

Nationella riktlinjer för vård vid psoriasis

Rekommendationer med tillhörande
kunskapsunderlag
Bilaga

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats.

Förord

Socialstyrelsen har i detta dokument samlat alla rekommendationer och tillhörande kunskapsunderlag för *Nationella riktlinjer för vård vid psoriasis*.

För varje rekommendation finns ett kunskapsunderlag med bästa tillgängliga kunskap. Kunskapsunderlaget har använts som underlag vid prioriteringen och formuleringen av rekommendationer (läs mer om nationella riktlinjer och prioriteringar på www.socialstyrelsen.se).

Den bästa tillgängliga kunskapen har sammanställts utifrån vad som har kommit fram i systematiska litteratursökningar i vetenskapliga databaser, manuell genomgång av referenslistor och kontakt med experter samt efterföljande evidensgradering enligt GRADE. För ett antal åtgärder är den bästa tillgängliga kunskapen systematisk insamling av beprövad erfarenhet. För ett antal rekommendationer finns även ett hälsoekonomiskt underlag.

Tabellerna i dokumentet har inte korrekturlästs, varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

Olivia Wigzell
Generaldirektör

Innehåll

Förord	3
Topikala behandlingar	7
Ljusbehandling och klimatvård	57
Systemisk behandling.....	98
Uppföljning och utredning	431
Levnadsvanor och samsjuklighet	437
Specifik lokalisation	495
Bilaga Atrofi	562

Topikala behandlingar

Rad: 1a

Tillstånd: Psoriasis, medelsvår och svår

Åtgärd: Behandling med mjukgörare

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med mjukgörare till personer med medelsvår och svår psoriasis.

Motivering till rekommendationen

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Mjukgörande behandling är grunden i all psoriasisvård. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av hudytan som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Denna tillståndsbeskrivning avser de patienter som har medelsvår eller svår psoriasis. Alltså en medelsvår psoriasis med PASI 3–9, DLQI >5–9 eller svår psoriasis med PASI ≥10, DLQI ≥10.

Mjukgörande behandling påverkar hudens barriärfunktion genom att öka hydreringsgraden i huden. Med tillsats av salicyl- eller AHA-syra får mjukgörare en avfjällande effekt. Urea eller karbamid tillsats ökar mjukgörarens upptag i huden och används vid ett flertal olika hudsjukdomar. I klinisk praxis rekommenderas att mjukgörande behandling appliceras en eller två gånger dagligen vid psoriasis. I europeiska, schweiziska och svenska behandlingsrekommendationer för psoriasis omnämns mjukgörande behandling, främst som tilläggsbehandling till kortikosteroider, vitamin D-preparat eller ljusbehandling. Behandling med mjukgörare upplevs av många patienter som både tidskrävande och dyrt.

Frågeställningen berör ifall behandling med mjukgörare är en effektiv behandlingsmetod eller behandlingskomplement vid medelsvår och svår psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med medelsvår och svår psoriasis är nyttan med behandling med mjukgörare större än riskerna med åtgärden (beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande). Konsensuspanelen tog ställning till påståendet för alla svårighetsgrader av psoriasis. Klinisk erfarenhet talar för att effekterna är liknande hos personer med olika svårighetsgrad av psoriasis.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Klåda och hårsäcksinflammation kan förekomma som biverkningar av mjukgörande behandling.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. Inga relevanta vetenskapliga studier identifierades vid litteratursökningen i november 2016 på Socialstyrelsen. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan. Inga pågående studier om effekten av behandling med mjukgörare vid psoriasis har identifierats.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av kliniskt verksamma personer som representerar olika professioner, vårdnivåer och verksamheter inom psoriasisvården, har tagit ställning till följande påstående:

”För personer med psoriasis är nyttan med behandling med mjukgörare större än olägenheterna.”

Konsensus uppnåddes och 90 procent av 39 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 1612.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	195
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	9
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0

Litteratursökning

CINAHL

Databas: CINAHL Databasleverantör: EBSCO Datum: 2016-12-23			
Ämne: NR Psoriasis			
Mjukgörande krämer (Rad 1)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	DE/FT	(MH "Psoriasis+") OR TI (psoriasis or psoriatic) OR AB (psoriasis or psoriatic)	3326
2.	DE/FT	(MH "Emollients") OR TI emollient* OR AB emollient* Published Date: 20000101-20161231	825
3.		1 AND 2 Academic Journals	64

Cochrane Library

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-12-22			
Ämne: NR Psoriasis			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2100
2.	FT/all text	psoria* or "palmoplantar pustul*" or "palmoplaris pustul*" or "pustular psoria*" or "pustulosis palmoplantar*" or zumbusch in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
3.	FT/ti, ab, kw	psoria* or "palmoplantar pustul*" or "palmoplaris pustul*" or "pustular psoria*" or "pustulosis palmoplantar*" or zumbusch:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4627
4.		1 OR 2 OR 3	4650
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Ointments] explode all trees	1761
6.	Mesh	MeSH descriptor: [Ointment Bases] explode all trees	42
7.	Mesh	MeSH descriptor: [Emollients] explode all trees	334
8.	FT/all text	ointment* or emollient* or moisturiz* or moisturis* or cream* in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	149
9.	FT/ti, ab	ointment* or emollient* or moisturiz* or moisturis* or cream*:ti,ab (Word variations have been searched)	8691

