of treatments of moderate to severe psoriasis. *Drug Benefit Trends* Vol 17(5)(pp 200-214), 2005 2005;(5):200-214.
- (83) Pearce DJ, Singh S, Balkrishnan R, Kulkarni A, Fleischer AB, Feldman SR. The negative impact of psoriasis on the workplace. *J Dermatolog Treat* 2006; 17(1):24-28.
- (84) Menter A, Leonardi CL, Sterry W, Bos JD, Papp KA. Long-term management of plaque psoriasis with continuous efalizumab therapy. *Journal of the American*

Academy of Dermatology Vol 54(4 SUPPL )(pp S182-S188), 2006 2006;(4 SUPPL.):S182-S188.

- (85) Pitarch G, Sanchez-Carazo JL, Mahiques L, Perez-Ferriols MA, Fortea JM. Treatment of psoriasis with adalimumab. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32(1):18-22.
- (86) Saurat J. Champion Phase III Trial results. 15th congress of the EADV 2006.
- (87) Elewski B, Leonardi C, Gottlieb AB, Strober BE, Simiens MA, Dunn M et al. Comparison of clinical and pharmacokinetic profiles of etanercept 25 mg twice weekly and 50 mg once weekly in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2007; 156(1):138-142.
- (88) Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006.
- (89) Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12):3782-3789.
- (90) Vermeire S, Noman M, van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts PJ. The effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy to suppress formation of antibodies to infliximab in crohn's disease. *Gut* 2007.
- (91) Cather JC, Menter A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24(1):37-45.
- (92) Feldman SR, Koo JY, Menter A, Bagel J. Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(1):101-107.
- (93) Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005; 152(5):861-867.
- (94) SBU. Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig til svår psoriasis. 07. 2006. Statens beredning för medicinsk utvärdering. SBU Alert.

---

# Vedlegg

---

## VEDLEGG 1. SØKESTRATEGIER VED DATABASESØK

---

### Ovid MEDLINE(R) 17.10.2006

1966 to October Week 1 2006

Begrenset fra 2001-2006

#### # Search History Results Display

1 Tumor Necrosis Factor-alpha/ 62392 DISPLAY

2 Antibodies, Monoclonal/ 132651 DISPLAY

3 Muromonab-CD3/ 1743 DISPLAY

4 exp Receptors, Tumor Necrosis Factor/ 28082 DISPLAY

5 (mhr 24 or (anti adj1 tumo?r adj1 necrosis adj1 factor\$) or anti-interleukin\$ or anti-tnf or avakine or adalimumab or etanercept or enbrel or infliximab or remicade or humira or (monoclonal adj1 antibod\$) or trudexa or tnf receptor\$ or (hybridoma adj1 antibody) or (Tnr adj1 "001") or cachectin or cachetin or (tissue adj1 necrosis adj1 factor) or (tumor adj1 necrosis adj1 serum) or humicade or remicade or efalizumab or raptiva).tw. 145558 DISPLAY

6 or/1-5 264686 DISPLAY

7 Psoriasis/ 18211 DISPLAY

8 Dermatitis, Atopic/ 9893 DISPLAY

9 Pyoderma Gangrenosum/ 767 DISPLAY

10 Behcet Syndrome/ 5213 DISPLAY

11 Hidradenitis Suppurativa/ 228 DISPLAY

12 (psoria\$ or andrews disease or (pustulosis adj1 palmoplantaris) or (palmoplantaris adj1 pustulosis) or pustulosis palmaris et plantaris or willan lepra or (atopic adj1 dermatitis) or (atopic adj1 eczema) or (eczema adj1 endogenous) or coca sulzberger or (atopic adj1 neurodermatitis) or (disseminat\$ adj1 neurodermatitis) or (atopic adj1 constitutional adj1 neurodermatitis) or (constitutionalis adj1 neurodermatitis) or (pyoderma adj1 gangrenosum) or (dermatitis adj1 ulcerosa) or (ulcerative adj1 dermatitis) or behcet\$ or

bechet\$ or (triple-symptom adj1 complex) or (hidradenitis adj1 suppurativa) or (suppurative adj1 hidradenitis)).tw. 34041 DISPLAY  
 13 or/7-12 41494 DISPLAY  
 14 6 and 13 2096 DISPLAY  
 15 randomized controlled trial.pt. 238589 DISPLAY  
 16 Randomized Controlled Trials/ 49082 DISPLAY  
 17 Random Allocation/ 59319 DISPLAY  
 18 Double-Blind Method/ 91964 DISPLAY  
 19 Single-Blind Method/ 10803 DISPLAY  
 20 clinical trial.pt. 463567 DISPLAY  
 21 exp clinical trials/ or intervention studies/ or (intervention\$ adj (stud\$4 or trial\$1)).tw. 207572 DISPLAY  
 22 (clinic\$ adj trial\$1).tw. 107721 DISPLAY  
 23 ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. 88197 DISPLAY  
 24 PLACEBOS/ 26048 DISPLAY  
 25 placebo\$.tw. 102143 DISPLAY  
 26 randomly allocated.tw. 9522 DISPLAY  
 27 (allocated adj2 random).tw. 623 DISPLAY  
 28 or/15-27 704372 DISPLAY  
 29 case report.tw. 119241 DISPLAY  
 30 letter.pt. 581686 DISPLAY  
 31 historical article.pt. 234562 DISPLAY  
 32 review of reported cases.pt. 0 -  
 33 review, multicase.pt. or review.sh. or review.pt. 1271244 DISPLAY  
 34 animal/ 4123168 DISPLAY  
 35 human/ 9830079 DISPLAY  
 36 34 not (34 and 35) 3120838 DISPLAY  
 37 or/29-33,36 5162108 DISPLAY  
 38 28 not 37 560560 DISPLAY  
 39 Meta-analysis/ 7449 DISPLAY  
 40 meta analy\$.tw. 16711 DISPLAY  
 41 metaanaly\$.tw. 621 DISPLAY  
 42 meta analysis.pt. 14472 DISPLAY  
 43 ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw. 55097 DISPLAY  
 44 literature study.tw. 372 DISPLAY  
 45 (critical adj (appraisal or analysis)).tw. 5125 DISPLAY  
 46 exp Review Literature/ 3082 DISPLAY  
 47 cochrane.ab. 7123 DISPLAY  
 48 medline.ab. 19589 DISPLAY  
 49 embase.ab. 5170 DISPLAY  
 50 (psychlit or psyclit).ab. 703 DISPLAY  
 51 (psychinfo or psycinfo).ab. 950 DISPLAY  
 52 (cinahl or cinhal).ab. 1995 DISPLAY  
 53 science citation index.ab. 663 DISPLAY  
 54 bids.ab. 224 DISPLAY  
 55 cancerlit.ab. 371 DISPLAY  
 56 reference list\$.ab. 3147 DISPLAY



57 bibliograph\$.ab. 6023 DISPLAY  
58 hand-search\$.ab. 1473 DISPLAY  
59 relevant journals.ab. 249 DISPLAY  
60 manual search\$.ab. 846 DISPLAY  
61 selection criteria.ab. 8527 DISPLAY  
62 data extraction.ab. 3952 DISPLAY  
63 61 or 62 11860 DISPLAY  
64 review.pt. 1271244 DISPLAY  
65 63 and 64 7572 DISPLAY  
66 or/39-60,65 99838 DISPLAY  
67 comment.pt. 317617 DISPLAY  
68 letter.pt. 581686 DISPLAY  
69 editorial.pt. 199009 DISPLAY  
70 animal/ 4123168 DISPLAY  
71 human/ 9830079 DISPLAY  
72 70 not (70 and 71) 3120838 DISPLAY  
73 or/67-69,72 3915138 DISPLAY  
74 66 not 73 94055 DISPLAY  
75 38 or 74 646498 DISPLAY  
76 14 and 75 241 DISPLAY  
77 limit 76 to yr="2001 - 2006" 190 DISPLAY

#### **EMBASE 17.10.2006**

1980 to 2006 Week 41  
Limited from 2001-2007

#### **# Search History Results Display**

1 Tumor Necrosis Factor Alpha/ 60209 DISPLAY  
2 Tumor Necrosis Factor Alpha Antibody/ 2857 DISPLAY  
3 Tumor Necrosis Factor Receptor/ 4956 DISPLAY  
4 Tumor Necrosis Factor/ 17324 DISPLAY  
5 Adalimumab/ 1494 DISPLAY  
6 Infliximab/ 6567 DISPLAY  
7 Monoclonal Antibody/ 102224 DISPLAY  
8 Etanercept/ 4527 DISPLAY  
9 Efalizumab/ 568 DISPLAY  
10 (mhr 24 or (anti adj1 tumo?r adj1 necrosis adj1 factor\$) or anti-interleukin\$ or anti-tnf  
or avakine or adalimumab or etanercept or enbrel or infliximab or remicade or humira  
or (monoclonal adj1 antibod\$) or trudexa or tnf receptor\$ or (hybridoma adj1 antibody)  
or (Tnr adj1 "001") or cachectin or cachetin or (tissue adj1 necrosis adj1 factor) or (tumor  
adj1 necrosis adj1 serum) or humicade or remicade or efalizumab or raptiva).tw. 124999  
DISPLAY  
11 or/1-10 229892 DISPLAY  
12 Psoriasis/ 16187 DISPLAY  
13 Psoriasis Vulgaris/ 1536 DISPLAY  
14 Pustular Psoriasis/ 540 DISPLAY  
15 Pustulosis Palmoplantaris/ 596 DISPLAY

16 Atopic Dermatitis/ 10672 DISPLAY

17 Pyoderma Gangrenosum/ 1584 DISPLAY

18 Behcet Disease/ 4883 DISPLAY

19 Suppurative Hidradenitis/ 408 DISPLAY

20 (psoria\$ or andrews disease or (pustulosis adj1 palmoplantaris) or (palmoplantaris adj1 pustulosis) or pustulosis palmaris et plantaris or willan lepra or (atopic adj1 dermatitis) or (atopic adj1 eczema) or (eczema adj1 endogenous) or coca sulzberger or (atopic adj1 neurodermatitis) or (disseminat\$ adj1 neurodermatitis) or (atopic adj1 constitutional adj1 neurodermatitis) or (constitutionalis adj1 neurodermatitis) or (pyoderma adj1 gangrenosum) or (dermatitis adj1 ulcerosa) or (ulcerative adj1 dermatitis) or behcet\$ or bechet\$ or (triple-symptom adj1 complex) or (hidradenitis adj1 suppurativa) or (suppurative adj1 hidradenitis)).tw. 30955 DISPLAY

21 or/12-20 39274 DISPLAY

22 11 and 21 3239 DISPLAY

23 randomized controlled trial.pt. o -

24 Randomized Controlled Trials/ 110335 DISPLAY

25 Random Allocation/ 20626 DISPLAY

26 Double-Blind Method/ 61537 DISPLAY

27 Single-Blind Method/ 6140 DISPLAY

28 clinical trial.pt. o -

29 exp clinical trials/ or intervention studies/ or (intervention\$ adj (stud\$4 or trial\$1)).tw. 414548 DISPLAY

30 (clinic\$ adj trial\$1).tw. 93897 DISPLAY

31 ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. 81994 DISPLAY

32 PLACEBOS/ 90992 DISPLAY

33 placebo\$.tw. 94492 DISPLAY

34 randomly allocated.tw. 8659 DISPLAY

35 (allocated adj2 random).tw. 540 DISPLAY

36 or/23-35 561851 DISPLAY

37 case report.tw. 99510 DISPLAY

38 letter.pt. 328526 DISPLAY

39 historical article.pt. o -

40 review of reported cases.pt. o -

41 review, multicase.pt. or review.sh. or review.pt. 766351 DISPLAY

42 animal/ 15846 DISPLAY

43 human/ 5444337 DISPLAY

44 42 not (42 and 43) 12834 DISPLAY

45 or/37-41,44 1200682 DISPLAY

46 36 not 45 453391 DISPLAY

47 Systematic Review/ 12956 DISPLAY

48 meta analysis/ 27478 DISPLAY

49 metaanaly\$.tw. 900 DISPLAY

50 meta analy\$.tw. 14600 DISPLAY

51 ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw. 46534 DISPLAY

52 literature study.tw. 350 DISPLAY

53 (critical adj (appraisal or analysis)).tw. 3905 DISPLAY

54 cochrane.ab. 3277 DISPLAY

55 medline.ab. 15966 DISPLAY  
56 embase.ab. 2796 DISPLAY  
57 (psychlit or psyclit).ab. 386 DISPLAY  
58 (psychinfo or psycinfo).ab. 697 DISPLAY  
59 (cinahl or cinhal).ab. 788 DISPLAY  
60 science citation index.ab. 401 DISPLAY  
61 bids.ab. 174 DISPLAY  
62 cancerlit.ab. 248 DISPLAY  
63 reference list\$.ab. 1532 DISPLAY  
64 bibliograph\$.ab. 4749 DISPLAY  
65 hand-search\$.ab. 843 DISPLAY  
66 relevant journals.ab. 117 DISPLAY  
67 manual search\$.ab. 703 DISPLAY  
68 selection criteria.ab. 3895 DISPLAY  
69 data extraction.ab. 3869 DISPLAY  
70 68 or 69 7675 DISPLAY  
71 review.pt. 682886 DISPLAY  
72 70 and 71 3427 DISPLAY  
73 or/47-67,72 95859 DISPLAY  
74 editorial.pt. 166677 DISPLAY  
75 letter.pt. 328526 DISPLAY  
76 Animal/ 15846 DISPLAY  
77 Nonhuman/ 2790658 DISPLAY  
78 76 or 77 2796121 DISPLAY  
79 Human/ 5444337 DISPLAY  
80 78 not (78 and 79) 2390876 DISPLAY  
81 or/74-75,80 2867697 DISPLAY  
82 73 not 81 90227 DISPLAY  
83 46 or 82 527541 DISPLAY  
84 22 and 83 569 DISPLAY  
85 limit 84 to yr="2001 - 2007" 508 DISPLAY

### **Cochrane Library; Issue 3, 2006**

Utført: 17.10.06

Av: Irene W. Langenge

Begrenset søket til 2001-2006

CDSR: 1

DARE: 1

Central: 101

HTA: 7

Til sammen: 110 stk

#1 ((mhr next 24) or (anti near/1 tumo?r near/1 necrosis near/1 factor\*) or (anti-interleukin\*) or anti-tnf or avakine or adalimumab or etanercept or enbrel or infliximab or remicade or humira or (monoclonal near/1 antibod\*) or trudexa or (tnf next recep-

tor\*) or (hybridoma near/1 antibody) or (Tnr near/1 001) or cachectin or cachetin or (tissue near/1 necrosis near/1 factor) or (tumor near/1 necrosis near/1 serum) or humicade or remicade or efalizumab or raptiva):ti,ab,kw 2576 edit delete

#2 MeSH descriptor Tumor Necrosis Factor-alpha explode all trees 1043 edit delete

#3 MeSH descriptor Antibodies, Monoclonal, this term only 1477 edit delete

#4 MeSH descriptor Muromonab-CD3 explode all trees 193 edit delete

#5 MeSH descriptor Receptors, Tumor Necrosis Factor explode all trees 322 edit delete

#6 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) 3655 edit delete

#7 (psoria\* or (Andrews next disease) or (pustulosis near/1 palmoplantaris) or (palmoplantaris near/1 pustulosis) or (pustulosis next palmaris next et next plantaris) or (willan next lepra) or (atopic near/1 dermatitis) or (atopic near/1 eczema) or (eczema near/1 endogenous) or (coca next Sulzberger) or (atopic near/1 neurodermatitis)):ti,ab,kw 3432 edit delete

#8 (atopic near/1 constitutional near/1 neurodermatitis):ti,ab,kw 0 edit delete

#9 (disseminat\* near/1 neurodermatitis):ti,ab,kw 0 edit delete

#10 (constitutionalis near/1 neurodermatitis):ti,ab,kw 1 edit delete

#11 (pyoderma near/1 gangrenosum):ti,ab,kw 5 edit delete

#12 (dermatitis near/1 ulcerosa):ti,ab,kw 0 edit delete

#13 (ulcerative near/1 dermatitis):ti,ab,kw 0 edit delete

#14 (behcet\* or bechet\*):ti,ab,kw 82 edit delete

#15 (triple-symptom near/1 complex):ti,ab,kw 0 edit delete

#16 (hidradenitis near/1 suppurativa):ti,ab,kw 6 edit delete

#17 (suppurative near/1 hidradenitis):ti,ab,kw 3 edit delete


#18 (#19), from 2001 to 2006 110 edit delete







### PubMed (helseøkonomisk vurdering)

- 1 psoriasis
- 2 etanercept or infliximab or adalimumab
- 3 Enbrel or Remicade or Humira.
- 4 tumour necrosis factor or tumor necrosis factor or TNF\$ or biologic\$
- 5 #2 or #3 or #4
- 6 #1 and #5
- 7 cost effectiveness or cost utility or cost benefit or health economic\$ or economic evaluation or pharmaco-economic\$ or pharmaco-economic\$.
- 8 #6 and #7

### EMBASE (helseøkonomisk vurdering)

1996 to 2007 Week 05

Search History	Results	Display
1	PSORIASIS/dt [Drug Therapy]	4181  <a href="#">DIS-PLAY</a>

2	(etanercept or infliximab or adalimumab).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	9023	 <a href="#">DIS-PLAY</a>
3	(Enbrel or Remicade or Humira).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	2216	 <a href="#">DIS-PLAY</a>
4	(tumour necrosis factor or tumor necrosis factor or TNF\$ or biologic\$).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	259647	 <a href="#">DIS-PLAY</a>
5	2 or 3 or 4	263545	 <a href="#">DIS-PLAY</a>
6	1 and 5	1067	 <a href="#">DIS-PLAY</a>
7	(cost effectiveness or cost utility or cost benefit or health economic\$ or economic evaluation or pharmaco-economic\$ or pharmaco-economic\$).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	66865	 <a href="#">DIS-PLAY</a>
8	6 and 7		