10.		5 – 9 OR	8798
11.		4 AND 10	848
12.	FT/ti	calcipotriene or calcitriol or calcipotriol or betamethasone or corticosteroid* or steroid* or mometasone or clobetasol or dithranol or indigo or tacrolimus:ti (Word variations have been searched)	13206
13.		11 NOT 12	378
14.		13 AND Publication Date from 2000-	142
			CDSR 5
			DARE 4
			Central 130
			HTA 3

PubMed

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2016-12-16

Ämne: NR Psoriasis

Psoriasis – Mjukgörande krämer (rad 1)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab] OR pustular psoria*[tiab] OR zumbusch[tiab]	43920
2.	Mesh/FT	"Ointments"[Mesh] OR "Ointment Bases" [Pharmacological Action] OR "Emollients"[Mesh] OR ointment*[tiab] OR emollient*[tiab] OR moisturiz*[tiab] OR moisturis*[tiab] OR cream*[tiab]	33888
3.	FT	calcipotriene[ti] OR calcitriol[ti] OR calcipotriol[ti] OR betamethasone[ti] OR corticosteroid*[ti] OR steroid*[ti] OR mometasone[ti] OR clobetasol[ti] OR dithranol[ti] OR indigo[ti] OR tacrolimus[ti]	100064
4.		1 AND 2 NOT 3 Filters activated: Publication date from 2000/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	491
5.		4 AND Systematic Reviews	18
6.		4 AND Filters: Randomized Controlled Trial	63
7.		4 AND (randomized[tiab] OR randomised[tiab]) NOT Medline[sb]	16
8.	Mesh/FT	("Ointments"[Mesh] OR "Ointment Bases" [Pharmacological Action] OR ointment*[tiab] OR cream*[tiab]) AND ("Emollients"[Mesh] OR emollient*[tiab] OR moisturiz*[tiab] OR moisturis*[tiab]) Danish, English, Norwegian, Swedish.	1086
9.		1 AND 8 NOT 3	48
10.	Mesh/FT	"Cohort Studies"[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR nonrandom*[tiab] OR cohort[tiab] OR control*[tiab] OR cohort*[tiab] OR observation*[tiab] OR case-control*[tiab] OR study[tiab] OR comparison*[tiab] OR comparative[tiab] OR follow-up study[tiab] OR longitudinal[tiab] OR long-term[tiab] OR longterm[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab]	6302665

Referenser

-

Rad: 2a

Tillstånd: Psoriasis, medelsvår och svår

Åtgärd: Steroider grupp IV

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda steroider grupp IV till personer med medelsvår och svår psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på sjukdomsaktivitet, och månadskostnaden beräknas vara låg.

Kommentar: Den kliniska erfarenheten av åtgärden är lång. Åtgärden medför större risk för biverkningar än steroider grupp III.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av huden som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Denna tillståndsbeskrivning avser de patienter som har medelsvår eller svår psoriasis. Alltså en medelsvår psoriasis med PASI 3–9, DLQI >5–9 eller svår psoriasis med PASI ≥10, DLQI ≥10.

På 1950-talet introducerades lokala steroider. Det är oftast de potenta kortikosteroiderna grupp III–IV som har effekt på kroppen. I ansikte och kroppsveck kan grupp I–II fungera. För cirka 20 år sedan introducerades D-vitaminderivat antingen ensamt eller i kombination med steroider. Det aktuella underlaget rör behandling med lokala kortikosteroider använt som singelbehandling, men ofta används dessa i kombination med D-vitaminderivat. Monoterapi med bara lokala kortikosteroider är mer sällsynt än tidigare.

Frågeställningen berör huruvida steroider grupp IV är en effektiv behandling vid medelsvår och svår psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid psoriasis ger kortikosteroiden Clobetasol propionate (klass IV) i monoterapi

- stor effekt på minskad sjukdomsaktivitet jämfört mot placebo. Den kliniska effekten redovisas som standardiserad medelvärdeskilnad (SMD) på -1,65 (95 % KI: -2,10;-1,20), $I^2 = 86\%$ $Z = 7,21$, $p < 0,00001$. (begränsat vetenskapligt underlag)

De resultat som beskrivits jämfört med placebo är kliniskt relevanta effekter där sjukdomsutbredning i form av PASI, undersökande läkare och patientens egen bedömning av sjukdomsutbredning vägts samman (total score). De tre utfallsmått *investigator's assessment of overall global improvement (IAGI)*, *patient global assessment (PAGI)* och *total severity score (TSS)* som vägts samman i total score följer enskilt samma mönster. Utifrån dessa har SMD beräknats.