**NHS EED (helseøkonomisk vurdering)**

cost\* OR economic\*

AND psoriasis

AND biologic\* OR TNF OR infliximab OR efalizumab OR etanercept

---

## VEDLEGG 2: SKJEMA FOR VURDERING AV RELEVANS

---

### TNF- $\alpha$ -hemmere og efalizumab ved hudsykdommer

Ref ID: \_\_\_\_\_

Førsteforfatter: \_\_\_\_\_

Tidsskrift: \_\_\_\_\_

Publiseringsår: \_\_\_\_\_

Vurdert av: \_\_\_\_\_

Dato: \_\_\_\_\_

<b>Relevant populasjon?</b>	<b>Ja</b>	<b>Uklart</b>	<b>Nei</b>
Pasienter med psoriasis			
Pasienter med pyoderma gangrenosum			
Pasienter med atopisk eksem (atopic dermatitis)			
Pasienter med Behcet			
Pasienter med Hidradenitis suppurativa			
Annet			
<b>Relevant intervensjon?</b>			
Behandling med TNF- $\alpha$ -hemmere			
Spesifiser:			
Behandling med efalizumab			
Annet, spesifiser:			
<b>Relevant kontrollgruppe?</b>			
Placebo			
Ingen (aktiv) behandling			
Andre TNF-hemmere/efalizumab, spesifiser:			
<b>Relevante endepunkt?</b>			
PASI (Psoriasis Area and Severity Index) score			
PGA (Physician's Global Assessment)			
DLQI (Dermatology Life Quality Index)			
Bivirkninger			
Annet, spesifiser:			
<b>Studiedesign</b>			
Systematisk oversikt			
Randomisert kontrollert studie			
Kontrollert studie			
Annet:			
<b>Språk:</b>			
<b>Konklusjon:</b>			
<b>Artikkelen ekskluderes fra videre vurdering pga.:</b>			
Ikke aktuell populasjon			
Ikke aktuell intervensjon			
Ikke aktuell kontrollgruppe			
Ikke aktuelle endepunkt			
Ikke aktuell studiedesign			
<b>Studien inkluderes til trinn 3</b>			
<b>Studien kan benyttes som bakgrunnsartikkel</b>			
<b>Kommentarer:</b>			

---

### VEDLEGG 3. SKJEMA FOR VURDERING AV KVALITET, EFFEKTSTUDIER

---

#### Kritisk vurdering av randomiserte kontrollerte studier

Begynte forsøksdeltakerne og kontrollgruppen studien med samme prognose?	Ja	Uklart	Nei
Ble deltakere randomisert til enten intervensjon eller kontroll?			
Var randomiseringsmåten skjult for dem som avgjør om pasienter skal komme med i forsøket?			
Ble deltakere analysert som tilhørende den gruppe de ble randomisert til?			
Var gruppene like med tanke på kjente prognostiske kjennetegn?			
Er det sannsynlig at deltakere i intervensjons- og kontrollgruppe beholdt sin likeartede prognose underveis i forsøket?	Ja	Uklart	Nei
Visste pasientene hvilken gruppe de havnet i?			
Visste helsepersonellet hvilken gruppe pasientene tilhørte?			
Visste de som bedømte resultatene hvilken gruppe pasientene tilhørte?			
Var oppfølgingen komplett?			
<b>Samlet kvalitetsvurdering av studien (Intern validitet):</b>			

- Høy kvalitet** Brukes hvis alle eller nesten alle kriteriene fra sjekklisten er oppfylt.<sup>2</sup> Eventuelle svakheter kan ikke endre studiens konklusjon.
- Middels kvalitet** Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt eller kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Det antas likevel at det er liten sjanse for at svakhetene faktisk kunne ha endret studiens konklusjon.
- Lav kvalitet** Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Svakhetene kan innebære at studiens konklusjon er gal.

---

<sup>2</sup> Hva som er «nesten alle», «noen» og «få» kan variere noe fra oppsummering til oppsummering, men skal dokumenteres i rapporten.

---

## VEDLEGG 4. SKJEMA FOR VURDERING AV KVALITET, HELSEØKONOMI

---

### Kritisk vurdering av økonomiske evalueringer<sup>11121314</sup>

### Sjekkliste for kvalitetsvurdering av helseøkonomiske studier<sup>15161718</sup>

Studiekvalitet blir målt som følger:

Høy kvalitet (ingen begrensninger)

Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Middels kvalitet (noen begrensninger)

Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Lav kvalitet (alvorlige begrensninger)

Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan bli endret.

### Woolacott et al. 2006

#### Inklusjonskriterier

P	Er pasientpopulasjonen relevant?	Ja
I	Er intervensjonen relevant?	Ja
K	Er komparator relevant?	Ja
O	Er effektmålet/utfallet relevant i sammenhengen?	Ja
S	Er analysemetoden (CEA, CUA, CMA, CA) relevant for problemstillingen?	Ja

---

<sup>11</sup> "What will NHS EED abstracts tell me?" <http://www.york.ac.uk/inst/crd/nfaq11.htm>

<sup>12</sup> Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic evaluations to the BMJ. *BMJ* 1996; 313: 275-283

<sup>13</sup> Drummond MF, Sculpher MJ. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care*. Oxford University Press

<sup>14</sup> Drummond, Richardson, O'Brien, Levine. Users' guide to the medical literature. *JAMA* 1997; 277: 1552-1557

<sup>15</sup> "What will NHS EED abstracts tell me?" <http://www.york.ac.uk/inst/crd/nfaq11.htm>

<sup>16</sup> Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic evaluations to the BMJ. *BMJ* 1996; 313: 275-283

<sup>17</sup> Drummond MF, Sculpher MJ. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care*. Oxford University Press

<sup>18</sup> Drummond, Richardson, O'Brien, Levine. Users' guide to the medical literature. *JAMA* 1997; 277: 1552-1557



## Beskrivende spørsmål

P	Hvilken pasientpopulasjon omhandler analysen?	Pasienter med moderat til alvorlig psoriasis
I	Hvilken intervensjon omhandler analysen?	Etanercept og efalizumab
K	Hvilken komparator benyttes?	Støttebehandling
O	Hva var effektmålet/utfallet?	Kvalitetsjusterte leveår (QALY)
S	Hva slags type økonomisk evaluering er det? (eks: CEA, CUA)	CUA
B1	Hvilken type analyse ble brukt? (eks: modell, RCT osv.)	Modell
B2	Hvor lang tid analyseres?	10 år
B3	Hva er diskonteringsraten?	1,5 % for gevinster og 6 % for kostnader
B4	Hvilken valuta er benyttet?	Britiske pund (GBP)
B5	Hvilket pris-/valutaår er brukt?	2005

## Validitet (intern og ekstern)

		Ja / Uklart / Nei / Ikke rapportert / Kommentar
Overordnet	Var perspektivet relevant for problemstillingen? (eks. samfunnsmessig perspektiv)	Studien følger kravene til NICE og rapporterte ikke indirekte kostnader, men det hadde vært en fordel å hatt med disse
”	Var komparator relevant?	Uklart. Støttebehandling er ikke definert godt nok.
”	Er analysemetoden (CEA, CUA, CMA, CA) relevant for problemstillingen?	Ja
Effekter	Er alle effekter (positive og negative) identifisert og tatt med?	Ja
”	Er alle effekter målt på en valid måte?	Ja
”	Er alle effekter verdsatt på en valid måte?	Ja
Kostnader	Er alle kostnader identifisert og tatt med?	Gitt studiens perspektiv, ja
”	Er alle kostnader målt på en valid måte?	Ja
”	Er alle kostnader verdsatt på en valid måte?	Ja
Tidsdimensjonen	Er tidsdimensjonen relevant? (både lang nok og den samme for kostnader og effekter)	Ja
”	Er framtidige kostnader og effekter diskontert tilfredsstillende?	Ja
Usikkerhet	Er usikkerheten tilstrekkelig belyst ved sensitivitetsanalyser på viktige variabler som det er usikkerhet rundt?	Ja
Overordnet	Ser det ut til at det er noen konkrete feil i modellen/analysene?	Nei

## Kvalitet på rapporteringen

		JA	UKLART	NEI	IKKE RAPPORTERT
R1	Er det presentert tilfredsstillende informasjon om kostnadene? (kilder, pris, mengde, etc.)	Ja			
R2	Er kostnader og effekter presentert separat?	Ja			
R3	Er det presentert nok detaljer om modellen/metoden? (reproduserbart)	Ja			
R4	Har forfatterne på en tilfredsstillende måte redegjort for usikkerheten rundt de usikre variabelestimatene?	Ja			
R5	Oppgis svaret på problemstillingen som analyseres?	Ja			
R6	Er konklusjonen i samsvar med analysen?	Ja			
R7	Er konklusjonen fulgt av passende advarsler?	Ja			

## Samlet kvalitetsvurdering av studien: Høy

### Pearce et al. 2006

#### Inklusjonskriterier

P	Er pasientpopulasjonen relevant?	Ja
I	Er intervensjonen relevant?	Ja
K	Er komparator relevant?	Ja
O	Er effektmålet/utfallet relevant i sammenhengen?	Ja
S	Er analysemetoden (CEA, CUA, CMA, CA) relevant for problemstillingen?	Ja

#### Beskrivende spørsmål

P	Hvilken pasientpopulasjon omhandler analysen?	Pasienter med moderat til alvorlig psoriasis
I	Hvilken intervensjon omhandler analysen?	Etanercept, infliximab
K	Hvilken komparator benyttes?	Annen systemisk behandling, PUVA, nUVB
O	Hva var effektmålet/utfallet?	Kostnad per vellykket behandling
S	Hva slags type økonomisk evaluering er det? (eks: CEA, CUA)	CEA
B1	Hvilken type analyse ble brukt? (eks: modell, RCT osv.)	RCT
B2	Hvor lang tid analyseres?	12 uker
B3	Hva er diskonteringsraten?	Ikke aktuelt (kortidsstudie)
B4	Hvilken valuta er benyttet?	Amerikanske dollar (USD)

## Validitet (intern og ekstern)

		Ja / Uklart / Nei / Ikke rapportert / Kommentar
Overordnet	Var perspektivet relevant for problemstillingen? (eks. samfunnsmessig perspektiv)	Ja. Studiens tishorisont er for kort til at det ville være hensiktsmessig å ta med indirekte kostnader.
”	Var komparator relevant?	Ja
”	Er analysemetoden (CEA, CUA, CMA, CA) relevant for problemstillingen?	Ja
Effekter	Er alle effekter (positive og negative) identifisert og tatt med?	Ja
”	Er alle effekter målt på en valid måte?	Uklart – ikke justert for placeboeffekt
”	Er alle effekter verdsatt på en valid måte?	Ja, med unntak av bivirkninger
Kostnader	Er alle kostnader identifisert og tatt med?	Gitt studiens perspektiv, ja
”	Er alle kostnader målt på en valid måte?	Ja
”	Er alle kostnader verdsatt på en valid måte?	Ja
Tidsdimensjonen	Er tidsdimensjonen relevant? (både lang nok og den samme for kostnader og effekter)	Uklart – preparatene kan ha effekt utover 12 uker
”	Er framtidige kostnader og effekter diskontert tilfredsstillende?	Ikke relevant
Usikkerhet	Er usikkerheten tilstrekkelig belyst ved sensitivitetsanalyser på viktige variabler som det er usikkerhet rundt?	Uklart – ikke tilstrekkelig gjort rede for sensitivitetsanalyse
Overordnet	Ser det ut til at det er noen konkrete feil i modellen/analysene?	Nei

## Kvalitet på rapporteringen

		JA	UKLART	NEI	IKKE RAPPORTERT
R1	Er det presentert tilfredsstillende informasjon om kostnadene? (kilder, pris, mengde, etc.)	Ja			
R2	Er kostnader og effekter presentert separat?	Ja			
R3	Er det presentert nok detaljer om modellen/metoden? (reproduserbart)	Ja			
R4	Har forfatterne på en tilfredsstillende måte redegjort for usikkerheten rundt de usikre variabelestimatene?	Ja			
R5	Oppgis svaret på problemstillingen som analyseres?	Ja			

R6	Er konklusjonen i samsvar med analysen?	Ja
R7	Er konklusjonen fulgt av passende advarsler?	Ja

### Samlet kvalitetsvurdering av studien: Middels

#### Hamkin et al. 2005

##### Inklusjonskriterier

P	Er pasientpopulasjonen relevant?	Ja
I	Er intervensjonen relevant?	Ja
K	Er komparator relevant?	Ja
O	Er effektmålet/utfallet relevant i sammenhengen?	Ja
S	Er analysemetoden (CEA, CUA, CMA, CA) relevant for problemstillingen?	Ja

##### Beskrivende spørsmål

P	Hvilken pasientpopulasjon omhandler analysen?	Pasienter med moderat til alvorlig psoriasis
I	Hvilken intervensjon omhandler analysen?	Etanercept, infliximab, efalizumab
K	Hvilken komparator benyttes?	Annen systemisk behandling, PUVA, nUVB
O	Hva var effektmålet/utfallet?	Kostnad per vellykket behandling (PASI75 og PASI50)
S	Hva slags type økonomisk evaluering er det? (eks: CEA, CUA)	CEA
B1	Hvilken type analyse ble brukt? (eks: modell, RCT osv.)	modell
B2	Hvor lang tid analyseres?	1 år
B3	Hva er diskonteringsraten?	Ikke aktuelt (kortidsstudie)
B4	Hvilken valuta er benyttet?	Amerikanske dollar (USD)
B5	Hvilket pris-/valutaår er brukt?	2004

##### Validitet (intern og ekstern)

		Ja / Uklart / Nei / Ikke rapportert / Kommentar
Overordnet	Var perspektivet relevant for problemstillingen? (eks. samfunnsmessig perspektiv)	Ja. Studiens tishorisont er for kort til at det ville være hensiktsmessig å ta med indirekte kostnader.
”	Var komparator relevant?	Ja
”	Er analysemetoden (CEA, CUA, CMA, CA) relevant for problemstillingen?	Ja
Effekter	Er alle effekter (positive og negative) identifisert og tatt med?	Ja
”	Er alle effekter målt på en valid måte?	Uklart – ikke justert for placeboeffekt

”	Er alle effekter verdsatt på en valid måte?	Ja, med unntak av bivirkninger
Kostnader	Er alle kostnader identifisert og tatt med?	Gitt studiens perspektiv, ja
”	Er alle kostnader målt på en valid måte?	Ja
”	Er alle kostnader verdsatt på en valid måte?	Ja
Tids-dimensjonen	Er tidsdimensjonen relevant? (både lang nok og den samme for kostnader og effekter)	Uklart – preparatene kan ha effekt utover 12 uker
”	Er framtidige kostnader og effekter diskontert tilfredsstillende?	Ikke relevant
Usikkerhet	Er usikkerheten tilstrekkelig belyst ved sensitivitetsanalyser på viktige variabler som det er usikkerhet rundt?	Uklart – begrensninger i studien er diskutert, men ingen sensitivitetsanalyse var rapportert
Overordnet	Ser det ut til at det er noen konkrete feil i modellen/analysene?	Nei

#### Kvalitet på rapporteringen

		JA	UKLART	NEI	IKKE RAPPORTERT
R1	Er det presentert tilfredsstillende informasjon om kostnadene? (kilder, pris, mengde, etc.)	Ja			
R2	Er kostnader og effekter presentert separat?	Ja			
R3	Er det presentert nok detaljer om modellen/metoden? (reproduserbart)	Ja			
R4	Har forfatterne på en tilfredsstillende måte redegjort for usikkerheten rundt de usikre variabilestimatene?	Uklart			
R5	Oppgis svaret på problemstillingen som analyseres?	Ja			
R6	Er konklusjonen i samsvar med analysen?	Ja			
R7	Er konklusjonen fulgt av passende advarsler?	Ja			

#### Samlet kvalitetsvurdering av studien: Middels

#### Feldman et al. 2003

#### Inklusjonskriterier

P	Er pasientpopulasjonen relevant?	Ja
I	Er intervensjonen relevant?	Ja
K	Er komparator relevant?	Ja
O	Er effektmålet/utfallet relevant i sammenhengen?	Ja

S	Er analysemetoden (CEA, CUA, CMA, CA) relevant for problemstillingen?	Ja
---	---	----

#### Beskrivende spørsmål

P	Hvilken pasientpopulasjon omhandler analysen?	Pasienter med alvorlig psoriasis
I	Hvilken intervensjon omhandler analysen?	Etanercept og infliximab
K	Hvilken komparator benyttes?	Annen systemisk behandling, PUVA, UVB
O	Hva var effektmålet/utfallet?	Kostnad per vellykket behandling (PASI75)
S	Hva slags type økonomisk evaluering er det? (eks: CEA, CUA)	CEA
B1	Hvilken type analyse ble brukt? (eks: modell, RCT osv.)	modell
B2	Hvor lang tid analyseres?	12 uker
B3	Hva er diskonteringsraten?	Ikke aktuelt (kortidsstudie)
B4	Hvilken valuta er benyttet?	Amerikanske dollar (USD)
B5	Hvilket pris-/valutaår er brukt?	2002

#### Validitet (intern og ekstern)

		Ja / Uklart / Nei / Ikke rapportert / Kommentar
Overordnet	Var perspektivet relevant for problemstillingen? (eks. samfunnsmessig perspektiv)	Ja. Studiens tishorizont er for kort til at det ville være hensiktsmessig å ta med indirekte kostnader.
”	Var komparator relevant?	Ja
”	Er analysemetoden (CEA, CUA, CMA, CA) relevant for problemstillingen?	Ja
Effekter	Er alle effekter (positive og negative) identifisert og tatt med?	Ja
”	Er alle effekter målt på en valid måte?	Uklart – ikke justert for placeboeffekt
”	Er alle effekter verdsatt på en valid måte?	Ja, med unntak av bivirkninger
Kostnader	Er alle kostnader identifisert og tatt med?	Gitt studiens perspektiv, ja
”	Er alle kostnader målt på en valid måte?	Ja
”	Er alle kostnader verdsatt på en valid måte?	Ja
Tidsdimensjonen	Er tidsdimensjonen relevant? (både lang nok og den samme for kostnader og effekter)	Uklart – preparatene kan ha effekt utover 12 uker
”	Er framtidige kostnader og effekter diskontert tilfredsstillende?	Ikke relevant
Usikkerhet	Er usikkerheten tilstrekkelig belyst ved sensitivitetsanalyser på viktige variabler som det er usikkerhet rundt?	Ja, sensitivitetsanalyse med hensyn til variasjoner i effekt
Overordnet	Ser det ut til at det er noen konkrete feil i modellen/analysene?	Nei

### Kvalitet på rapporteringen

		JA	UKLART	NEI	IKKE RAPPORTERT
R1	Er det presentert tilfredsstillende informasjon om kostnadene? (kilder, pris, mengde, etc.)	Ja			
R2	Er kostnader og effekter presentert separat?	Ja			
R3	Er det presentert nok detaljer om modellen/metoden? (reproduserbart)		Uklart med hensyn til eksperter til å fastsette kostnader		
R4	Har forfatterne på en tilfredsstillende måte redegjort for usikkerheten rundt de usikre variabelestimatene?	Ja			
R5	Oppgis svaret på problemstillingen som analyseres?	Ja			
R6	Er konklusjonen i samsvar med analysen?	Ja			
R7	Er konklusjonen fulgt av passende advarsler?	Ja			

**Samlet kvalitetsvurdering av studien: Middels**

---

## VEDLEGG 5. EKSKLUDERTE STUDIER

---

Studier som ble ekskludert etter vurdering for relevans med begrunnelse for eksklusjon, er beskrevet i tabellen under.

Forfatter, år	Kommentar
Anstey AV, 2006	Oversiktsartikkel
Arayssi T, 2005	Oversiktsartikkel
Barnes CG, 2006	Oversiktsartikkel
Becker C, 2003	Omtale av studie
Boehncke W-H, 2006	Oversiktsartikkel
Bos JD, 2006	Omtale av studie
Cassell S, 2006	Oversiktsartikkel, feil populasjon
Centre for Reviews and Dis-semination (CRD), 2006	Metodevarsler
Chen S-L, 2006	Systematisk oversikt, kinesisk
Davatchi F, 2004	Oversiktsartikkel
Feldman SR, 2006	Omtale av studie
Fisher VS, 2005	Oversiktsartikkel
Gordon K, 2006	Multistudieanalyse
Gottlieb AB, 2006	Åpen studie
Gottlieb AB, 2006	Oversiktsartikkel
Gupta AK, 2004	Oversiktsartikkel
Jordan JK, 2005	Oversiktsartikkel
Kemeny L, 2006	Oversiktsartikkel
Kormeili T, 2004	Oversiktsartikkel
Krueger G, 2004	Oversiktsartikkel
Langley RGB, 2005	Multistudieanalyse
Menter A, 2004	Multistudieanalyse
Menter A, 2006	Oversiktsartikkel
Militello G, 2006	Subgruppe analyse
Murff HJ, 2006	Ingen studie
National Horizon Scanning Centre, 2004	Metodevarsler
Papp K, 2001	Ikke aktuell intervensjon
Papp K, 2003	Abstrakt
Papp KA, 2006	Oversiktsartikkel
Papp KA, 2006	Åpen studie
Reichrath J, 2005	Oversiktsartikkel



Saini R, 2005	Oversiktsartikkel
Sauder DN, 2005	Oversiktsartikkel
Sfikakis PP, 2002	Oversiktsartikkel
Weinberg JM, 2003	Oversiktsartikkel
Weinberg JM, 2005	Oversiktsartikkel
Div forfattere	Letters, etc, 5. stk

---

## VEDLEGG 6 DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX DLQI

---

Formålet med dette spørreskjemaet er å vurdere i hvilken grad hudproblemene dine har påvirket din livssituasjon I LØPET AV DEN SISTE UKEN. Vennligst sett en hake i en av boksene for hvert spørsmål.

1. I hvilken grad har du hatt **kløe, sårhet, smerte** eller **sviing** i huden den siste uken?

Veldig mye   
Mye   
Lite   
Ikke i det hele tatt

2. I hvilken grad har du følt deg **brydd** eller **forlegen** p.g.a. huden din den siste uken?

Veldig mye   
Mye   
Lite   
Ikke i det hele tatt

3. I hvilken grad har huden din hindret deg i å **gå i butikker** eller **gjøre hus- eller hagearbeide** den siste uken?

Veldig mye   
Mye   
Lite   
Ikke i det hele tatt   
Ikke aktuelt

4. I hvilken grad har huden din påvirket **klesvalget** ditt den siste uken?

Veldig mye   
Mye   
Lite   
Ikke i det hele tatt   
Ikke aktuelt

5. I hvilken grad har huden din hatt innvirkning på ditt **sosiale liv** eller dine **fritidsaktiviteter** den siste uken?

Veldig mye   
Mye   
Lite   
Ikke i det hele tatt   
Ikke aktuelt

6. I hvilken grad har huden din gjort det vanskelig for deg å utføre **sportslige aktiviteter** den siste uken?

- Veldig mye
- Mye
- Lite
- Ikke i det hele tatt
- Ikke aktuelt

7. Har huden din forhindret deg i å **arbeide** eller å **studere** den siste uken?

- Ja
- Nei
- Ikke aktuelt

Hvis "Nei", hvor mye problemer har du hatt pga huden når du har **arbeidet** eller **studert** den siste uken?

- Mye
- Lite
- Ikke i det hele tatt

8. I hvilken grad har huden din skapt problemer i forhold til **partneren din** eller noen av dine **nærmeste venner** eller **slektninger** den siste uken?

- Veldig mye
- Mye
- Lite
- Ikke i det hele tatt
- Ikke aktuelt

9. I hvilken grad har huden din ført til **seksuelle problemer** for deg den siste uken?

- Veldig mye
- Mye
- Lite
- Ikke i det hele tatt
- Ikke aktuelt

10. I hvilken grad har **behandlingen** av huden din vært et problem for deg den siste uken? f. eks. ved å tilgrise hjemmet ditt, eller ved at det har tatt mye av din tid?

- Veldig mye
- Mye
- Lite
- Ikke i det hele tatt
- Ikke aktuelt

Vær vennlig å se etter at du har svart på HVERT spørsmål! Takk for hjelpen.

© AY Finlay GK Khan April 1992 This must not be copied without the permission of the authors.

---

## VEDLEGG 7 EVIDENSTABELLER

---

**Studies** Chaudhari et al. 2001, USA (35), Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. Gottlieb AB et al. 2003, USA (37), Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis.

<i>Study characteristics</i>	<i>Results and conclusions</i>	<i>Comments from the group</i>																									
<p><b>Study design</b> RCT with an open label extension period. USA</p> <p><b>Medication</b> Infliximab</p> <p><b>Patient characteristics</b> Adult patients with plaque psoriasis involving &gt;5 % of their body surface area. The patients were in good general health.</p> <p>N=33, age 21 – 69 years. Flow chart of randomized patients is shown.</p> <p><b>Intervention</b> <i>Study groups:</i> Infliximab at a dose of 5 mg/kg (n=11) or 10 mg/kg (n=11) at week 0, 2 and 6n=22 <i>Control group:</i> placebo (n=11) <i>Drop out:</i> n=3</p> <p><b>Open label extension phase (26 weeks)</b> N=29, 3 patients discontinued the study within the first 10 weeks, 1 responder in the initial placebo remained untreated during the study.</p> <p><i>Study groups:</i> 5 mg/kg, n= 15; 10 mg/kg, n= 14</p> <p><i>Drop outs:</i> n=4</p> <p><i>Non responders in placebo group</i> Infliximab at a dose of 5 mg/kg (n=5) or 10 mg/kg (n=4) at week 10, 12 and 16.</p>	<p><b>Efficacy</b></p> <p><b>Week 10</b></p> <table border="1" data-bbox="779 411 1630 539"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n=11)</th> <th>Infliximab (5 mg/kg) (n=11)</th> <th>Infliximab (10 mg/kg) (n=11)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 75</b> n (%)</td> <td>2 (18)</td> <td>9 (82)</td> <td>8 (73)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Difference between infliximab 5 mg/kg and placebo 64 % [95 % CI 20-90], p=0.0089; difference between infliximab 10 mg/kg and placebo 55 % [95 % CI 9-85], p=0.03.</p> <table border="1" data-bbox="779 691 1630 866"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n=11)</th> <th>Infliximab(5 mg/kg) (n=11)</th> <th>Infliximab (10 mg/kg) (n=11)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PGA of good, excellent or clear</b> n (%)</td> <td>2 (18)</td> <td>9 (82)</td> <td>10 (91)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Difference between infliximab 5 mg/kg and placebo 64 % [95 % CI 20-89], p=0.0089; difference between infliximab 10 mg/kg and placebo 73 % [95 % CI 30-94], p=0.0019.</p> <p><b>Week 26</b></p> <table border="1" data-bbox="779 1026 1496 1177"> <thead> <tr> <th></th> <th>Infliximab (5 mg/kg) (n=15)</th> <th>Infliximab (10 mg/kg) (n=14)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 50</b> %</td> <td>40</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b> %</td> <td>33</td> <td>67</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Retreated patients:</b> The PASI scores improved with retreatment but not to the extent seen with the initial full-induction regimen.</p>		Placebo (n=11)	Infliximab (5 mg/kg) (n=11)	Infliximab (10 mg/kg) (n=11)	<b>PASI 75</b> n (%)	2 (18)	9 (82)	8 (73)		Placebo (n=11)	Infliximab(5 mg/kg) (n=11)	Infliximab (10 mg/kg) (n=11)	<b>PGA of good, excellent or clear</b> n (%)	2 (18)	9 (82)	10 (91)		Infliximab (5 mg/kg) (n=15)	Infliximab (10 mg/kg) (n=14)	<b>PASI 50</b> %	40	73	<b>PASI 75</b> %	33	67	<p>This is the first RCT that shows effect on psoriasis with infliximab. The study includes few patients and we cannot conclude anything about safety.</p> <p><b>Quality</b> High (RCT)</p> <p><b>Conclusion as stated by the review group</b> In spite of few patients included, and a short observation-period, statistical significant differences were found between the placebo group and the intervention groups, indicating a strong antipsoriatic effect by i.v. infusion by infliximab.</p>
	Placebo (n=11)	Infliximab (5 mg/kg) (n=11)	Infliximab (10 mg/kg) (n=11)																								
<b>PASI 75</b> n (%)	2 (18)	9 (82)	8 (73)																								
	Placebo (n=11)	Infliximab(5 mg/kg) (n=11)	Infliximab (10 mg/kg) (n=11)																								
<b>PGA of good, excellent or clear</b> n (%)	2 (18)	9 (82)	10 (91)																								
	Infliximab (5 mg/kg) (n=15)	Infliximab (10 mg/kg) (n=14)																									
<b>PASI 50</b> %	40	73																									
<b>PASI 75</b> %	33	67																									

*Patients from the initial study*  
 Infliximab at a dose of 5 mg/kg (n=10) or 10 mg/kg (n=10) at week 10, 12 and 16.

*Non responders in the 5 mg/kg group:*  
 Infliximab at a single dose of 10 mg/kg.

*Non responders in the 10 mg/kg group* Discontinued from the study.

**Retreatment:**  
 Nine patients responding to treatment with 5 or 10 mg/kg infliximab was followed up for relapse and offered single dose infusions of infliximab on relapse, week 22 to 34.

**Observation time**  
 26 weeks. The first 10 weeks were double-blinded.

**Endpoint**  
 Efficacy (PGA, PASI 50 and 75) and adverse events.

**Adverse events**

No serious adverse events occurred.

	Placebo (n=11)	Infliximab(5 mg/kg) (n=11)	Infliximab (10 mg/kg) (n=11)
Upper respiratory infection	4	2	3
Infection	2	1	1

Adverse events reported by > 2 patients through to week 10. Data are numbers.

In the open label extension phase, infusion reactions occurred in 3 of the 33 (9 %) who received infusions for retreatment. Two patients treated with 5 mg/kg of infliximab were discontinued from the study as a result of infusion reactions.

**Conclusions as stated by the authors**

**Chauhari et al.** In this controlled trial, patients receiving the anti-TNF- $\alpha$  agent infliximab as monotherapy experienced a high degree of clinical benefit and rapid time to response in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis compared with patients who received placebo. These findings suggest that TNF- $\alpha$  has a pivotal role in the pathogenesis of psoriasis.

**Gottlieb et al.** Infliximab produced a rapid, effective, and sustainable (through week 26) effect in patients with moderate to severe psoriasis.

**Studies** Gottlieb AB et al. 2004, USA (26), Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Feldman SR et al. 2005, USA (36), Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial.

<i>Study characteristics</i>	<i>Results and conclusions</i>			<i>Comments from the group</i>																																				
<p><b>Study design</b> RCT. Double-blinded, multicenter study, 24 sites in USA.</p> <p><b>Medication</b> Infliximab</p> <p><b>Patient characteristics</b> Patients &gt; 18 years with plaque psoriasis involving &gt;10 % of their body surface area.</p> <p>N=249, age 30 – 55 years. Flow chart of randomized patients is shown.</p> <p><b>Intervention</b> <i>Study group:</i> Infliximab at a dose of 3 mg/kg (n= 99) or 5 mg/kg (n=99) at week 0, 2 and 6.</p> <p><i>Control group:</i> placebo (n= 51)</p> <p><i>Retreatment:</i> 114 patients were retreated with a single dose of study medication or placebo at week 26.</p> <p><b>Observation time</b> 30 weeks</p> <p><b>Endpoint</b> Efficacy (PGA, PASI 75), Quality of life (DLQI) and adverse events.</p> <p><b>Drop outs</b> 80 % of patients in the infliximab treatment groups and 31% of patients in the</p>	<p><b>Efficacy</b></p> <p><b>Week 10</b></p> <table border="1" data-bbox="701 379 1585 807"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n= 51)</th> <th>Infliximab (3mg/kg) (n= 99)</th> <th>Infliximab (5 mg/kg) (n= 99)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 50</b> n (%)</td> <td>11 (21.6)</td> <td>83 (83.8) p&lt;0.001</td> <td>96 (97.0) p&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b> n (%)</td> <td>3 (5.9)</td> <td>71 (71.7) p&lt;0.001</td> <td>87 (87.9) p&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 90</b> n (%)</td> <td>1 (2)</td> <td>45 (45.5) p&lt;0.001</td> <td>57 (57.6) p&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td><b>PGA of mild, minimal or cleared)</b> n (%)</td> <td>5 (9.8)</td> <td>71 (71.7) p&lt;0.001</td> <td>89 (89.9) p&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Duration of treatment response</b> The high level of response declined at week 10 for the 3 mg/kg group and at week 14 for the 5 mg/kg group.</p> <p><b>Retreatment</b> <b>Week 30 (n=114)</b></p> <table border="1" data-bbox="701 1023 1585 1198"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo</th> <th>Infliximab (3 mg/kg)</th> <th>Infliximab (5 mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PGA of mild, minimal or cleared (%)</b></td> <td>18</td> <td>38</td> <td>64</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Quality of life</b> <b>DLQI (% improvement from baseline), week 10</b></p> <table border="1" data-bbox="701 1289 1585 1394"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n= 51)</th> <th>Infliximab (3mg/kg) (n= 99)</th> <th>Infliximab (5 mg/kg) (n= 99)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Placebo (n= 51)	Infliximab (3mg/kg) (n= 99)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 99)	<b>PASI 50</b> n (%)	11 (21.6)	83 (83.8) p<0.001	96 (97.0) p<0.001	<b>PASI 75</b> n (%)	3 (5.9)	71 (71.7) p<0.001	87 (87.9) p<0.001	<b>PASI 90</b> n (%)	1 (2)	45 (45.5) p<0.001	57 (57.6) p<0.001	<b>PGA of mild, minimal or cleared)</b> n (%)	5 (9.8)	71 (71.7) p<0.001	89 (89.9) p<0.001		Placebo	Infliximab (3 mg/kg)	Infliximab (5 mg/kg)	<b>PGA of mild, minimal or cleared (%)</b>	18	38	64		Placebo (n= 51)	Infliximab (3mg/kg) (n= 99)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 99)					<p>The observation-period in the RCT-part of this study is 10 weeks and the intervention is one injection of infliximab, only. Data from the same material and the same intervention are presented in two separate papers (both included in this table).</p> <p><b>Quality</b> High (RCT)</p> <p><b>Conclusion as stated by the review group</b> The RCT-part of the study indicates a strong effect of one single i.v. infusion of infliximab in plaque psoriasis. The efficacy appears to be higher with 5 mg/kg than with 3 mg/kg.</p>
	Placebo (n= 51)	Infliximab (3mg/kg) (n= 99)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 99)																																					
<b>PASI 50</b> n (%)	11 (21.6)	83 (83.8) p<0.001	96 (97.0) p<0.001																																					
<b>PASI 75</b> n (%)	3 (5.9)	71 (71.7) p<0.001	87 (87.9) p<0.001																																					
<b>PASI 90</b> n (%)	1 (2)	45 (45.5) p<0.001	57 (57.6) p<0.001																																					
<b>PGA of mild, minimal or cleared)</b> n (%)	5 (9.8)	71 (71.7) p<0.001	89 (89.9) p<0.001																																					
	Placebo	Infliximab (3 mg/kg)	Infliximab (5 mg/kg)																																					
<b>PGA of mild, minimal or cleared (%)</b>	18	38	64																																					
	Placebo (n= 51)	Infliximab (3mg/kg) (n= 99)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 99)																																					

<p>placebo group completed the 30-week study period.</p> <p>11 patients discontinued treatment due to an adverse event.</p>	≤ PASI 50	40 (0.0) (0.0, 29.8)	16 (22.6) (0.0, 53.3) p=0.104	3 (0.0) (52.9, 13.0) p=0.363																								
	PASI 50 – PASI 75	8 (26.0) (15.3, 44.2)	12 (73.9) (54.6, 91.4) p=0.023	9 (88.2) (78.6, 100.0) p=0.001																								
	≥ PASI 75	3 (69.6) (20.0, 90.5)	70 (91.4)(75.0, 100.0) p=0.144	87 (92.9) (76.9, 100.0) p=0.133																								
<p>Data are number (median) (interquartile range)</p> <p><b>Adverse events</b> Incidence of adverse events through week 30</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n= 51)</th> <th>Infliximab (3 mg/kg) (n= 98)</th> <th>Infliximab (5 mg/kg) (n= 99)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt;1 adverse event</td> <td>32 (62.7)</td> <td>76 (77.6)</td> <td>78 (78.8)</td> </tr> <tr> <td>Serious adverse events</td> <td>0</td> <td>4 (4.1)</td> <td>8 (8.1)</td> </tr> <tr> <td>Serious infections</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (1)</td> </tr> <tr> <td>Serious infusion reactions</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Infusion reactions</td> <td>1 (2)</td> <td>18 (18.4)</td> <td>22 (22.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data are number (%).</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors</b>  <b>Gottlieb et al.</b> Infliximab treatment resulted in a rapid and significant improvement in the signs and symptoms of psoriasis. Infliximab was generally well tolerated.  <b>Feldman et al.</b> Infliximab induction therapy resulted in significant improvement in HRQOL in patients with severe psoriasis.</p>						Placebo (n= 51)	Infliximab (3 mg/kg) (n= 98)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 99)	>1 adverse event	32 (62.7)	76 (77.6)	78 (78.8)	Serious adverse events	0	4 (4.1)	8 (8.1)	Serious infections	0	0	1 (1)	Serious infusion reactions	0	0	0	Infusion reactions	1 (2)	18 (18.4)	22 (22.2)
	Placebo (n= 51)	Infliximab (3 mg/kg) (n= 98)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 99)																									
>1 adverse event	32 (62.7)	76 (77.6)	78 (78.8)																									
Serious adverse events	0	4 (4.1)	8 (8.1)																									
Serious infections	0	0	1 (1)																									
Serious infusion reactions	0	0	0																									
Infusion reactions	1 (2)	18 (18.4)	22 (22.2)																									



**Studies:** Reich K et al. 2005, (39), Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Reich K et al. 2006, (40), Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial.