Jämförelsen mellan kortikosteroiden Clobetasol propionate (klass IV) i monoterapi och behandling med kalcipotriol är otillräckligt studerat och endast 2 små studier finns presenterade i den systematiska översikt [1] som ligger till grund för underlaget.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Viss risk för lokal hudatrofi. Liten risk för systemeffekt. Frågeställningen om atrofirisk är olika för kortikosteroider och kombinationsbehandling med topikala kortikosteroider tillsammans med kalcipotriol har undersökts i detta arbete. Genomgången visar att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att säga om atrofirisk skiljer sig åt mellan dessa behandlingar. För mer information se bilaga Atrofi.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt från Cochrane [1]. Översikten innehåller totalt 177 stycken randomiserade kontrollerade studier (RCT) som belyser olika typer av topikal behandling (utvärtes behandling) vid psoriasis. För effektmåttet IAGI baseras resultaten på 4 studier med totalt 471 försökspersoner, för effektmåttet PASI fanns ingen studie, för effektmåttet PAGI baseras resultaten på en studie med 79 deltagare och för det sammanvägda måttet total score (alla mått ovan och TSS) baseras resultaten på 7 studier med totalt 1 016 deltagare. Behandling i dessa studier har skett med kortikosteroiden Clobetasol propionate, klass IV (mycket potenta steroider), och behandlingstiden har varit 2–4 veckor. Ingen studie som publicerats efter den systematiska översikten bedöms påverka resultaten.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Information om compliance saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Kostnadseffektiviteten av lokalbehandling med steroider grupp IV har inte bedömts.

Socialstyrelsen redovisar dock egna skattningar av kostnad per månad för lokalbehandling med steroider grupp IV. Läkemedelskostnaden per månad för lokalbehandling med steroider grupp IV (totalt 150 gram) för en person med psoriasis på cirka 10 procent av kroppen skattas till 238 kronor. För mer information se bilaga Hälsoekonomiskt underlag.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning 1702.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	417
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	76
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	IAGI investigator global assessment	PASI	PAGI patient global assessment	Total score (Alla effektmått samt TSS total severity score)	Risk för systematiska fel (Bias)	Kommentar
Mason et al, Cochrane. 2013 [1]	SÖ, inkluderar totalt 177 RCT som belyser olika typer av topikal behandling.	Effektmått IAGI: 471 patienter från 4 studier Effektmått PASI: Ingen studie fanns Effektmått PAGI: 79 patienter från 1 studie Effektmått Total	I: Behandling med kortikosteroiden Clobetasol propionate, klass IV (mycket potent steroid), behandlingstid 2-4 veckor. K: Placebo	SMD -1,89 (95 % CI, -2,53;-1,24, I ² =84%, Z=5,74, p<0,00001) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	Ingen studie rapporterade förändringar i PASI.	Clobetasol propionate (foam) SMD -1,01 (95 % CI, -1,55;-0,47, I ² =ej mätbart, Z=3,65, p<0,00026) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	SMD -1,65 (95 % CI, -2,10;-1,20, I ² =86%, Z=7,21, p<0,00001) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen då alla effektmått vägts samman.	För SÖ: Låg För inkluderade studier: – Effektmått IAGI: Låg-Medel – Effektmått PASI: Ej relevant – Effektmått PAGI: Låg-medel – Effektmått Total score: Låg-medel	Mycket gedigen genomgång. Många olika subgruppsanalyser finns.

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	IAGI investigator global assessment	PASI	PAGI patient global assessment	Total score (Alla effektmått samt TSS total severity score)	Risk för systematiska fel (Bias)	Kommentar
		score: 1016 patienter från 7 studier							

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Effektmått Total score (IAGI, PASI, PAGI samt TSS) för jämförelsen: I: Behandling med kortikosteroiden Clobetasol propionate, klass IV (mycket potenta steroid), behandlingstid 2-4 veckor. K: Placebo	1016 (7), [1]	-	-	SMD -1,65 (95 % CI, -2,10,-1,20), I ² =86%, Z=7,21, p<0,00001)	Begränsat ⊕⊕○○	Heterogenitet (-2)	Hög heterogenitet