<i>Study characteristics</i>	<i>Results and conclusions</i>		<i>Comments from the group</i>																																																
<p><b>Study design</b> RCT. Double-blinded, multicenter study, 32 sites in Europe and Canada.</p> <p><b>Medication</b> Infliximab</p> <p><b>Patient characterisation</b> Patients with PASI score <math>\geq 12</math> and <math>&gt;10\%</math> of their body surface area affected by psoriasis.</p> <p>N=378, mean age 43 years.</p> <p>Flow chart of randomized patients is shown</p> <p><i>Study group</i>, n= 301 <i>Control group</i>: n=77</p> <p><b>Intervention</b> <i>Study group</i>: Infliximab at a dose of 5 mg/kg at week 0, 2 and 6 and every 8 weeks through to week 46.</p> <p><i>Control group</i>: placebo at weeks 1, 2, 6, 14 and 22, crossing over in a double-blind fashion to infliximab 5 mg/kg at weeks 24, 26 and 30 and every week through to week 46.</p> <p><b>Observation time</b> 50 weeks</p> <p><b>Endpoint</b></p>	<p><b>Efficacy</b></p> <table border="1" data-bbox="701 379 1637 1062"> <thead> <tr> <th data-bbox="701 379 857 432">Week 10</th> <th data-bbox="857 379 1223 432">Placebo (n= 77)</th> <th data-bbox="1223 379 1637 432">Infliximab (5 mg/kg) (n= 301)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="701 432 857 485"><b>PASI <math>\geq 90</math></b></td> <td data-bbox="857 432 1223 485">1 (1)</td> <td data-bbox="1223 432 1637 485">172 (57)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="701 485 857 537"><b>PASI <math>\geq 75</math></b></td> <td data-bbox="857 485 1223 537">2 (3)</td> <td data-bbox="1223 485 1637 537">242 (80)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="701 537 857 608"><b>PASI <math>\geq 50</math> n (%)</b></td> <td data-bbox="857 537 1223 608">6 (8)</td> <td data-bbox="1223 537 1637 608">274 (91)</td> </tr> <tr> <th data-bbox="701 608 857 660">Week 24</th> <th data-bbox="857 608 1223 660">Placebo (n= 77)</th> <th data-bbox="1223 608 1637 660">Infliximab (5 mg/kg) (n= 276)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="701 660 857 713"><b>PASI <math>\geq 90</math></b></td> <td data-bbox="857 660 1223 713">1 (1)</td> <td data-bbox="1223 660 1637 713">161 (58)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="701 713 857 766"><b>PASI <math>\geq 75</math></b></td> <td data-bbox="857 713 1223 766">3 (4)</td> <td data-bbox="1223 713 1637 766">227 (82)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="701 766 857 818"><b>PASI <math>\geq 50</math></b></td> <td data-bbox="857 766 1223 818">6 (6)</td> <td data-bbox="1223 766 1637 818">248 (90=)</td> </tr> <tr> <th data-bbox="701 818 857 871">Week 50</th> <th data-bbox="857 818 1223 871">Placebo (n= 68)</th> <th data-bbox="1223 818 1637 871">Infliximab (5 mg/kg) (n= 281)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="701 871 857 924"><b>PASI <math>\geq 90</math></b></td> <td data-bbox="857 871 1223 924">34 (50)</td> <td data-bbox="1223 871 1637 924">127 (45)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="701 924 857 976"><b>PASI <math>\geq 75</math></b></td> <td data-bbox="857 924 1223 976">52 (77)</td> <td data-bbox="1223 924 1637 976">170 (61)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="701 976 857 1062"><b>PASI <math>\geq 50</math></b></td> <td data-bbox="857 976 1223 1062">61 (90)</td> <td data-bbox="1223 976 1637 1062">193 (69)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data are number (%), <math>p &lt; 0.0001</math></p> <p><b>Quality of life</b></p> <table border="1" data-bbox="701 1177 1637 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="701 1177 880 1230"></th> <th data-bbox="880 1177 1223 1230">Placebo Mean <math>\pm</math> SD</th> <th data-bbox="1223 1177 1637 1230">Infliximab (5 mg/kg) Mean <math>\pm</math> SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="701 1230 880 1283"><b>Week 10**</b></td> <td data-bbox="880 1230 1223 1283"></td> <td data-bbox="1223 1230 1637 1283"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="701 1283 880 1335"><b>DLQI</b></td> <td data-bbox="880 1283 1223 1335">0.4 <math>\pm</math> 5.7</td> <td data-bbox="1223 1283 1637 1335">10.3 <math>\pm</math> 7.1*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="701 1335 880 1385"><b>Week 24**</b></td> <td data-bbox="880 1335 1223 1385"></td> <td data-bbox="1223 1335 1637 1385"></td> </tr> </tbody> </table>		Week 10	Placebo (n= 77)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 301)	<b>PASI <math>\geq 90</math></b>	1 (1)	172 (57)	<b>PASI <math>\geq 75</math></b>	2 (3)	242 (80)	<b>PASI <math>\geq 50</math> n (%)</b>	6 (8)	274 (91)	Week 24	Placebo (n= 77)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 276)	<b>PASI <math>\geq 90</math></b>	1 (1)	161 (58)	<b>PASI <math>\geq 75</math></b>	3 (4)	227 (82)	<b>PASI <math>\geq 50</math></b>	6 (6)	248 (90=)	Week 50	Placebo (n= 68)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 281)	<b>PASI <math>\geq 90</math></b>	34 (50)	127 (45)	<b>PASI <math>\geq 75</math></b>	52 (77)	170 (61)	<b>PASI <math>\geq 50</math></b>	61 (90)	193 (69)		Placebo Mean $\pm$ SD	Infliximab (5 mg/kg) Mean $\pm$ SD	<b>Week 10**</b>			<b>DLQI</b>	0.4 $\pm$ 5.7	10.3 $\pm$ 7.1*	<b>Week 24**</b>			<p><b>Quality</b></p> <p>High</p> <p><b>Conclusion as stated by the review group</b> Improved PASI leads to improved quality of life. The study shows that the improved quality of life obtained at week 10 is maintained at week 24.</p>
Week 10	Placebo (n= 77)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 301)																																																	
<b>PASI <math>\geq 90</math></b>	1 (1)	172 (57)																																																	
<b>PASI <math>\geq 75</math></b>	2 (3)	242 (80)																																																	
<b>PASI <math>\geq 50</math> n (%)</b>	6 (8)	274 (91)																																																	
Week 24	Placebo (n= 77)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 276)																																																	
<b>PASI <math>\geq 90</math></b>	1 (1)	161 (58)																																																	
<b>PASI <math>\geq 75</math></b>	3 (4)	227 (82)																																																	
<b>PASI <math>\geq 50</math></b>	6 (6)	248 (90=)																																																	
Week 50	Placebo (n= 68)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 281)																																																	
<b>PASI <math>\geq 90</math></b>	34 (50)	127 (45)																																																	
<b>PASI <math>\geq 75</math></b>	52 (77)	170 (61)																																																	
<b>PASI <math>\geq 50</math></b>	61 (90)	193 (69)																																																	
	Placebo Mean $\pm$ SD	Infliximab (5 mg/kg) Mean $\pm$ SD																																																	
<b>Week 10**</b>																																																			
<b>DLQI</b>	0.4 $\pm$ 5.7	10.3 $\pm$ 7.1*																																																	
<b>Week 24**</b>																																																			

Efficacy (PASI 75), quality of life () and adverse events.

**Drop outs**

61 patients in the placebo group and 236 patients in the infliximab group completed the treatment through week 50.

<b>DLQI</b>	0.2 ± 6.1	10.0 ± 7.3*
<b>Week 50**</b>		
<b>DLQI</b>	8.6 ± 7.6 <sup>a</sup>	7.3 ± 8.0

<sup>a</sup>after crossover to infliximab, \*p<0.0001, infliximab vs placebo.

\*\*DLQI are reported as Mean ± changes from baseline DLQI scores.

**Adverse events (Week 0 – 24)**

n (%)	Placebo (n= 76)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 298)
>1 adverse event (%)	(71)	(82)
Serious adverse events	2 (3)	17 (6)
Infections	30 (40)	125 (42)
Neoplasm	0	3 (1)
Upper respiratory tract infections	12 (16)	46 (15)

Data are number (%). Absolute numbers and percentages of patients with one or more adverse event reported in 5 % or more patients in the placebo or infliximab group.

**Conclusions as stated by the authors**

**Reich et al. 2005:** Infliximab is effective in both induction and maintenance regimen for the treatment of moderate-to-severe psoriasis, with a high percentage of patients achieving sustained PASI 75 and PASI 90 improvement through 1 year.

**Reich et al. 2006:** Infliximab induction and maintenance regimens resulted in rapid, substantial, sustained meaningful improvement in both dermatology-specific and general quality of life indices in patients with psoriasis, with total clearance resulting in maximum improvement.

**Study** Menter A et al. 2007, (38), A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis.

Study characteristics	Results and conclusions				Comments from the group																																																								
<p><b>Study design</b> RCT. Double-blinded, multicenter study, 63 sites in USA, Canada and Europe.</p> <p><b>Medication</b> Infliximab</p> <p><b>Patient characteristics</b> Patients with plaque psoriasis involving &gt;10 % of their body surface area and PASI ≥12.</p> <p>N=835, mean age 44 years. Flow chart of randomized patients is shown.</p> <p><b>Intervention</b> <i>Study group:</i> Infliximab at a dose of 3 mg/kg (n= 313) or 5 mg/kg (n=314) at week 0, 2 and 6.</p> <p><i>Control group:</i> placebo (n= 208)</p> <p><b>Maintenance therapy at week 14</b> Patients in the study group were randomized to either every-8-week continuous maintenance therapy (weeks 8, 22, 30, 38 and 46, original infliximab dose) or intermittent as-needed maintenance therapy (original infliximab dose if PASI &lt; 75, placebo if PASI &gt; 75, infusions every 4 weeks). Patients in the placebo group crossed over to receive infliximab 5 mg/kg at weeks 16, 18 and 22, and every 8 weeks</p>	<p><b>Efficacy</b></p> <table border="1" data-bbox="701 347 1637 683"> <thead> <tr> <th>Week 10</th> <th>Placebo (n= 208)</th> <th>Infliximab (3mg/kg) (n= 313)</th> <th>Infliximab (5 mg/kg) (n= 314)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 75*</b> %</td> <td>1.9</td> <td>70.3</td> <td>75.5</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 90</b> %</td> <td>0.5</td> <td>37.1</td> <td>45.2</td> </tr> <tr> <td><b>PGA*</b> of clear or excellent %</td> <td>1</td> <td>69.8</td> <td>76.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p&lt;0.001</p> <p><b>Maintenance therapy</b></p> <table border="1" data-bbox="701 770 1637 1377"> <thead> <tr> <th>Week 50</th> <th>Infliximab 3 mg/kg every 8 weeks</th> <th>Infliximab 3 mg/kg as needed</th> <th>Infliximab 5 mg/kg every 8 weeks</th> <th>Infliximab 5 mg/kg as needed</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients randomized at week 14</td> <td>148</td> <td>148</td> <td>150</td> <td>149</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>128</td> <td>126</td> <td>134</td> <td>134</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 50</b> n(%)</td> <td>71 (55.5)</td> <td>75 (59.5)</td> <td>97 (72.4)</td> <td>99 (73.9)</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b> n(%)</td> <td>56 (43.8)</td> <td>32 (25.4)</td> <td>73 (54.5)</td> <td>51 (38.1)</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 90</b> n(%)</td> <td>32 (25.0)</td> <td>12 (9.5)</td> <td>46 (34.3)</td> <td>14 (10.4)</td> </tr> <tr> <td><b>PGA*</b> of clear or excellent %</td> <td>60 (46.9)</td> <td>40 (31.7)</td> <td>78 (58.2)</td> <td>56 (42.1)</td> </tr> <tr> <td><b>DLQI</b> (median change from baseline)</td> <td>-5.5</td> <td>-5.0</td> <td>-8.0</td> <td>-7.0</td> </tr> </tbody> </table>				Week 10	Placebo (n= 208)	Infliximab (3mg/kg) (n= 313)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 314)	<b>PASI 75*</b> %	1.9	70.3	75.5	<b>PASI 90</b> %	0.5	37.1	45.2	<b>PGA*</b> of clear or excellent %	1	69.8	76.0	Week 50	Infliximab 3 mg/kg every 8 weeks	Infliximab 3 mg/kg as needed	Infliximab 5 mg/kg every 8 weeks	Infliximab 5 mg/kg as needed	Patients randomized at week 14	148	148	150	149	n	128	126	134	134	<b>PASI 50</b> n(%)	71 (55.5)	75 (59.5)	97 (72.4)	99 (73.9)	<b>PASI 75</b> n(%)	56 (43.8)	32 (25.4)	73 (54.5)	51 (38.1)	<b>PASI 90</b> n(%)	32 (25.0)	12 (9.5)	46 (34.3)	14 (10.4)	<b>PGA*</b> of clear or excellent %	60 (46.9)	40 (31.7)	78 (58.2)	56 (42.1)	<b>DLQI</b> (median change from baseline)	-5.5	-5.0	-8.0	-7.0	<p><b>Quality</b> High (RCT)</p> <p><b>Conclusion as stated by the review group</b> Treatment every-8-week continuous maintenance therapy is more effective than “as needed” maintenance therapy. 5 mg/kg every-8-week seems to be the optimal dose (better than 3 mg/kg).</p>
Week 10	Placebo (n= 208)	Infliximab (3mg/kg) (n= 313)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 314)																																																										
<b>PASI 75*</b> %	1.9	70.3	75.5																																																										
<b>PASI 90</b> %	0.5	37.1	45.2																																																										
<b>PGA*</b> of clear or excellent %	1	69.8	76.0																																																										
Week 50	Infliximab 3 mg/kg every 8 weeks	Infliximab 3 mg/kg as needed	Infliximab 5 mg/kg every 8 weeks	Infliximab 5 mg/kg as needed																																																									
Patients randomized at week 14	148	148	150	149																																																									
n	128	126	134	134																																																									
<b>PASI 50</b> n(%)	71 (55.5)	75 (59.5)	97 (72.4)	99 (73.9)																																																									
<b>PASI 75</b> n(%)	56 (43.8)	32 (25.4)	73 (54.5)	51 (38.1)																																																									
<b>PASI 90</b> n(%)	32 (25.0)	12 (9.5)	46 (34.3)	14 (10.4)																																																									
<b>PGA*</b> of clear or excellent %	60 (46.9)	40 (31.7)	78 (58.2)	56 (42.1)																																																									
<b>DLQI</b> (median change from baseline)	-5.5	-5.0	-8.0	-7.0																																																									

thereafter.

**Observation time** 50 weeks

**Endpoint** Efficacy (PGA, PASI 75),  
Quality of life (DLQI) and adverse events.

**Drop outs**

30.2 % of the patients discontinued the  
50-week study period.

**Quality of life**

**DLQI** (median decrease from baseline), week 10

Placebo (n= 208)	Infliximab (3mg/kg) (n= 313)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 314)
No change	9	9

**Adverse events**

<b>Week 0-14</b>	Placebo (n= 207)	Infliximab (3mg/kg) (n= 313)	Infliximab (5 mg/kg) (n= 314)
Upper respiratory tract infection	29 (14.0)	50 (16.0)	42 (13.4)
Patients with ≥1 AE	116 (56.0)	196 (62.6)	216 (68.8)
Patients with ≥1 SAE	5 (2.4)	3 (1.0)	9 (2.9)
Patients with ≥1 infection	62 (30.0)	106 (33.9)	97 (30.9)
Patients with ≥1 infusion reaction	12 (5.8)	36 (11.5)	30 (9.6)

AE, adverse event; SAE, serious adverse event, data reported as n (%).

<b>Week 14-50</b>	Infliximab 3 mg/kg every 8 weeks (n= 145)	Infliximab 3 mg/kg as needed (n= 147)	Infliximab 5 mg/kg every 8 weeks (n= 148)	Infliximab 5 mg/kg as needed (n= 149)
Upper respiratory tract infection				
Patients with ≥1 AE	121 (83.4)	130 (88.4)	123 (83.1)	123 (82.6)
Patients with ≥1 SAE	6 (4.1)	4 (2.7)	5 (3.4)	3 (2.0)
Patients with ≥1 infection	71 (49.0)	72 (49.0)	70 (47.3)	66 (44.3)
Patients with				

≥1 infusion reaction	29 (20.0)	39 (28.9)	28 (18.9)	30 (21.4)	
AE, adverse event; SAE, serious adverse event, data reported as n (%).					
<b>Adverse events of special interest</b>					
<p>Two cases of TB were reported in the combined infliximab group (one patient who received 3 mg/kg during induction phase only and one randomized to 5 mg/kg as needed group). No other serious opportunistic infections were reported.</p> <p>Twelve malignancies were reported in 12 patients in the infliximab groups.</p>					
<b>Conclusions as stated by the authors</b>					
Through week 50, response was best maintained with continuous infliximab therapy. Infliximab was generally well-tolerated in most patients.					

**Study** Gottlieb et al. 2003, (43), A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis.

<i>Study characteristics</i>	<i>Results and conclusions</i>		<i>Comments from the group</i>																											
<p><b>Study design</b> RCT, double-blind multicenter study, USA</p> <p><b>Medication</b> Etanercept</p> <p><b>Patient characteristics</b> Patients &gt; 18 years with plaque psoriasis involving &gt;10 % of their body surface area. PsA 16-19%</p> <p>N=112*, age 18 – 77 years. *6 patients were randomized, but withdrew before receiving the study drug; these patients are not included in the analysis. Flow chart of randomized patients is shown</p> <p><i>Study group</i>; n = 57 <i>Control group</i>; n = 55</p> <p><b>Intervention</b> <i>Study groups</i>; 25 mg etanercept twice weekly <i>Control group</i>; placebo twice weekly</p> <p><b>Observation time</b> 24 weeks</p> <p><b>Endpoint</b> Efficacy (PASI 75, PGA), quality of life (DLQI) and adverse events.</p> <p><b>Drop out</b> 93 % of the etanercept group and 73 % of the placebo group received the drug at week 12. At week 24, 84 % of the etanercept group and 22 % of the placebo group remained in the study.</p>	<p><b>Efficacy</b></p> <p><b>Week 12</b></p> <table border="1" data-bbox="779 347 1630 550"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n= 55)</th> <th>Etanercept (25mg) (n= 57)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 50</b> n (%)</td> <td>(11)</td> <td>(70)*</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b> n (%)</td> <td>1 (2)</td> <td>17 (30)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p&lt;0.001</p> <p><b>Week 24</b></p> <table border="1" data-bbox="779 646 1630 922"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n= 55)</th> <th>Etanercept (25mg) (n= 57)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 50</b> n (%)</td> <td>(13)</td> <td>(77)*</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b> n (%)</td> <td>3 (5)</td> <td>32 (56)*</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 90</b> n (%)</td> <td>(0)</td> <td>(21)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p&lt;0.001</p> <p><b>Quality of life</b> % improvement, mean (SE) in composite DLQI at week 24 was 7 (8) in the placebo group and 64 (5) in the etanercept group.</p> <p><b>Adverse events</b> Five serious adverse events occurred; 2 in the study group and 3 in the control group none considered to be related to etanercept treatment. No grade 3 or 4 abnormal laboratory results were noted.</p> <p>Adverse events occurring in 10 % or more at week 24.</p> <table border="1" data-bbox="779 1292 1630 1394"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n= 55)</th> <th>Etanercept (25mg) (n= 57)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Upper respiratory</td> <td>20</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table>			Placebo (n= 55)	Etanercept (25mg) (n= 57)	<b>PASI 50</b> n (%)	(11)	(70)*	<b>PASI 75</b> n (%)	1 (2)	17 (30)*		Placebo (n= 55)	Etanercept (25mg) (n= 57)	<b>PASI 50</b> n (%)	(13)	(77)*	<b>PASI 75</b> n (%)	3 (5)	32 (56)*	<b>PASI 90</b> n (%)	(0)	(21)*		Placebo (n= 55)	Etanercept (25mg) (n= 57)	Upper respiratory	20	35	<p>Treatment failure (PASI &lt; 50) week 24 : 23%</p> <p>Statistical significant improvement of DLQI starting at week 4.</p> <p><b>Quality</b> High (RCT)</p> <p><b>Conclusions as stated by the review group</b> Review group agrees with the authors.</p>
	Placebo (n= 55)	Etanercept (25mg) (n= 57)																												
<b>PASI 50</b> n (%)	(11)	(70)*																												
<b>PASI 75</b> n (%)	1 (2)	17 (30)*																												
	Placebo (n= 55)	Etanercept (25mg) (n= 57)																												
<b>PASI 50</b> n (%)	(13)	(77)*																												
<b>PASI 75</b> n (%)	3 (5)	32 (56)*																												
<b>PASI 90</b> n (%)	(0)	(21)*																												
	Placebo (n= 55)	Etanercept (25mg) (n= 57)																												
Upper respiratory	20	35																												

	tract infection %			
	Bruise at injection site %	9	11	
	Accidental injury %	4	7	
<p><b>Conclusions as stated by the authors</b>  Etanercept monotherapy provided significant benefit to patients with psoriasis and had a favourable safety profile.</p>				

**Studies** Leonardi CL et al. 2003, (46), Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. Feldman SR. et al. 2005, (41), Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: Results of a phase III randomized clinical trial. Krueger GG. et al. 2006 (45), Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial. Gordon KB et al. 2006, (42), Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy.

Study characteristics	Results and conclusions					Comments from the group																																																							
<p><b>Study design</b> RCT. Double-blinded, multicenter study, 47 sites in the USA.</p> <p><b>Medication:</b> Etanercept</p> <p><b>Patient characteristics</b> Patients with PASI score <math>\geq 10</math>, &gt;10 % of their body surface area affected by psoriasis. 22% of patients had PsA.</p> <p>N=672 randomized, mean age 45.1 years.</p> <p><b>Modified intention to treat population:</b> n=652 received at least one dose of study medication.</p> <p><i>Study group</i>, n= 486 <i>Control group</i>: n= 166</p> <p><b>Intervention</b> <b>Part I</b> (#556, 337) <i>Study group</i>: Etanercept; low dose, 25 mg once weekly, n= 160 medium dose, 25 mg twice weekly, n= 162 high dose, 50 mg twice weekly, n= 164</p> <p><i>Control group</i>: Placebo, n= 166</p> <p>After 12 weeks, placebo group switched to 25 mg twice weekly etanercept Flow chart of randomized patients is not shown</p> <p><b>Part II</b> (#292)</p>	<p><b>Efficacy</b> <b>Part I</b></p> <table border="1" data-bbox="797 411 1592 1189"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo n= 166</th> <th>Etanercept low-dose n= 160</th> <th>Etanercept medium dose n= 162</th> <th>Etanercept high dose n= 164</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Week 12</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>PASI <math>\geq 50</math></b> n (%)</td> <td>24 (14)*</td> <td>65 (41)*</td> <td>94 (58)*</td> <td>121 (74)*</td> </tr> <tr> <td><b>PASI <math>\geq 75</math></b> n (%)</td> <td>6 (4)</td> <td>23 (14)</td> <td>55 (34)</td> <td>81 (49)</td> </tr> <tr> <td><b>PASI <math>\geq 90</math></b> n (%)</td> <td>1 (1)</td> <td>5 (3)</td> <td>19 (12)*</td> <td>36 (22)*</td> </tr> <tr> <td><b>PGA</b> (clear or almost clear)</td> <td>8 (5)</td> <td>37 (23)</td> <td>55 (34)</td> <td>81 (49)</td> </tr> <tr> <td><b>Week 24</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>PASI <math>\geq 50</math></b> n (%)</td> <td></td> <td>92 (58)</td> <td>113 (70)</td> <td>127 (77)</td> </tr> <tr> <td><b>PASI <math>\geq 75</math></b> n (%)</td> <td></td> <td>40 (25)</td> <td>71 (44)</td> <td>97 (59)</td> </tr> <tr> <td><b>PASI <math>\geq 90</math></b> n (%)</td> <td></td> <td>9 (6)</td> <td>32 (20)</td> <td>49 (30)</td> </tr> <tr> <td><b>PGA</b> (clear or almost clear)</td> <td></td> <td>41 (26)</td> <td>63 (39)</td> <td>90 (55)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p&lt;0.001 for the comparison with the placebo group</p>						Placebo n= 166	Etanercept low-dose n= 160	Etanercept medium dose n= 162	Etanercept high dose n= 164	<b>Week 12</b>					<b>PASI <math>\geq 50</math></b> n (%)	24 (14)*	65 (41)*	94 (58)*	121 (74)*	<b>PASI <math>\geq 75</math></b> n (%)	6 (4)	23 (14)	55 (34)	81 (49)	<b>PASI <math>\geq 90</math></b> n (%)	1 (1)	5 (3)	19 (12)*	36 (22)*	<b>PGA</b> (clear or almost clear)	8 (5)	37 (23)	55 (34)	81 (49)	<b>Week 24</b>					<b>PASI <math>\geq 50</math></b> n (%)		92 (58)	113 (70)	127 (77)	<b>PASI <math>\geq 75</math></b> n (%)		40 (25)	71 (44)	97 (59)	<b>PASI <math>\geq 90</math></b> n (%)		9 (6)	32 (20)	49 (30)	<b>PGA</b> (clear or almost clear)		41 (26)	63 (39)	90 (55)	<p><b>Quality</b> High (RCT)</p> <p><b>Conclusions as stated by the review group</b> <b>Leonardi et al.</b> Treatment of psoriasis with etanercept led to a significant reduction in the severity of disease over a period of 24 weeks. <b>Feldman et al.</b> Etanercept improves patient health related quality of life over a period of 24 weeks. <b>Krueger et al.</b> In this open-label study many patients who initially had inadequate effect of etanercept, achieved satisfactory responses with continuous treatment to week 60. <b>Gordon et al.</b> Retreatment for 12 weeks with etanercept might be effective and well tolerated in patients with psoriasis.</p>
	Placebo n= 166	Etanercept low-dose n= 160	Etanercept medium dose n= 162	Etanercept high dose n= 164																																																									
<b>Week 12</b>																																																													
<b>PASI <math>\geq 50</math></b> n (%)	24 (14)*	65 (41)*	94 (58)*	121 (74)*																																																									
<b>PASI <math>\geq 75</math></b> n (%)	6 (4)	23 (14)	55 (34)	81 (49)																																																									
<b>PASI <math>\geq 90</math></b> n (%)	1 (1)	5 (3)	19 (12)*	36 (22)*																																																									
<b>PGA</b> (clear or almost clear)	8 (5)	37 (23)	55 (34)	81 (49)																																																									
<b>Week 24</b>																																																													
<b>PASI <math>\geq 50</math></b> n (%)		92 (58)	113 (70)	127 (77)																																																									
<b>PASI <math>\geq 75</math></b> n (%)		40 (25)	71 (44)	97 (59)																																																									
<b>PASI <math>\geq 90</math></b> n (%)		9 (6)	32 (20)	49 (30)																																																									
<b>PGA</b> (clear or almost clear)		41 (26)	63 (39)	90 (55)																																																									



*Study group:* PASI 50 non responders at week 24 were treated with 25 mg etanercept twice weekly. n= 157.

Flow chart of randomized patients is shown

**Part III (#121)**

*Study group:* Patients who were responders in part I of the study, n= 409. Patients who relapsed (relapse = loss of >=50% of week 24 PASI improvement) received blinded etanercept treatment at the same dose they were receiving at week 24 of the double blind period. Patients were retreated for up to 24 weeks. n= 347.

Flow chart of randomized patients is shown.

**Observation time**

60 weeks, first 24 weeks were blinded

**Endpoint** Efficacy (PASI 75), DLQI and safety.

**Drop out**

**Part I** 94 % of the patients completed 12 weeks of treatment and 88 % completed 24 weeks.

**Part II** 113 (79 %) of the patients received continuous etanercept treatment through at least week 48, and 59 (38 %) received continuous treatment through the week-60 visit. 63% withdrew from study due to early study closure.

**Part III** 297 of the 347 patients who received at least one dose of retreatment study drug completed the 12 weeks of blinded retreatment.

**Part II**

Original treatment group	Placebo/ 50 mg pr week	Etanercept low-dose	Etanercept medium dose	Etanercept high dose
<b>Week 24</b>				
<b>PASI 50</b>	0/47 (0)	1/48 (2)*	0/33 (0)	0/29 (0)
<b>PASI 75</b>	0/47 (0)	0/48 (0)	0/33 (0)	0/29 (0)
<b>PGA</b> (clear or almost clear)	1/47 (2)	2/48 (4)	0/33 (0)	0/29 (0)
<b>Week 36</b>				
<b>PASI 50</b>	22/43 (51)	26/48 (54)	11/29 (38)	4/25 (16)
<b>PASI 75</b>	9/43 (21)	4/48 (8)	3/29 (10)	1/25 (4)
<b>PGA</b> (clear or almost clear)	8/43 (19)	13/48 (27)	1/29 (3)	0/15 (0)
<b>Week 60</b>				
<b>PASI 50</b>	19/33 (30)	23/39 (23)	14/22 (58)	6/18 (33)
<b>PASI 75</b>	10/33 (30)	9/39 (23)	6/22 (27)	1/18 (6)
<b>PGA</b> (clear or almost clear)	7/33 (21)	8/39 (21)	2/22 (9)	1/18 (6)

Data reported as n/N (%)

\*See original publication for comment (#292)

**Results and conclusions, continues**

## Efficacy

### Part III

PASI response at week 12 of retreatment for PASI 50 responders at week 12 of initial active treatment n (%)

Original treatment group	Placebo/ 50 mg pr week	Etanercept low-dose	Etanercept medium dose	Etanercept high dose
<b>n</b>	74	34	56	76
<b>&lt;PASI 50</b>	14 (19)	10 (29)	6 (11)	10 (13)
<b>≥PASI 50</b>	60 (81)	24 (71)	50 (89)	66 (87)

PASI response at week 12 of retreatment for PASI 75 responders at week 12 of initial active treatment

Original treatment group	Placebo/ 50 mg pr week	Etanercept low-dose	Etanercept medium dose	Etanercept high dose
<b>n</b>	40	14	36	55
<b>&lt;PASI 50</b>	2 (5)	1 (7)	1 (3)	6 (11)
<b>≥PASI 75</b>	21 (53)	2 (14)	20 (56)	33 (60)

## Quality of life

### Part I

	Placebo n= 166	Etanercept low-dose n= 160	Etanercept medium dose n= 162	Etanercept high dose n= 164
<b>Week 12</b>				
<b>DLQI**</b>	10.9 ± 4.8	47.2 ± 2.9	50.8 ± 3.8	61.0 ± 4.3
<b>Week 24</b>				
<b>DLQI**</b>		54.0 ± 3.0	59.4 ± 3.6	73.8 ± 2.8

\*p<0.001 for the comparison with the placebo group

\*\* mean percent improvement ± SE

**Part II DLQI\*\*** mean percent improvement ± SE

## Adverse events

### Part I Adverse events occurring in at least 5 % of patients

Data reported as	Placebo n= 166	Etanercept low-dose n= 160	Etanercept medium dose n= 162	Etanercept high dose n= 164
<b>Week 12</b>				
<b>Week 24</b>				
Injection site reaction n (%)	12 (7)	17 (11) 22 (14)	28 (17) 33 (20)	22 (13) 26 (16)
Upper respiratory infection n (%)	19 (11)	16 (10) 22 (14)	15 (9) 23 (14)	9 (5) 20 (12)
Accidental injury n (%)	7 (4)	6 (4) 11 (7)	5 (3) 11 (7)	7 (4) 11 (7)

### Part II Adverse events at week 60.

Original treatment group	Placebo /50 mg pr week n= 47	Etanercept low-dose n= 48	Etanercept medium dose n= 33	Etanercept high dose n= 29
No of deaths*	0	0	1 <sup>a</sup>	0
Serious adverse events*	2	7	4	1
Infection*	42	66	32	43
Serious infection*	1	0	0	0

<sup>a</sup>The death was not considered related to study treatment

\*Data reported as number of events

### Part III Adverse events at week 12 of retreatment.

Original	Placebo	Etanercept	Etanercept	Etanercept
----------	---------	------------	------------	------------

Original treatment group	Placebo/50 mg pr week	Etanercept low-dose	Etanercept medium dose	Etanercept high dose
<b>Week 24</b>	42.7 (4.1) n= 47	41.8 (5.2) n= 47	31.9 (8.0) n= 32	35.0 (9.1) n= 28
<b>Week 36</b>	49.4 (5.7) n= 43	57.1 (5.3) n= 47	49.7 (7.2) n= 28	43.1 (8.7) n= 23
<b>Week 60</b>	49.6 (7.3) n= 33	64.8 (4.6) n= 38	47.8 (7.3) n= 23	45.6 (10.4) n= 17

treatment group	/50 mg pr week n= 74	low-dose n= 63	medium dose n= 73	high dose n= 87
Adverse events	43.2	27.0	37.0	24.1
Infection	29.7	39.7	34.2	26.4

Data reported as % of patients with adverse events or infection

**Conclusions as stated by the authors:**

**Leonardi et al.** Treatment of psoriasis with etanercept led to a significant reduction in the severity of disease over a period of 24 weeks.

**Feldman et al.** Etanercept rapidly and substantially improved patients' health related quality of life.

**Krueger et al.** More than half of patients who initially had an inadequate response to treatment achieved satisfactory responses with continued etanercept therapy. The safety profile of etanercept in these patients and in patients who had more immediate responses was similar.