Litteratursökning

Cochrane

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2017-02-06			
Ämne: NR Psoriasis			
Psoriasis – Topikal behandling med steroider grupp III eller IV (rad 2, 3)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2100
2.	FT/all text	psoria* or zumbusch in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
3.	FT/ti, ab, kw	psoria* or zumbusch:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4686
4.		1 OR 2 OR 3	4709
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Steroids] this term only	736
6.	Mesh	MeSH descriptor: [Steroids, Fluorinated] explode all trees	5028
7.	Mesh	MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees	12802
8.	Mesh	MeSH descriptor: [Vitamin D] explode all trees	3026
9.	Mesh	MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees	3973
10.	FT/all text	calcipotriene or calcitriol or calcipotriol or betamethasone or corticosteroid* or steroid* in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	1481
11.	FT/ti, ab, kw	calcipotriene or calcitriol or calcipotriol or betamethasone or corticosteroid* or steroid* ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33526
12.		5-12 OR	46157
13.	Mesh	MeSH descriptor: [Administration, Topical] explode all trees	14099
14.	Mesh	MeSH descriptor: [Ointments] explode all trees	1782
15.	FT/all text	Topical* or local or ointment* or salves or unguent* or cream* in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	1981
16.	FT/ti, ab, kw	Topical* or local or ointment* or salves or unguent* or cream*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	58964
17.		13-16 OR	65582
		4 AND 12 AND 17	398
		Publication Year from 2000	CDSR 6 DARE 14 CENTRAL 365 HTA 2

PubMed

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-02-02			
Ämne: NR Psoriasis			
Psoriasis – Topikal behandling med steroider grupp III eller IV (rad 2, 3)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH/FT	"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab] OR zumbusch[tiab]	44228
2.	Mesh/FT	"Steroids"[Majr:NoExp] OR "Steroids, Fluorinated"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[Mesh] OR	560859

"Vitamin D"[Mesh] OR "Salicylic Acid"[Mesh] OR
 "betamethasone dipropionate, calcipotriol drug
 combination" [Supplementary Concept] OR
 corticosteroid*[tiab] OR steroid*[tiab] OR
 betamethasone dipropionate[tiab] OR salicylic
 acid*[tiab] OR calcipotriol[tiab] OR
 calcipotriene[tiab]

3.	Mesh/FT	"Administration, Topical"[Mesh] OR "Administration, Cutaneous"[Mesh] OR "Ointments"[Mesh] OR topical[tiab] OR local[tiab] OR ointment*[tiab] OR salves[tiab] OR unguent*[tiab] OR cream*[tiab]	674457
4.		1 AND 2 AND 3 Publication date from 2000/01/01	1338
5.		4 AND Systematic Reviews Filters activated: Systematic Reviews, Danish, English, Swedish, Norwegian, German	83
6.		4 AND Filters: Randomized Controlled Trial Danish, English, Swedish, Norwegian	210
7.		4 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) Danish, English, Swedish, Norwegian	25

Referenser

1. Mason, AR, Mason, J, Cork, M, Dooley, G, Hancock, H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. The Cochrane database of systematic reviews. 2013; (3):Cd005028.

Rad: 3

Tillstånd: Psoriasis

Åtgärd: Steroider grupp III

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda steroider grupp III till personer med psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en liten till stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på sjukdomsaktivitet, och månadskostnaden beräknas vara låg.

Kommentar: Den kliniska erfarenheten av åtgärden är lång. Åtgärden utgör basbehandling vid psoriasis.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Denna tillståndsbeskrivning avser majoriteten med diagnosen psoriasis.

På 1950-talet introducerades lokala steroider. Det är oftast de potenta kortikosteroiderna grupp III–IV som har effekt på kroppen. I ansikte och kroppsveck kan grupp I–II fungera. För cirka 20 år sedan introducerades D-vitaminderivat antingen ensamt eller i kombination med steroider. Det aktuella underlaget rör behandling med lokala kortikosteroider använt som singelbehandling, men ofta används dessa i kombination med D-vitamin-derivat. Monoterapi med bara lokala kortikosteroider är mer sällsynt än tidigare.

Frågeställningen rör om steroider grupp III har effekt på psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid psoriasis ger kortikosteroider klass III i monoterapi

- stor effekt på minskad sjukdomsaktivitet jämfört med placebo. Den kliniska effekten redovisas som standardiserad medelvärdesskillnad (SMD) på -0,89 (-1,06;-0,72) $I^2 = 65\%$ $Z = 5,54$ $p < 0,00001$. Denna

effekt motsvarar 1,02 poäng på en sexgradig investigator's assessment of global improvement (IAGI)-skala. (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- måttligt stor effekt på minskad sjukdomsaktivitet jämfört med behandling med kalcipotriol. Den kliniska effekten redovisas som SMD för kortikosteroiden betametason jämfört med kalcipotriol på SMD 0,43 (0,28;0,58) $I^2 = 50\%$ $Z = 5,57$ $p < 0,00001$. Denna effekt motsvarar 0,47 poäng på en sexgradig IAGI-skala. (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

De resultat som beskrivits är kliniskt relevanta effekter där sjukdomsutbredning i form av PASI, undersökande läkare och patientens egen bedömning av sjukdomsutbredning vägts samman (total score). De tre utfallsmått PASI, IAGI och total severity score (TSS) som vägts samman i total score följer enskilt samma mönster. Utifrån dessa har SMD beräknats.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Viss risk för lokal hudatrofi. Liten risk för systemeffekt. Frågeställningen om atrofirisk är olika för kortikosteroider och kombinationsbehandling med topikala kortikosteroider tillsammans med kalcipotriol har undersökts i detta arbete. Genomgången visar att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att säga om atrofirisk skiljer sig åt mellan dessa behandlingar. För mer information se bilaga Atrofi.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt från Cochrane [1]. Översikten innehåller totalt 177 stycken randomiserade kontrollerade studier (RCT) som belyser olika typer av topikal behandling (utvärtes behandling) vid psoriasis.