**Gordon et al.** Retreatment with etanercept was effective and well tolerated in psoriasis patients

**Studies** Papp KA et al. 2005, (47), A global phase II randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction, Krueger GG et al. 2005, (44), Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial

Study characteristics	Results and conclusions				Comments from the group																																								
<p><b>Study design</b> RCT, multicenter study, 50 sites in USA, Canada and Western Europe 12 weeks double-blind, 12 weeks open-label.</p> <p><b>Medication</b> Etanercept</p> <p><b>Patient characteristics</b> Patients &gt; 18 years with plaque psoriasis involving &gt;10 % of their body surface area and PASI &gt;10. 26% prior diagnosis of PsA</p> <p>N= 611 randomized, age 18 – 87 years. 28 were randomly assigned but not dosed. Flow chart of randomized patients is shown. Stratified at randomization into 2 groups : +/- prior systemic therapy or phototherapy</p> <p><b>Sensitivity analysis group</b> n= 611 patients randomized <i>Study group</i>; n= 407 <i>Control group</i>; n= 204</p> <p><b>Primary analysis group</b> n= 583 received at least one dose. <i>Study group</i>; n= 390 <i>Control group</i>; n= 193</p> <p><b>Intervention</b> <i>Study groups</i>; 25 mg etanercept twice weekly, n = 196; 50 mg etanercept twice weekly, n= 194</p> <p><i>Control group</i>; placebo twice weekly, n= 193</p>	<p><b>Results and conclusions</b></p> <p><b>Efficacy:</b></p> <p><b>Week 12</b> (primary analysis results on top, sensitivity analyses below)</p> <table border="1" data-bbox="752 379 1653 831"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n= 193 n= 204)</th> <th>Etanercept (25mgx2) (n= 196 n= 204)</th> <th>Etanercept (50 mgx2) (n= 194 n= 203)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 50</b> n (%)</td> <td>18 (9) 18 (9)</td> <td>126 (64)* 124 (61)*</td> <td>150 (77)* 147 (72)*</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b> n (%)</td> <td>6 (3) 6 (3)</td> <td>67 (34)* 66 (32)*</td> <td>96 (49)* 94 (46)*</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 90</b> n (%)</td> <td>1 (1) 1 (&lt;1)</td> <td>21 (11)* 20 (10)*</td> <td>40 (21)* 39 (19)*</td> </tr> <tr> <td><b>PGA of clear or almost clear</b> n (%)</td> <td>7 (4) 7 (3)</td> <td>77 (39)* 75 (37)*</td> <td>111 (57)* 109 (54)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p&lt;0.0001 compared with placebo group</p> <p><b>Week 24</b> (primary analysis results on top, sensitivity analyses below) (Week 12-24 : All groups received etanercept 25 mg x 2)</p> <table border="1" data-bbox="752 954 1653 1107"> <thead> <tr> <th>Initial dose</th> <th>Placebo (n= 193 n= 204)</th> <th>Etanercept (25mgx2) (n= 196 n= 204)</th> <th>Etanercept (50 mgx2) (n= 194 n= 203)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 75</b> %</td> <td>28 26</td> <td>45 42</td> <td>54 50</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Quality of life</b></p> <p><b>DLQI*</b></p> <table border="1" data-bbox="752 1230 1653 1383"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo n= 193</th> <th>25 mg etanercept n= 194</th> <th>50 mg etanercept n = 194</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Week 12 n (%)</td> <td>50 (26)</td> <td>140 (72)</td> <td>150 (77)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>n= 177</td> <td>n= 188</td> <td>n= 190</td> </tr> </tbody> </table>					Placebo (n= 193 n= 204)	Etanercept (25mgx2) (n= 196 n= 204)	Etanercept (50 mgx2) (n= 194 n= 203)	<b>PASI 50</b> n (%)	18 (9) 18 (9)	126 (64)* 124 (61)*	150 (77)* 147 (72)*	<b>PASI 75</b> n (%)	6 (3) 6 (3)	67 (34)* 66 (32)*	96 (49)* 94 (46)*	<b>PASI 90</b> n (%)	1 (1) 1 (<1)	21 (11)* 20 (10)*	40 (21)* 39 (19)*	<b>PGA of clear or almost clear</b> n (%)	7 (4) 7 (3)	77 (39)* 75 (37)*	111 (57)* 109 (54)*	Initial dose	Placebo (n= 193 n= 204)	Etanercept (25mgx2) (n= 196 n= 204)	Etanercept (50 mgx2) (n= 194 n= 203)	<b>PASI 75</b> %	28 26	45 42	54 50		Placebo n= 193	25 mg etanercept n= 194	50 mg etanercept n = 194	Week 12 n (%)	50 (26)	140 (72)	150 (77)		n= 177	n= 188	n= 190	<p><b>Quality</b> High (RCT)</p> <p><b>Conclusions as stated by the review group</b> Etanercept improves significantly psoriasis, including patient related outcomes (DLQI)</p>
	Placebo (n= 193 n= 204)	Etanercept (25mgx2) (n= 196 n= 204)	Etanercept (50 mgx2) (n= 194 n= 203)																																										
<b>PASI 50</b> n (%)	18 (9) 18 (9)	126 (64)* 124 (61)*	150 (77)* 147 (72)*																																										
<b>PASI 75</b> n (%)	6 (3) 6 (3)	67 (34)* 66 (32)*	96 (49)* 94 (46)*																																										
<b>PASI 90</b> n (%)	1 (1) 1 (<1)	21 (11)* 20 (10)*	40 (21)* 39 (19)*																																										
<b>PGA of clear or almost clear</b> n (%)	7 (4) 7 (3)	77 (39)* 75 (37)*	111 (57)* 109 (54)*																																										
Initial dose	Placebo (n= 193 n= 204)	Etanercept (25mgx2) (n= 196 n= 204)	Etanercept (50 mgx2) (n= 194 n= 203)																																										
<b>PASI 75</b> %	28 26	45 42	54 50																																										
	Placebo n= 193	25 mg etanercept n= 194	50 mg etanercept n = 194																																										
Week 12 n (%)	50 (26)	140 (72)	150 (77)																																										
	n= 177	n= 188	n= 190																																										

After 12 weeks: all patients received 25 mg etanercept twice weekly.

**Observation time**

24 weeks. The initial randomized treatment groups remained blinded throughout week 24.

**Endpoint** Efficacy (PASI 75, PGA), quality of life (DLQI) and adverse events.

**Drop out**

559 patients (96 %) completed the initial 12 weeks. 538 (97) of 557 patients completed 24 weeks of the study.

Week 24 n (%)	118 (67)	144 (77)	136 (72)
------------------	----------	----------	----------

\*Patients with meaningful response to DLQI total score (≥ 5 point improvement or a score of 0)

**Adverse events**

	Placebo	Etanercept (25mg)	Etanercept (50 mg)
<b>Week 0 - 12</b>	(n= 193 )	(n= 196)	(n= 194)
Injection site reaction	11 (6)	26 (13)	35 (18)
Upper respiratory infection	25 (13)	26 (13)	25 (13)
Accidental injury	12 (6)	8 (4)	13 (7)
<b>Week 13 - 24</b>	(n= 177)	(n= 190)	(n= 190)
Injection site reaction	18 (10)	9 (5)	7 (4)
Upper respiratory infection	29 (16)	30 (16)	24 (13)
Accidental injury	11 (6)	7 (4)	9 (5)

Data are number (%). Adverse events reported in at least 5 % of patients.

**Conclusions as stated by the authors**

**Papp et al.** Etanercept provided meaningful benefit to patients with chronic plaque psoriasis, with no apparent decrease in efficacy after dose reduction

**Krueger et al.** Etanercept therapy improves patient reported outcomes in patients with psoriasis and makes a meaningful difference to their lives.

These results support the efficacy profile of physician-reported clinical measures while providing a more complete understanding of the benefits experienced by patients with psoriasis treated with etanercept.

**Study** Tyring S et al, (48), Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial.

<i>Study characteristics</i>	<i>Results and conclusions</i>		<i>Comments from the group</i>																														
<p><b>Study design</b> RCT, double-blind multicenter study, USA and Canada</p> <p><b>Medication</b> Etanercept</p> <p><b>Patient characteristics</b> Patients &gt; 18 years with plaque psoriasis involving &gt;10 % of their body surface area and PASI &gt;10. 34% history of PsA.</p> <p>N=620, mean age, 45.6 (placebo group) 45.8 (study group). Stratified at baseline into two groups : +/- prior systemic therapy or phototherapy</p> <p>The analyses is based on the n= 618 patients who received at least one dose of investigational product. Flow chart of randomized patients is shown <i>Study group</i>; n = 311 <i>Control group</i>; n = 309</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study groups</i>; 50 mg etanercept twice weekly <i>Control group</i>; placebo twice weekly</p> <p><b>Observation time</b> 12 weeks</p> <p><b>Endpoint</b> Efficacy (PASI), quality of life (DLQI) and adverse events.</p> <p><b>Drop out</b> 597 of 618 patients completed the 12- week study period.</p>	<p><b>Results and conclusions</b></p> <p><b>Efficacy</b></p> <table border="1" data-bbox="763 284 1630 564"> <thead> <tr> <th>Week 12</th> <th>Placebo (n= 306)</th> <th>Etanercept (n= 311)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 50</b><sup>1</sup> n (%)</td> <td>43 (14)</td> <td>229 (74)</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b><sup>2</sup> n (%)</td> <td>15 (5)</td> <td>147 (47)</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 90</b><sup>3</sup> n (%)</td> <td>4 (1)</td> <td>65 (21)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup>difference 60 %, 95 % CI 53-66, p&lt;0.0001 <sup>2</sup>difference 42 %, 95 % CI 36-48, p&lt;0.0001 <sup>3</sup>difference 20 %, 95 % CI 15-24, p&lt;0.0001</p> <p><b>Quality of life</b> At week 12, mean percentage improvement in DLQI was 69.1 % in study group and 22.1 % in the control group (p&lt;0.0001; difference 47 %, 95 % CI 40-50).</p> <p><b>Adverse events</b></p> <table border="1" data-bbox="763 855 1630 1185"> <thead> <tr> <th>Week 12 n (%)</th> <th>Placebo (n= 306)</th> <th>Etanercept (n= 311)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>At least 1 serious adverse event</td> <td>3 (1)</td> <td>6 (1.9)</td> </tr> <tr> <td>At least 1 infection</td> <td>71 (23.2)</td> <td>87 (27.9)</td> </tr> <tr> <td>At least 1 serious infection</td> <td>1 (0.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>At least 1 injection site reaction</td> <td>2 (0.7)</td> <td>34 (10.9)</td> </tr> <tr> <td>Upper respiratory tract infection</td> <td>14 (4.6)</td> <td>12 (3.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Conclusions as stated by the authors</b> Etanercept treatment might relieve fatigue and symptoms of depression associated with this chronic disease.</p>		Week 12	Placebo (n= 306)	Etanercept (n= 311)	<b>PASI 50</b> <sup>1</sup> n (%)	43 (14)	229 (74)	<b>PASI 75</b> <sup>2</sup> n (%)	15 (5)	147 (47)	<b>PASI 90</b> <sup>3</sup> n (%)	4 (1)	65 (21)	Week 12 n (%)	Placebo (n= 306)	Etanercept (n= 311)	At least 1 serious adverse event	3 (1)	6 (1.9)	At least 1 infection	71 (23.2)	87 (27.9)	At least 1 serious infection	1 (0.3)	0	At least 1 injection site reaction	2 (0.7)	34 (10.9)	Upper respiratory tract infection	14 (4.6)	12 (3.8)	<p><b>Comments from the group</b> Main focus of the study was on fatigue and symptoms of depression which will not be reported in this table.</p> <p><b>Quality</b> High (RCT)</p> <p><b>Conclusions as stated by the review group</b> At week 12 etanercept has a significant effect on psoriasis</p>
Week 12	Placebo (n= 306)	Etanercept (n= 311)																															
<b>PASI 50</b> <sup>1</sup> n (%)	43 (14)	229 (74)																															
<b>PASI 75</b> <sup>2</sup> n (%)	15 (5)	147 (47)																															
<b>PASI 90</b> <sup>3</sup> n (%)	4 (1)	65 (21)																															
Week 12 n (%)	Placebo (n= 306)	Etanercept (n= 311)																															
At least 1 serious adverse event	3 (1)	6 (1.9)																															
At least 1 infection	71 (23.2)	87 (27.9)																															
At least 1 serious infection	1 (0.3)	0																															
At least 1 injection site reaction	2 (0.7)	34 (10.9)																															
Upper respiratory tract infection	14 (4.6)	12 (3.8)																															

**Study** Gordon KB et al. 2006, (49) Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study

Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group																																													
<p><b>Study design</b> RCT. Double-blinded. Multicenter study, 18 sites in USA and Canada.</p> <p><b>Medication</b> Adalimumab</p> <p><b>Patient characteristics</b> Men and women &gt;18 years with plaque psoriasis of at least 1-year duration and involving &gt;5 % of their body surface area.</p> <p>N=148 randomized, age 20 – 86 years</p> <p>The analyses is based on the n= 147 patients who received at least one dose of investigational product. Flow chart of randomized patients is shown</p> <p><i>Study group 1): n=45</i> <i>Study group 2): n=50</i> <i>Control group: n=52</i></p> <p><b>Intervention</b> <u>12-week trial:</u> <i>Study group:</i> Adalimumab; 1) 80 mg at week 0, 40 mg every other week (eow) from week 1. 2) 80 mg at weeks 0 and 1, 40 mg/wk from week 2. <i>Control group:</i> placebo; weekly beginning at week 0.</p> <p><u>48-week extension trial:</u> <i>Study group:</i> continued their assigned dosages.</p>	<p><b>Results and conclusions</b></p> <p><b>Efficacy</b></p> <p><b>PASI 50</b></p> <table border="1" data-bbox="779 379 1552 608"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo/ 40 mg eow n = 52</th> <th>Adalimumab (40 mg eow) n = 45</th> <th>Adalimumab (40 mg/wk) n =50</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Week 12</td> <td></td> <td>76</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td>Week 24</td> <td>77</td> <td>73</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Week 60</td> <td></td> <td>64</td> <td>66</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data reported as %</p> <p><b>PASI 75</b></p> <table border="1" data-bbox="779 699 1552 979"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo/ 40 mg eow n = 52</th> <th>Adalimumab (40 mg eow) n = 45</th> <th>Adalimumab (40 mg/wk) n =50</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Week 12</td> <td>2 (4 %)</td> <td>24 (53 %)*</td> <td>40 (80 %)*</td> </tr> <tr> <td>Week 24</td> <td>55 %</td> <td>64 %</td> <td>72 %</td> </tr> <tr> <td>Week 36</td> <td>57 %</td> <td>62 %</td> <td>68 %</td> </tr> <tr> <td>Week 60</td> <td>45 %</td> <td>56 %</td> <td>64 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data reported as n (%) *p&lt;0.001</p> <p><b>PGA of clear or almost clear</b></p> <table border="1" data-bbox="779 1102 1552 1257"> <thead> <tr> <th></th> <th>Adalimumab (40 mg eow), n= 45</th> <th>Adalimumab (40 mg/wk), n= 50</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Week 12</td> <td>49 %</td> <td>76%</td> </tr> <tr> <td>Week 60</td> <td>44 %</td> <td>52 %</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Adverse events</b> Adalimumab therapy was generally well tolerated. 9 % discontin-</p>		Placebo/ 40 mg eow n = 52	Adalimumab (40 mg eow) n = 45	Adalimumab (40 mg/wk) n =50	Week 12		76	88	Week 24	77	73		Week 60		64	66		Placebo/ 40 mg eow n = 52	Adalimumab (40 mg eow) n = 45	Adalimumab (40 mg/wk) n =50	Week 12	2 (4 %)	24 (53 %)*	40 (80 %)*	Week 24	55 %	64 %	72 %	Week 36	57 %	62 %	68 %	Week 60	45 %	56 %	64 %		Adalimumab (40 mg eow), n= 45	Adalimumab (40 mg/wk), n= 50	Week 12	49 %	76%	Week 60	44 %	52 %	<p>BSA &gt; 5%, baseline PASI (2, 3-40,4), mean ca. 16; patients with mild to moderate psoriasis is also included in the study.</p> <p><b>Quality</b> High (RCT)</p> <p><b>Conclusions as stated by the review group</b> Adalimumab improves mild, moderate and severe psoriasis significantly after 12 weeks of treatment.</p>
	Placebo/ 40 mg eow n = 52	Adalimumab (40 mg eow) n = 45	Adalimumab (40 mg/wk) n =50																																												
Week 12		76	88																																												
Week 24	77	73																																													
Week 60		64	66																																												
	Placebo/ 40 mg eow n = 52	Adalimumab (40 mg eow) n = 45	Adalimumab (40 mg/wk) n =50																																												
Week 12	2 (4 %)	24 (53 %)*	40 (80 %)*																																												
Week 24	55 %	64 %	72 %																																												
Week 36	57 %	62 %	68 %																																												
Week 60	45 %	56 %	64 %																																												
	Adalimumab (40 mg eow), n= 45	Adalimumab (40 mg/wk), n= 50																																													
Week 12	49 %	76%																																													
Week 60	44 %	52 %																																													

*Control group:* 80 mg adalimumab at week 12, 40 mg eow from week 13.

**Week 25-60:**

Patients in the placebo/eow and eow groups were eligible to adalimumab 40 mg/wk if PASI <50 %.

If PASI still <50 after 8 weeks of Adalimumab 50 mg weekly, patients were discontinued from the study.

**Observation time** 60 weeks. Weeks 25-60 were open-labelled.

**Endpoint** Efficacy (PASI 75, PGA) and adverse events.

**Drop out**

90 % (132 of 147) of patients completed 24 weeks, and 72 % (106 of 147) of patients completed 60 weeks of treatment.

ued treatment because of an adverse event (AE).

**Week 0 – 12**

	Placebo n= 52	Adalimumab (40 mg eow) n= 45	Adalimumab (40 mg/wk) n= 50
Any AE	35 (67.3)	28 (62.2)	39 (78.0)
Any SAE*	0	1 (2)	4 (8.0)
Any infectious SAE*	0	0	1 (2)
Any AEs leading to discontinuation	1 (1.9)	2 (4.4)	3 (6.0)

\*SAE, serious AE

**Week 12 – 60**

	Placebo->40 mg eow and adalimumab 40 mg eow, n= 92	Adalimumab (40 mg/wk) n= 50
Any AE	72 (78.3)	39 (78)
Any SAE	2 (2.2)	7 (14)
Any infectious SAE	0	0
Any AEs leading to discontinuation	3 (3.3)	5 (10.0)

Data reported as n (%)

**Conclusions as stated by the authors**

Adalimumab significantly improved psoriasis and was well tolerated for 60 weeks.



**Study** Lebwohl M et al. 2003 (52), A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis.

Study characteristics	Results and conclusions				Comments from the group																																																																												
<p><b>Study design</b> RCT. Double-blinded. Multicenter study, USA and Canada.</p> <p><b>Medication</b> Efalizumab</p> <p><b>Patient characteristics</b> Patients 18 - 70 years with plaque psoriasis involving &gt;10 % of their body surface area and PASI &gt;12</p> <p>N = 597, mean age 46 years Flow chart of randomized patients is shown</p> <p><i>Study group:</i> n = 475 <i>Control group:</i> n = 122</p> <p><b>Intervention</b> First 12 weeks <i>Study group:</i> efalizumab; 1 mg/kg per week, n = 232 or 2 mg/kg per week, n = 243; <i>Control group:</i> placebo, n = 122.</p> <p>Week 13-24 Study subgroups based on PASI baseline at week 12, n= 434 PASI ≥ 75 % and 50 - 74 % (randomized to 2 mg/kg efalizumab every other week, n = 85, or weekly, n = 86, or placebo, n = 86) and PASI &lt; 50 % (randomized to 4 mg/kg efalizumab, n = 118 or placebo, n = 59).</p> <p><b>Observation time</b> 24 weeks.</p>	<p><b>Results and conclusions</b></p> <p><b>Efficacy</b></p> <table border="1" data-bbox="797 320 1637 480"> <thead> <tr> <th>Week 12</th> <th>Placebo n= 122</th> <th>Efalizumab 1 mg/kg/wk n= 232</th> <th>Efalizumab 2mg/kg/wk n= 243</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 50</b></td> <td>19 (16)</td> <td>120 (52)*</td> <td>138 (57)*</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b></td> <td>6 (5)</td> <td>52 (22)*</td> <td>69 (28)*</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 90</b></td> <td>1 (&lt;1)</td> <td>10 (4)*</td> <td>15 (6)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>* p&lt;0.001 for the comparison with the placebo group. Data reported as n (%)</p> <p><b>Week 24</b></p> <table border="1" data-bbox="797 603 1637 807"> <thead> <tr> <th colspan="4">Subjects with improvement of ≥75% at week 12</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Placebo n= 40</th> <th>Efalizumab 2 mg/kg every other wk n= 40</th> <th>Efalizumab 2mg/kg/wk n= 39</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 50</b></td> <td>16 (40)</td> <td>38 (95)</td> <td>35 (90)</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b></td> <td>8 (20)</td> <td>31 (78)*</td> <td>30 (77)*</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 90</b></td> <td>1 (2)</td> <td>13 (32)</td> <td>12 (31)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="797 815 1637 1019"> <thead> <tr> <th colspan="4">Subjects with improvement of 50-74% at week 12</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Placebo n= 46</th> <th>Efalizumab 2 mg/kg every other wk n= 45</th> <th>Efalizumab 2mg/kg/wk n= 47</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 50</b></td> <td>5 (11)</td> <td>30 (67)</td> <td>35 (74)</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b></td> <td>2 (4)</td> <td>13 (29)<sup>§</sup></td> <td>25 (53)*</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 90</b></td> <td>0</td> <td>3 (7)</td> <td>1 (2)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="797 1027 1637 1198"> <thead> <tr> <th colspan="4">Subjects with improvement of &lt;50% at week 12</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Placebo n= 59</th> <th>Efalizumab 4 mg/kg/wk n= 118</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 50</b></td> <td>9 (15)</td> <td>47 (40)</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b></td> <td>1 (2)</td> <td>15 (13)<sup>£</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>PASI 90</b></td> <td>1 (2)</td> <td>5 (4)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* p&lt;0.001 for the comparison with the placebo group.  <sup>§</sup> p=0.002 for the comparison with the placebo group.  <sup>£</sup> p=0.02 for the comparison with the placebo group.                      Data reported as n (%)</p> <p><b>Adverse events</b></p>				Week 12	Placebo n= 122	Efalizumab 1 mg/kg/wk n= 232	Efalizumab 2mg/kg/wk n= 243	<b>PASI 50</b>	19 (16)	120 (52)*	138 (57)*	<b>PASI 75</b>	6 (5)	52 (22)*	69 (28)*	<b>PASI 90</b>	1 (<1)	10 (4)*	15 (6)*	Subjects with improvement of ≥75% at week 12					Placebo n= 40	Efalizumab 2 mg/kg every other wk n= 40	Efalizumab 2mg/kg/wk n= 39	<b>PASI 50</b>	16 (40)	38 (95)	35 (90)	<b>PASI 75</b>	8 (20)	31 (78)*	30 (77)*	<b>PASI 90</b>	1 (2)	13 (32)	12 (31)	Subjects with improvement of 50-74% at week 12					Placebo n= 46	Efalizumab 2 mg/kg every other wk n= 45	Efalizumab 2mg/kg/wk n= 47	<b>PASI 50</b>	5 (11)	30 (67)	35 (74)	<b>PASI 75</b>	2 (4)	13 (29) <sup>§</sup>	25 (53)*	<b>PASI 90</b>	0	3 (7)	1 (2)	Subjects with improvement of <50% at week 12					Placebo n= 59	Efalizumab 4 mg/kg/wk n= 118		<b>PASI 50</b>	9 (15)	47 (40)		<b>PASI 75</b>	1 (2)	15 (13) <sup>£</sup>		<b>PASI 90</b>	1 (2)	5 (4)		<p><b>Quality:</b> High (RCT)</p> <p><b>Conclusions as stated by the review group:</b> The results indicate that efalizumab is effective and well tolerated in plaque psoriasis.</p>
Week 12	Placebo n= 122	Efalizumab 1 mg/kg/wk n= 232	Efalizumab 2mg/kg/wk n= 243																																																																														
<b>PASI 50</b>	19 (16)	120 (52)*	138 (57)*																																																																														
<b>PASI 75</b>	6 (5)	52 (22)*	69 (28)*																																																																														
<b>PASI 90</b>	1 (<1)	10 (4)*	15 (6)*																																																																														
Subjects with improvement of ≥75% at week 12																																																																																	
	Placebo n= 40	Efalizumab 2 mg/kg every other wk n= 40	Efalizumab 2mg/kg/wk n= 39																																																																														
<b>PASI 50</b>	16 (40)	38 (95)	35 (90)																																																																														
<b>PASI 75</b>	8 (20)	31 (78)*	30 (77)*																																																																														
<b>PASI 90</b>	1 (2)	13 (32)	12 (31)																																																																														
Subjects with improvement of 50-74% at week 12																																																																																	
	Placebo n= 46	Efalizumab 2 mg/kg every other wk n= 45	Efalizumab 2mg/kg/wk n= 47																																																																														
<b>PASI 50</b>	5 (11)	30 (67)	35 (74)																																																																														
<b>PASI 75</b>	2 (4)	13 (29) <sup>§</sup>	25 (53)*																																																																														
<b>PASI 90</b>	0	3 (7)	1 (2)																																																																														
Subjects with improvement of <50% at week 12																																																																																	
	Placebo n= 59	Efalizumab 4 mg/kg/wk n= 118																																																																															
<b>PASI 50</b>	9 (15)	47 (40)																																																																															
<b>PASI 75</b>	1 (2)	15 (13) <sup>£</sup>																																																																															
<b>PASI 90</b>	1 (2)	5 (4)																																																																															

<p><b>Endpoint</b> Efficacy (PASI 50, 75, 90) and adverse events.</p> <p><b>Drop out</b> 549 patients completed the first 12 weeks of the treatment. 355 patients completed weeks 13-24 of the treatment.</p>	<p><b>Week 12</b></p>			
		<p>Placebo n= 122</p>	<p>Efalizumab 1 mg/kg/wk n= 232</p>	
<p>Any AE</p>	<p>91 (75)</p>	<p>199 (86)</p>	<p>207 (85)</p>	
<p>Serious AE</p>	<p>1 (1)</p>	<p>4 (2)</p>	<p>7 (3)</p>	
<p>AE leading to withdrawal from study</p>	<p>2 (2)</p>	<p>9 (4)</p>	<p>7 (3)</p>	
<p>Infection</p>	<p>19 (16)</p>	<p>27 (12)</p>	<p>43 (18)</p>	
<p>Data reported as n (%)</p>				
<p><b>Conclusions as stated by the authors</b></p>				
<p>Efalizumab therapy resulted in significant improvements in plaque psoriasis in subjects with moderate-to-severe disease. Extending treatment from 12 to 24 weeks resulted in both maintenance and improvement of responses.</p>				

**Study** Papp KA et al. 2006, (56), Safety of efalizumab in adults with chronic moderate to severe plaque psoriasis: A phase IIIb, randomized, controlled trial.

Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group																											
<p><b>Study design</b> RCT. Double-blinded. Multicenter study, 58 sites in USA and Canada.</p> <p><b>Medication</b> Efalizumab</p> <p><b>Patient characteristics</b> Patients 18 - 75 years with plaque psoriasis involving &gt;10 % of their body surface area and PASI &gt;12</p> <p>N = 686, mean age 18 - 74 years Flow chart of randomized patients is not shown</p> <p><i>Study group:</i> n = 450 (one patient was randomized but did not receive any study drug I omitted from the analysis of safety). <i>Control group:</i> n = 236</p> <p><b>Intervention</b> <i>Study group:</i> 1 mg/kg efalizumab per week for 12 weeks. The initial dose was 0.7 mg/kg.</p> <p><i>Control group:</i> placebo; weekly for 12 weeks</p> <p><b>Observation time</b> 12 weeks.</p> <p><b>Endpoint</b> Efficacy (PASI 75, PGA) and adverse events</p> <p><b>Drop out</b> A total of 47 patients discontinued treatment. Two due to death (placebo group).</p>	<p><b>Efficacy</b></p> <table border="1" data-bbox="779 320 1630 523"> <thead> <tr> <th>Week 12</th> <th>Placebo n = 236</th> <th>Efalizumab n = 450</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PASI 50</td> <td>14.0</td> <td>52,0</td> </tr> <tr> <td>PASI 75</td> <td>3.0</td> <td>23,6</td> </tr> <tr> <td>sPGA*</td> <td>4.2</td> <td>20.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>*static PGA of minimal or clear Data reported as %</p> <p><b>Adverse events</b></p> <table border="1" data-bbox="779 647 1630 927"> <thead> <tr> <th>Week 12</th> <th>Placebo n= 236</th> <th>Efalizumab n= 449</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All adverse events</td> <td>172(72.9)</td> <td>369 (82.2)</td> </tr> <tr> <td>Serious adverse events</td> <td>8 (3.4)</td> <td>8 (1.8)</td> </tr> <tr> <td>Deaths</td> <td>2 (0.8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Diagnosed infections</td> <td>66 (28.0)</td> <td>143 (31.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data reported as n (%)</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors</b> Efalizumab treatment SC for 12 weeks was safe, well tolerated, and effective in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis.</p>	Week 12	Placebo n = 236	Efalizumab n = 450	PASI 50	14.0	52,0	PASI 75	3.0	23,6	sPGA*	4.2	20.2	Week 12	Placebo n= 236	Efalizumab n= 449	All adverse events	172(72.9)	369 (82.2)	Serious adverse events	8 (3.4)	8 (1.8)	Deaths	2 (0.8)	0	Diagnosed infections	66 (28.0)	143 (31.8)	<p><b>Quality:</b> High (RCT)</p> <p><b>Conclusions as stated by the review group:</b> Efalizumab treatment for 12 weeks was safe and well tolerated.</p>
Week 12	Placebo n = 236	Efalizumab n = 450																											
PASI 50	14.0	52,0																											
PASI 75	3.0	23,6																											
sPGA*	4.2	20.2																											
Week 12	Placebo n= 236	Efalizumab n= 449																											
All adverse events	172(72.9)	369 (82.2)																											
Serious adverse events	8 (3.4)	8 (1.8)																											
Deaths	2 (0.8)	0																											
Diagnosed infections	66 (28.0)	143 (31.8)																											

**Study** Leonardi CL et al. 2005, (53), Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: Results from a randomized phase III trial.

Study characteristics	Results and conclusions				Comments from the group																																																												
<p><b>Study design</b> RCT. Double-blinded. Multicenter study, USA and Canada.</p> <p><b>Medication</b> Efalizumab</p> <p><b>Patient characteristics</b> Patients 18 - 70 years with plaque psoriasis involving ≥10 % of their body surface area and PASI ≥12</p> <p>N = 498, age 18 - 75years Flow chart of randomized patients is not shown</p> <p><i>Study group:</i> n = 328 <i>Control group:</i> n = 170</p> <p><b>Intervention</b> <i>Study group:</i> 1 mg/kg (n=162) or 2 mg/kg efalizumab (n=166) per week for 12 weeks. The initial dose was 0.7 mg/kg.</p> <p><i>Control group:</i> placebo; weekly for 12 weeks, n= 170.</p> <p>Efalizumab treated patients who did not achieve PASI-75 at week 12 were re-randomized within their dose group to efalizumab (n=123) or placebo (n=60) (weeks 13-24). N= 183.</p> <p><b>Observation time</b> 24 weeks.</p> <p><b>Endpoint</b> Efficacy (PASI 50,75, 90, PGA) and adverse events.</p> <p><b>Drop out</b></p>	<p><b>Efficacy</b></p> <table border="1" data-bbox="779 284 1641 555"> <thead> <tr> <th>Week 12</th> <th>Placebo n = 170</th> <th>Efalizumab 1 mg/kg n = 162</th> <th>Efalizumab 2 mg/kg n = 166</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 50</b></td> <td>25 (14.7)</td> <td>99 (61.1)<sup>‡</sup></td> <td>85 (51.2)<sup>‡</sup></td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b></td> <td>4 (2.4)</td> <td>63 (38.9)<sup>‡</sup></td> <td>44 (26.5)<sup>‡</sup></td> </tr> <tr> <td><b>PASI 90</b></td> <td>2 (1.2)</td> <td>20 (12.3)</td> <td>8 (4.8)</td> </tr> <tr> <td><b>sPGA*</b></td> <td>5 (2.9)</td> <td>52<sup>‡</sup> (32.1)</td> <td>37<sup>‡</sup> (22.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*static PGA of minimal or clear, <sup>‡</sup>p&lt;0.001, efalizumab vs placebo Data reported as n (%)</p> <table border="1" data-bbox="779 651 1641 906"> <thead> <tr> <th>Week 24</th> <th>Placebo n = 60</th> <th>Efalizumab 1 mg/kg n = 57</th> <th>Efalizumab 2 mg/kg n = 66</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 50</b></td> <td>14 (23.3)</td> <td>26 (45.6)</td> <td>35 (53.0)</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b></td> <td>4 (6.7)</td> <td>12 (21.1)</td> <td>13 (19.7)</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 90</b></td> <td>1 (1.7)</td> <td>5 (8.8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><b>sPGA*</b></td> <td>4 (6.7)</td> <td>12 (21.1)</td> <td>13 (19.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*static PGA of minimal or clear Data reported as n (%)</p> <p><b>Adverse events</b></p> <table border="1" data-bbox="779 1026 1641 1401"> <thead> <tr> <th>Week 12</th> <th>Placebo n = 170</th> <th>Efalizumab 1 mg/kg n = 162</th> <th>Efalizumab 2 mg/kg n = 166</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total</td> <td>130 (76.5)</td> <td>135 (83.3)</td> <td>148 (98.2)</td> </tr> <tr> <td>Serious adverse events</td> <td>2 (1.2)</td> <td>3 (1.9)</td> <td>5 (3.0)</td> </tr> <tr> <td>Infection related adverse events</td> <td>39 (22.9)</td> <td>44 (27.2)</td> <td>41 (24.7)</td> </tr> <tr> <td>Adverse events leading to withdrawal</td> <td>6 (3.5)</td> <td>6 (3.7)</td> <td>8 (4.8)</td> </tr> </tbody> </table>				Week 12	Placebo n = 170	Efalizumab 1 mg/kg n = 162	Efalizumab 2 mg/kg n = 166	<b>PASI 50</b>	25 (14.7)	99 (61.1) <sup>‡</sup>	85 (51.2) <sup>‡</sup>	<b>PASI 75</b>	4 (2.4)	63 (38.9) <sup>‡</sup>	44 (26.5) <sup>‡</sup>	<b>PASI 90</b>	2 (1.2)	20 (12.3)	8 (4.8)	<b>sPGA*</b>	5 (2.9)	52 <sup>‡</sup> (32.1)	37 <sup>‡</sup> (22.3)	Week 24	Placebo n = 60	Efalizumab 1 mg/kg n = 57	Efalizumab 2 mg/kg n = 66	<b>PASI 50</b>	14 (23.3)	26 (45.6)	35 (53.0)	<b>PASI 75</b>	4 (6.7)	12 (21.1)	13 (19.7)	<b>PASI 90</b>	1 (1.7)	5 (8.8)	0	<b>sPGA*</b>	4 (6.7)	12 (21.1)	13 (19.7)	Week 12	Placebo n = 170	Efalizumab 1 mg/kg n = 162	Efalizumab 2 mg/kg n = 166	Total	130 (76.5)	135 (83.3)	148 (98.2)	Serious adverse events	2 (1.2)	3 (1.9)	5 (3.0)	Infection related adverse events	39 (22.9)	44 (27.2)	41 (24.7)	Adverse events leading to withdrawal	6 (3.5)	6 (3.7)	8 (4.8)	<p>High number of drop-outs. 10,9 % during first treatment and 40,4 % during extended treatment.</p> <p><b>Quality</b> High (RCT)</p> <p><b>Conclusions as stated by the review group</b> The results indicate that efalizumab is effective and well tolerated in plaque psoriasis. Non-responders after 12 weeks (&lt; PASI 75) have little additional improvement by maintaining the treatment.</p>
Week 12	Placebo n = 170	Efalizumab 1 mg/kg n = 162	Efalizumab 2 mg/kg n = 166																																																														
<b>PASI 50</b>	25 (14.7)	99 (61.1) <sup>‡</sup>	85 (51.2) <sup>‡</sup>																																																														
<b>PASI 75</b>	4 (2.4)	63 (38.9) <sup>‡</sup>	44 (26.5) <sup>‡</sup>																																																														
<b>PASI 90</b>	2 (1.2)	20 (12.3)	8 (4.8)																																																														
<b>sPGA*</b>	5 (2.9)	52 <sup>‡</sup> (32.1)	37 <sup>‡</sup> (22.3)																																																														
Week 24	Placebo n = 60	Efalizumab 1 mg/kg n = 57	Efalizumab 2 mg/kg n = 66																																																														
<b>PASI 50</b>	14 (23.3)	26 (45.6)	35 (53.0)																																																														
<b>PASI 75</b>	4 (6.7)	12 (21.1)	13 (19.7)																																																														
<b>PASI 90</b>	1 (1.7)	5 (8.8)	0																																																														
<b>sPGA*</b>	4 (6.7)	12 (21.1)	13 (19.7)																																																														
Week 12	Placebo n = 170	Efalizumab 1 mg/kg n = 162	Efalizumab 2 mg/kg n = 166																																																														
Total	130 (76.5)	135 (83.3)	148 (98.2)																																																														
Serious adverse events	2 (1.2)	3 (1.9)	5 (3.0)																																																														
Infection related adverse events	39 (22.9)	44 (27.2)	41 (24.7)																																																														
Adverse events leading to withdrawal	6 (3.5)	6 (3.7)	8 (4.8)																																																														

53 of 489 patients discontinued first treatment.  
74 of 183 patients discontinued extended treatment.