Resultaten för behandling med kortikosteroider klass III (potenta steroider) under 2–12 veckor jämfört med placebo baseras på 11 studier med totalt 1 904 deltagare för effektmåttet IAGI. För effektmåttet PASI fanns ingen studie. För effektmåttet patient global assessment (PAGI) baseras resultaten på 3 studier med 1 158 deltagare. För det sammanvägda måttet total score (alla ovannämnda effektmått samt TSS) baseras resultatet på 15 studier med totalt 2 311 deltagare.

Resultaten för behandling med kortikosteroiden betametason-dipropionat klass III (potenta steroider) under 4–8 veckor jämfört med kalcipotriol baseras på 3 studier med totalt 1 720 deltagare för effektmåttet IAGI. För effektmåttet PASI baseras resultatet på 3 studier med 1 728 deltagare. För effektmåttet PAGI fanns ingen studie. För det sammanvägda måttet total score (alla ovannämnda effektmått samt TSS) baseras resultatet på 3 studier med totalt 1 728 deltagare.

Ingen studie som publicerats efter den systematiska översikten bedöms påverka resultaten.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Information kring compliance saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Kostnadseffektiviteten av lokalbehandling med steroider grupp III har inte bedömts.

Socialstyrelsen redovisar dock egna skattningar av kostnad per månad för lokalbehandling med steroider grupp III. Läkemedelskostnaden per månad för lokalbehandling med steroider grupp III (total 150 gram) för en person med psoriasis på cirka 10 procent av kroppen skattas till 200 kronor. För mer information se bilaga Hälsoekonomiskt underlag.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning 1702.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	417
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	76
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	IAGI investigator global assessment	PASI	PAGI patient global assessment	Total score (A-C och TSS total severity score)	Risk för systematiska fel (Bias)	Kommentar
Mason et al, Cochrane 2013, [1]	SÖ, inkluderar totalt 177 RCT som belyser olika typer av topikal behandling.	Effektmått IAGI: 1904 patienter från 11 studier Effektmått PASI: 1158 patienter från 3 studier Effektmått PAGI: Ingen studie fanns Effektmått Total score: 2311 patienter från 15 studier	I: Behandling med kortikosteroider, klass III (potenta steroider), behandlingstid 2-12 veckor. K: Placebo	SMD -1,00 (95 % CI, -1,18;-0,82, I ² =58%, Z=10,87, p<0,00001) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	SMD -0,91 (95 % CI, -1,31;-0,62, I ² =79%, Z=5,54, p<0,00001) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	Ingen studie presenterade detta effektmått.	SMD -0,89 (95 % CI, -1,06;-0,72, I ² =65,1%, Z=5,54, p<0,00001) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen då alla effektmått vägts samman.	För SÖ: Låg För inkluderade studier: Effektmått IAGI: Låg-Medel Effektmått PASI: Låg Effektmått PAGI: Ej relevant. Effektmått Total score: Låg-medel	Mycket gedigen genomgång. Många olika subgruppsanalyser finns för specifika kortikosteroider.

Författare, år	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	IAGI investigator global assessment	PASI	PAGI patient global assessment	Total score (A-C och TSS total severity score)	Risk för systematiska fel (Bias)	Kommentar
		Effektmått IAGI: 1720 patienter från 3 studier Effektmått PASI 1728 patienter från 3 studier Effektmått PAGI: Ingen studie fanns Effektmått Total score: 1728 patienter från 3 studier	I: Behandling med kortikosteroiden betamet-hasone di-propionat, klass III (potenta steroider), behandlingstid 4-8 veckor. K: Cal-cipotriol, behandlingstid 4-8 veckor	SMD 0,43 (95 % CI, 0,28;0,58, I ² =50%, Z=5,57, p<0,00001) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	SMD 0,36 (95 % CI, 0,22;0,51, I ² =50%, Z=4,81, p<0,00001) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	Ingen studie presenterade detta effektmått. Ingen studie presenterade detta effektmått.	SMD 0,43 (95 % CI, 0,28;0,58, I ² =50%, Z=5,57, p<0,00001) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen då alla effektmått vägts samman.	För inkluderade studier: Effektmått IAGI: Låg Effektmått PASI: Låg Effektmått PAGI: Ej relevant. Effektmått Total score: Låg	