Data reported as n (%)

<b>Week 24</b>	Placebo n = 59	Efalizumab 1 mg/kg n = 57	Efalizumab 2 mg/kg n = 66
Total	46 (78.0)	45 (78.9)	53 (80.3)
Serious adverse events	2 (3.4)	1 (1.8)	4 (6.1)
Infection related adverse events	12 (20.3)	17 (29.8)	15 (22.7)
Adverse events leading to withdrawal	7 (11.9)	3 (5.3)	4 (6.0)

Data reported as n (%)

**Conclusions as stated by the authors**

Twelve-week efalizumab treatment resulted in significant improvement; extension of therapy to 24 weeks resulted in additional improvement in patients who initially had not achieved PASI-75. There were no significant changes in safety profile during weeks 13-24.

**Study** Gordon KB et al. 2003, (51), Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis. Menter A et al. 2005 (54) Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis.

<i>Study characteristics</i>	<i>Results and conclusions</i>	<i>Comments from the group</i>																								
<p><b>Study design</b> RCT. Double-blinded. Multicenter study, 30 sites in USA and Canada.</p> <p><b>Medication</b> Efalizumab</p> <p><b>Patient characteristics</b> Patients 18 - 75 years with plaque psoriasis involving &gt;10 % of their body surface area and PASI &gt;12</p> <p>N = 556, mean age 18 - 75 years Flow chart of randomized patients is shown</p> <p><i>Study group:</i> n = 369 <i>Control group:</i> n = 187</p> <p><b>Intervention</b> <i>Study group:</i> 1 mg/kg efalizumab per week for 12 weeks. The initial dose was 0.7 mg/kg.</p> <p>1 mg/kg efalizumab for 12 weeks (week 13-24)</p> <p><i>Control group:</i> placebo; weekly for 12 weeks, 1 mg/kg efalizumab weekly for 12 weeks (week 13-24).</p> <p>N= 516 patients entered the open-label treatment period, n= 174 from the control group and n= 342 from the study group.</p> <p><b>Observation time</b> 24 weeks. Week 13-24 were open label.</p> <p><b>Endpoint</b> Efficacy (PASI 75, PGA) and ad-</p>	<p><b>Results and conclusions</b></p> <p><b>Efficacy</b></p> <table border="1" data-bbox="779 347 1630 555"> <thead> <tr> <th>Week 12</th> <th>Placebo n = 187</th> <th>Efalizumab n = 369</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 50</b></td> <td>26 (14)</td> <td>216 (59)</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b></td> <td>8 (4)</td> <td>98 (27)</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 90</b></td> <td>1 (1)</td> <td>19 (5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data reported as n (%)</p> <table border="1" data-bbox="779 611 1630 818"> <thead> <tr> <th>Week 24</th> <th>Placebo/ efalizumab n = 174</th> <th>Efalizumab n = 368</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 50</b></td> <td>(60)</td> <td>245 (67) (95 % CI 62-71)</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b></td> <td>(24)</td> <td>161 (44) (95 % CI 39-49)</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 90</b></td> <td></td> <td>55 (15)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data reported as n (%)</p> <p><b>sPGA</b> The proportion of efalizumab-treated patients who achieved sPGA rating of minimal or clear was 36 % (95 % CI 31-41) compared with 26 % at week 12.</p> <p><b>Quality of life</b> At week 12, the mean percentage improvement from baseline in DLQI overall score was 47 % in the study group and 14 % in the control group.</p> <p>At week 24 continuous efalizumab treatment resulted in a 49.2 % improvement in DLQI score from baseline. For patients who received placebo followed by efalizumab, the mean improvement in DLQI score was 49 % from baseline.</p> <p><b>Adverse events</b></p>	Week 12	Placebo n = 187	Efalizumab n = 369	<b>PASI 50</b>	26 (14)	216 (59)	<b>PASI 75</b>	8 (4)	98 (27)	<b>PASI 90</b>	1 (1)	19 (5)	Week 24	Placebo/ efalizumab n = 174	Efalizumab n = 368	<b>PASI 50</b>	(60)	245 (67) (95 % CI 62-71)	<b>PASI 75</b>	(24)	161 (44) (95 % CI 39-49)	<b>PASI 90</b>		55 (15)	<p><b>Quality:</b> High (RCT)</p> <p><b>Conclusions as stated by the review group</b> The results from this study presented in these two papers indicate that Efalizumab is effective and well tolerated in patients with moderate to severe psoriasis.</p>
Week 12	Placebo n = 187	Efalizumab n = 369																								
<b>PASI 50</b>	26 (14)	216 (59)																								
<b>PASI 75</b>	8 (4)	98 (27)																								
<b>PASI 90</b>	1 (1)	19 (5)																								
Week 24	Placebo/ efalizumab n = 174	Efalizumab n = 368																								
<b>PASI 50</b>	(60)	245 (67) (95 % CI 62-71)																								
<b>PASI 75</b>	(24)	161 (44) (95 % CI 39-49)																								
<b>PASI 90</b>		55 (15)																								

verse events.

**Drop out**

6.5 % of the study group and 6.4 % of the control group did not complete the treatment.

During weeks 13 – 24, 50 (9.7 %) of the 516 patients discontinued the treatment.

<b>Week 12</b>	Placebo/efalizumab n= 187	Efalizumab n= 368*	p value
Total n (%)	133 (71)	296 (80)	0.02
Infection n (%)	23 (12)	46 (13)	>0.99
<b>Week 24</b>	n= 174	n= 342	
Total	123 (71)	216 (63)	
Infection	17 (10)	38 (11)	

Adverse events occurring in at least 5 % of patients.

\* Excludes 1 patient who was randomized but discontinued before receiving any study drug.

Data reported as n (%)

**Conclusions as stated by the authors**

**Gordon et al.** In this 12-week study, efalizumab resulted in significant improvements in clinical end points, including physician-assessed and dermatology-specific patient reported HRQL measures, in patients with moderate to severe plaque psoriasis.

**Menter et al.** Extending efalizumab treatment from 12 to 24 weeks leads to improved efficacy and maintenance of quality of life with no evidence of cumulative toxic effects noted in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis.

**Study** Dubertret L et al. 2006, (50), 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. Ortonne JP et al. 2005 (55) 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]. Sterry W et al. 2006, (57) Clinical Experience Acquired with Raptiva® (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from extended treatment in an international, Phase III, placebo-controlled trial.

Study characteristics	Results and conclusions				Comments from the group																																				
<p><b>Study design</b> RCT. Double-blinded. Multicenter study, 103 sites in Australia, Canada, Europe, Israel, Mexico and Russia.</p> <p><b>Medication</b> Efalizumab</p> <p><b>Patient characteristics</b> Patients 18 - 75 years with plaque psoriasis involving &gt;10 % of their body surface area and PASI &gt;12</p> <p>N = 793, age (mean ± SD): study group; 44 ± 12 years, control group; 45 ± 12 years. Flow chart of randomized patients is shown</p> <p><i>Study group:</i> n = 529 <i>Control group:</i> n = 264</p> <p><b>Intervention</b> Part I, First Treatment <i>Study group:</i> 1 mg/kg efalizumab per week for 12 weeks. The initial dose was 0.7 mg/kg.</p> <p><i>Control group:</i> placebo; weekly for 12 weeks</p> <p>The protocol included analyses on high-need patients (at least two currently available systemic therapies failed).</p>	<p><b>Efficacy</b></p> <table border="1" data-bbox="723 472 1592 724"> <thead> <tr> <th>Week 12</th> <th>Total Placebo n = 264</th> <th>Total Efalizumab n = 529</th> <th>High-Need Placebo n= 184</th> <th>High-Need efalizumab n= 342</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 50</b></td> <td>38 (14.4)</td> <td>284 (53.7*)</td> <td>22 (12.0)</td> <td>178 (52.0*)</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b></td> <td>4.2</td> <td>31.4*</td> <td>2.7</td> <td>29.5*</td> </tr> <tr> <td><b>sPGA**</b></td> <td>9 (3.4)</td> <td>138 (26.1)</td> <td>5 (2.7)</td> <td>73 (21.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p&lt;0.0001, efalizumab vs. placebo **sPGA, static PGA of minimal or clear Data reported as n (%)</p> <p><b>Week 12 of the ET period</b></p> <table border="1" data-bbox="723 879 1592 1182"> <thead> <tr> <th></th> <th>All n = 308</th> <th>PASI≥50 % but &lt;75 % at FT week 12 n = 118</th> <th>PASI&lt;50 % at FT week 12 n= 188</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PASI 75 at ET* week 12</td> <td>26.6 (21.8-31.9)</td> <td>47.5 (38.2-56.9)</td> <td>12.8 (8.4-18.4)</td> </tr> <tr> <td>PASI 50 at ET* week 12</td> <td>56.5 (50.8-62.1)</td> <td>76.3 (67.6-83.6)</td> <td>43.6 (36.4-51.0)</td> </tr> <tr> <td>PGA of excellent or cleared</td> <td>24.7 (20.0-29.9)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*Two patients entered the ET period despite showing PASI 75 response at week 12 of the FT period. These patients are included in the results for the overall ET period population, but not in the results by category of PASI improvement at week 12 of the FT period. Data reported as % (95 % CI)</p> <p><b>Quality of life</b></p>				Week 12	Total Placebo n = 264	Total Efalizumab n = 529	High-Need Placebo n= 184	High-Need efalizumab n= 342	<b>PASI 50</b>	38 (14.4)	284 (53.7*)	22 (12.0)	178 (52.0*)	<b>PASI 75</b>	4.2	31.4*	2.7	29.5*	<b>sPGA**</b>	9 (3.4)	138 (26.1)	5 (2.7)	73 (21.3)		All n = 308	PASI≥50 % but <75 % at FT week 12 n = 118	PASI<50 % at FT week 12 n= 188	PASI 75 at ET* week 12	26.6 (21.8-31.9)	47.5 (38.2-56.9)	12.8 (8.4-18.4)	PASI 50 at ET* week 12	56.5 (50.8-62.1)	76.3 (67.6-83.6)	43.6 (36.4-51.0)	PGA of excellent or cleared	24.7 (20.0-29.9)			<p><b>Quality:</b> Medium The inclusion criteria were changed during the study.</p> <p><b>Conclusions as stated by the review group</b> It is a huge study with many patients. But-during the study the protocol was amended to introduce the investigation of safety and efficacy in high-need patients. The inclusion criteria were modified which lower the quality of the study.</p>
Week 12	Total Placebo n = 264	Total Efalizumab n = 529	High-Need Placebo n= 184	High-Need efalizumab n= 342																																					
<b>PASI 50</b>	38 (14.4)	284 (53.7*)	22 (12.0)	178 (52.0*)																																					
<b>PASI 75</b>	4.2	31.4*	2.7	29.5*																																					
<b>sPGA**</b>	9 (3.4)	138 (26.1)	5 (2.7)	73 (21.3)																																					
	All n = 308	PASI≥50 % but <75 % at FT week 12 n = 118	PASI<50 % at FT week 12 n= 188																																						
PASI 75 at ET* week 12	26.6 (21.8-31.9)	47.5 (38.2-56.9)	12.8 (8.4-18.4)																																						
PASI 50 at ET* week 12	56.5 (50.8-62.1)	76.3 (67.6-83.6)	43.6 (36.4-51.0)																																						
PGA of excellent or cleared	24.7 (20.0-29.9)																																								



Part II and III, Observation and re-treatment (RT) period. Observation period, 24 weeks or until relapse. Then retreated with 1 mg/kg efalizumab per week.

Part IV, Extended Treatment (ET) Open-label extension period. Patients who did not achieve PASI-75 response after the initial 12 weeks.

**Observation time** 24 weeks.

**Endpoint** Efficacy (PASI 75, PGA), quality of life (DLQI) and adverse events.

**Drop out**

93.6 % of the study group and 93.5 % of the control group completed the first 12-week treatment period.

At week 12, patients in the efalizumab group demonstrated a significantly greater improvement from baseline in DLQI total score compared with placebo patients (5.7 points vs. 2.3 points respectively;  $p < 0.001$ ).

**Adverse events**

<b>Week 12</b>	Total Placebo n = 264	Total Efalizumab n = 529	High-Need Placebo n= 184	High-Need efalizumab n= 342
Any adverse event	59.5	72.4	60.9	74.0
Any serious adverse event	3.4	5.5	3.8	5.8
Adverse events leading to withdrawal	2.7	5.7	2.7	5.6
Diagnosed infection related adverse events	20.1	28.4	25.5	30.7

Data reported as %

**Adverse event in the RT and ET periods**

	RT period		ET period	
	FT Placebo n = 8	FT Efalizumab n = 145	FT Placebo n= 235	FT efalizumab n= 308
Patients with $\geq 1$ adverse event	3 (37.5)	56 (38.6)	112 (47.7)	135 (43.8)
Serious adverse events	0	9 (6.2)	4 (1.7)	19 (6.2)
Treatment discontinuation due to adverse	0	4 (2.8)	5 (2.1)	16 (5.2)

	<table border="1" data-bbox="719 188 1592 217"> <tr> <td data-bbox="719 188 882 217">events</td> <td data-bbox="882 188 1034 217"></td> <td data-bbox="1034 188 1218 217"></td> <td data-bbox="1218 188 1402 217"></td> <td data-bbox="1402 188 1592 217"></td> </tr> </table> <p data-bbox="719 217 1003 245">Data reported as n (%)</p> <p data-bbox="719 280 1205 309"><b>Conclusions as stated by the authors</b></p> <p data-bbox="719 309 1626 491"><b>Dubertret et al.</b> The efficacy and safety of efalizumab therapy were comparable between high-need patients and the more general moderate-to-severe psoriasis patient population. In view of its demonstrated efficacy and safety profile, efalizumab represents a valuable option for the treatment of adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, including high-need patients.</p> <p data-bbox="719 491 1626 673"><b>Ortonne et al.</b> A 12-week course of efalizumab improved HRQOL and other patient-reported outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. The benefits of efalizumab therapy in High-Need patients were similar to those observed in the total study population, indicating that the beneficial impact of efalizumab on QOL is consistent regardless of disease severity, prior therapy, or contraindications to previous therapies.</p> <p data-bbox="719 673 1626 805"><b>Sterry et al.</b> These results demonstrate additional benefit of continuing efalizumab. Re-treatment re-established disease control in patients with PASI-75 who relapsed following treatment cessation. The safety profile remained consistent with that seen at 12 weeks.</p>	events					
events							

**Study**, Brooklyn TN et al. 2005, (58), Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double blind, placebo controlled trial.

<i>Study characteristics</i>	<i>Results and conclusions</i>	<i>Comments from the group</i>
<p><b>Study design</b> RCT. Double-blinded. Multicenter study, 4 sites in UK.</p> <p><b>Medication</b> Infliximab.</p> <p><b>Patient characteristics</b> Men and women &gt;18 years with a clinical diagnosis of Pyoderma Gangrenosum (PG).  N=30. Age 20 – 81 years</p> <p><i>Study group:</i> n= 13 <i>Control group:</i> n=17 Flow chart of randomized patients is not shown</p> <p><b>Intervention</b> <i>Study group:</i> Infliximab at a dose of 5 mg/kg at week 0 and then reassessed two weeks later.  <i>Control group:</i> placebo</p> <p>Patients with no clinical improvement at week 2 were offered open-label treatment with infliximab at 5 mg/kg.</p> <p><b>Observation time</b> 6 weeks. Weeks 2-6 were open-labelled.</p> <p><b>Endpoint</b> Clinical remission and improvement, improvements in quality of life scores, adverse events.</p>	<p><b>Efficacy</b>  23 patients did not improved by week 2 and were offered open label infliximab; all accepted. =&gt; 29 patients received infliximab.</p> <p>At weeks 4 and 6, 69 % (20/29) patients treated with infliximab improved, including 21 % (6/29) who were in complete remission. 31 % (9/29) did not respond.</p> <p><b>Quality of life</b> DLQI questionnaire showed an improvement in median scores after patients received infliximab at week 2 and 4. EuroQol scores showed improvement at week 4.</p> <p><b>Adverse events</b> Adverse events were reported in four patients, two of which were serious (one congestive heart failure and one death due to methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> infection).</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors</b> Infliximab at a dose of 5 mg/kg is superior to placebo in the treatment of PG. Open label treatment with infliximab also produced promising results. Infliximab treatment should be considered in patients with PG.</p>	<p>Note one death, probably treatment dependent Very short study, only two weeks and one injection with infliximab.</p> <p><b>Quality</b> Medium</p> <p><b>Conclusions as stated by the review group</b> The results indicate that Infliximab might be effective on this diagnosis</p>