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Effektmått Total score (IAGI, PASI, PAGI samt TSS) för jämförelsen I: Behandling med kortikosteroider, klass III (potenta steroider), behandlingstid 2-12 veckor. K: Placebo	2311 (13), [1]	-	SMD -0,89 95 % CI, -1,06;-0,72 I ² =65,1% Z=5,54 p<0,00001	-	Måttligt starkt (⊕⊕⊕○)	Heterogenitet (-1)	Måttlig heterogenitet
Effektmått Total score (IAGI, PASI, PAGI samt TSS) för jämförelsen I: Behandling	1728 (3), [1]	-	SMD 0,43 95 % CI, 0,28;0,58, I ² =50%,	-	Måttligt starkt (⊕⊕⊕○)	Summan smärre brister (-1)	Måttlig heterogenitet och studierna

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
med kortikosteroiden betamethasone dipropionat, klass III (potent steroid), behandlingstid 4-8 veckor. K: Calcipotriol, behandlingstid 4-8 veckor			Z=5,57, p<0,00001				publicerade av samma företag.

Litteratursökning

Cochrane

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2017-02-06

Ämne: NR Psoriasis

Psoriasis – Topikal behandling med steroider grupp III eller IV (rad 2, 3)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2100
2.	FT/all text	psoria* or zumbusch in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
3.	FT/ti, ab, kw	psoria* or zumbusch:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4686
4.		1 OR 2 OR 3	4709
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Steroids] this term only	736
6.	Mesh	MeSH descriptor: [Steroids, Fluorinated] explode all trees	5028
7.	Mesh	MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees	12802
8.	Mesh	MeSH descriptor: [Vitamin D] explode all trees	3026
9.	Mesh	MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees	3973
10.	FT/all text	calcipotriene or calcitriol or calcipotriol or betamethasone or corticosteroid* or steroid* in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	1481
11.	FT/ti, ab, kw	calcipotriene or calcitriol or calcipotriol or betamethasone or corticosteroid* or steroid* ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33526
12.		5-12 OR	46157
13.	Mesh	MeSH descriptor: [Administration, Topical] explode all trees	14099
14.	Mesh	MeSH descriptor: [Ointments] explode all trees	1782
15.	FT/all text	Topical* or local or ointment* or salves or unguent* or cream* in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	1981
16.	FT/ti, ab, kw	Topical* or local or ointment* or salves or unguent* or cream*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	58964
17.		13-16 OR	65582
18.		4 AND 12 AND 17 Publication Year from 2000	398
			CDSR 6 DARE 14 CENTRAL 365 HTA 2

PubMed

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2017-02-02

Ämne: NR Psoriasis

Psoriasis – Topikal behandling med steroider grupp III eller IV (rad 2, 3)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH/FT	"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab] OR zumbusch[tiab]	44228
2.	Mesh/FT	"Steroids"[Majr:NoExp] OR "Steroids, Fluorinated"[Mesh] OR "Adrenal Cortex	560859

Hormones"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[Mesh] OR
 "Vitamin D"[Mesh] OR "Salicylic Acid"[Mesh] OR
 "betamethasone dipropionate, calcipotriol drug
 combination" [Supplementary Concept] OR
 corticosteroid*[tiab] OR steroid*[tiab] OR
 betamethasone dipropionate[tiab] OR salicylic
 acid*[tiab] OR calcipotriol[tiab] OR
 calcipotriene[tiab]

3.	Mesh/FT	"Administration, Topical"[Mesh] OR "Administration, Cutaneous"[Mesh] OR "Ointments"[Mesh] OR topical[tiab] OR local[tiab] OR ointment*[tiab] OR salves[tiab] OR unguent*[tiab] OR cream*[tiab]	674457
4.		1 AND 2 AND 3 Publication date from 2000/01/01	1338
5.		4 AND Systematic Reviews Filters activated: Systematic Reviews, Danish, English, Swedish, Norwegian, German	83
6.		4 AND Filters: Randomized Controlled Trial Danish, English, Swedish, Norwegian	210
7.		4 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) Danish, English, Swedish, Norwegian	25

Referenser

1. Mason, AR, Mason, J, Cork, M, Dooley, G, Hancock, H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. The Cochrane database of systematic reviews. 2013; (3):Cd005028.

Rad: 4

Tillstånd: Psoriasis

Åtgärd: Kalcipotriol

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda kalcipotriol III till personer med psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en liten till stor svårighetsgrad. Åtgärden har något mindre effekt på sjukdomsaktivitet än både steroider och kombinationsbehandling med steroider och kalcipotriol. Åtgärden kan vara kostnadseffektiv för vissa typer av psoriasis, men månadskostnaden beräknas vara något högre än för behandling med enbart steroider (grupp III och IV).

Kommentar: Åtgärden är ett kortisonfritt alternativ.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erythroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Denna tillståndsbeskrivning avser majoriteten med diagnosen psoriasis.

Kalcipotriol är ett vanligt förstahandsmedel för lokalbehandling av lindrig eller medelsvår psoriasis. Kalcipotriol är en syntetisk vitamin D3-analog som penetrerar hudbarriären. Den exakta mekanismen är inte klarlagd, men kalcipotriol hämmar keratinocytens celledelning och stöttar keratinocytdifferentiering. Dessutom har kalcipotriol immundämpande effekter på T-celler och dendritiska celler [1, 2]. Kalcipotriol i monoterapi har inte varit tillgängligt i Sverige under de senaste 5 åren förutom genom temporeberedningar. Nyligen har kalcipotriol i lösning (Zorioxol 50 mg/ml) åter introducerats [3].

Frågeställningen rör om kalcipotriol är en effektiv behandling för psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid plackpsoriasis på kroppen ger

- kalcipotriol i monoterapi stor effekt mätt som minskad sjukdomsaktivitet jämfört med placebo. Den kliniska effekten redovisas som standardiserad medelvärdeskilnad (SMD) på 0,96 (0,77;1,15) $I^2 = 79\%$ $Z = 9,98$ $p < 0,00001$. (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- kortisonpreparatet betametason måttligt kliniskt förbättrad effekt mätt som minskad sjukdomsaktivitet jämfört med kalcipotriol i monoterapi. Den kliniska effekten redovisas som SMD på -0,43 (-0,58;-0,28) $I^2 = 50\%$ $Z = 5,57$ $p < 0,00001$ till fördel för betametason. (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- kalcipotriol och betametason i kombinationsbehandling måttlig klinisk effekt mätt som minskad sjukdomsaktivitet jämfört med monoterapi med kalcipotriol. Den kliniska effekten redovisas som SMD på -0,43 (CI -0,63;-0,20) $I^2 = 74\%$ $Z = 3,68$ $p = 0,00023$ till fördel för kalcipotriol och betametason i kombinationsbehandling. Här inkluderas en randomiserad kontrollerad studie (RCT) där kalcipotriol används två gånger dagligen och betametason och kalcipotriol i kombinationsbehandling en gång dagligen i 2–8 veckor i enlighet med svensk nuvarande praxis. I studier där kalcipotriol applicerats en gång dagligen eller där kalcipotriol och betametason applicerats två gånger dagligen har detta i stort sett samma utfall. (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

De resultat som beskrivits är kliniskt relevanta effekter där sjukdomsutbredning i form av PASI, undersökande läkare och patientens egen bedömning av sjukdomsutbredning vägts samman (total score). De tre enskilda utfallsmåtten PASI, investigator's assessment of overall global improvement (IAGI) och total severity score (TSS) som vägts samman i total score, följer i de fall data funnits tillgängliga samma mönster. Utifrån dessa har SMD beräknats.

I studierna som ingår i översikten har deltagarna varierande svårighetsgrad av psoriasis, och i linje med den kliniska erfarenheten motsvarar effekten i översikten den förväntade för tillståndet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Ingen statistiskt säkerställd biverkan i form av lokal sveda och rodnad efter kalcipotriol jämfört med placebo, men i jämförelse med lokala kortikosteroider redovisas lokala reaktioner (sveda och rodnad) i 3 studier med totalt 1 739 personer. Dessutom verkar lokala biverkningar vara mildare i kombinationspreparat med betametason och kalcipotriol jämfört med kalcipotriol i monoterapi.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt från Cochrane [4]. Översikten innehåller totalt 177 stycken RCT som belyser olika typer av topikal behandling (utvärtes behandling) vid psoriasis.

Resultaten för behandling med kalcipotriol under behandlingstiden 4–8 veckor jämfört med placebo baseras på 10 studier med totalt 2 287 deltagare

för effektmåttet IAGI. För effektmåttet PASI baseras resultatet på 8 studier med totalt 2 195 deltagare. För effektmåttet patient global assessment (PAGI) baseras resultatet på 439 deltagare och för det sammanvägda måttet total score (alla mått ovan och TSS) 10 studier med totalt 3 269 deltagare.

Resultaten från behandling med kortikosteroiden betametason (potenta steroider) jämfört med kalcipotriol, behandlingstid 4–12 veckor, baseras på för effektmåttet IAGI 3 studier med totalt 1 728 deltagare, för effektmåttet PASI 3 studier med totalt 1 728 deltagare, för effektmåttet PAGI fanns ingen studie och för det sammanvägda måttet total score (alla mått ovan och TSS) 3 studier med totalt 1 728 deltagare.

Resultaten från kombinationsbehandlingen med kalcipotriol och betametason jämfört med kalcipotriol, behandlingstid 4–12 veckor, baseras på för effektmåttet IAGI en studie med totalt 377 deltagare, för effektmåttet PASI 4 studier med totalt 1 204 deltagare, för effektmåttet PAGI fanns ingen studie och för det sammanvägda måttet total score (alla mått ovan och TSS) 4 studier med totalt 1 204 deltagare.

3 systematiska översikter [5-7] exkluderades då de överlappade med den systematiska översikten [4] och 2 RCT [8, 9] exkluderades på grund av att de baserades på små studiegrupper.

Ingen studie som publicerats efter den systematiska översikten bedöms påverka resultaten.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Otillräckliga studier föreligger om långtidsbehandling med kalcipotriol i monoterapi. En artikel belyser frågan men utmynnar framförallt i konsensusbeslut om förhållningssätt [5].

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen bedömer att lokalbehandlingar med kalcipotriol är kostnads-effektivt för specifika indikationer av psoriasis utifrån Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV:s) beslutsunderlag.

Socialstyrelsen redovisar även egna skattningar av kostnad per månad för lokalbehandling med kalcipotriol. Läkemedelskostnaden per månad för lokalbehandling med kalcipotriol (totalt 150 gram) för en person med psoriasis på cirka 10 procent av kroppen skattas till 570 kronor. För mer information se bilaga Hälsoekonomiskt underlag.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning 1612.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	454
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	5
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign	Population (antal studier)	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	IAGI investigator global assessment	PASI	PAGI patient global assessment	Total score (A-C och TSS total severity score)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Mason et al, Cochrane 2013 [4]	SÖ, inkluderar totalt 177 RCT som belyser olika typer av topikal behandling. Svårighetsgraden i studierna varierar från mild till mycket svår psoriasis.	Effektmått IAGI: N= K:735 I:1552 10 studier Effektmått PASI: N= K:685 I:1510 8 studier Effektmått PAGI: N= K:105 I:334 2 studier Effektmått Total score:	K1: Placebo I: Kalcipotriolbehandling dagligen i 4-12 veckor	SMD 0.93 (95 % CI, 0.68;1.17, I ² =82%, Z=7.37, p<0,00001) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	SMD 0.65 (95 % CI 0.55;0.75, I ² =8% Z=12.44 p<0,00001) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	SMD 0.64 (95 % CI, 0.3; 0.64, I ² =44% Z=3.67 p=0,00025) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	SMD 0.96 (95 % CI, 0.77;1.15), I ² =79% Z=9.98 p<0,00001) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	Effektmått IAGI: Medelstor Effektmått PASI: Medelstor Effektmått Total score: Medelstor	Mycket gedigen genomgång. Många olika subgruppsanalyser finns. SMD på 0 innebär att interventionen och kontrollen är lika ef-

Författare, år	Studiedesign	Population (antal studier)	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	IAGI investigator global assessment	PASI	PAGI patient global assessment	Total score (A-C och TSS total severity score)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		N= K:1215 I:2054 10 studier							fekt. Liten effekt SMD = 0.2
		Effektmått IAGI N= K:866 I:862 (3) Effektmått PASI N= K:866 I:862 (3) Effektmått Total score N= K:866 I:862 (3)	K2: Betametason I: Kalcipotriolbehandling dagligen i 4-12 veckor	SMD -0.43 (95 % CI, -0.58;-0.28) I ² =50% Z=5.57, p<0,00001) Signifikant positiv effekt till fördel för kontrollen.	SMD -0.36 (95 % CI -0.51;-0.36), I ² =50% Z=4.81 p<0,00001)	Ingen studie presenterade detta effektmått.	SMD -0.43 (95 % CI, -0.58, -0.28, I ² =50% Z=5.57 p<0.00001) Signifikant positiv effekt till fördel för kontrollen.		Måttlig effekt SMD = 0.5 Stor effekt SMD = 0.8
		Effektmått IAGI N= K:227 I: 150 (1) Effektmått PASI N= K: 635 I:569 (4) Effektmått total score N= K: 635 I:569 (4)	K3: Kalcipotriol/betametason I: Kalcipotriolbehandling dagligen i 4-12 veckor	SMD -0.27 (95 % CI -0.48;-0.06) I ² =87% Z=2.55, p=0.01) Signifikant positiv effekt till fördel för kontrollen.	SMD -0.52 (95 % CI -0.67;-0.38) I ² = 32 % Z=7.16, p<0,00001)	Ingen studie presenterade detta effektmått.	SMD -0.43 (95 % CI, -0.63;-0.20) I ² =74% Z=3.68 p=0,00023) Signifikant positiv effekt till fördel för kontrollen.		

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Totalscore Placebo vs: kalipotriol	N= K:1215, I:2054 (10), [4]	-	SMD 0.96 (95 % CI, 0.77;1.15,) I ² =79% Z=9.98 p<0,00001)	-	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Bristande överensstämmelse mellan studierna (-1)	Många små spretiga studier och viss frågetecken vad gäller avläsning av behandlingseffekt, inga absoluta värden.
Totalscore Betamethason vs: kalipotriol	N= K:866 I:862 (3), [4]	-	SMD -0.43 (95 % CI, -0.58, -0.28, I ² =50% Z=5.57 p<0,00001)	-	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Smärre brister (-1)	Vissa brister i tillförlitlighet, 3 RCT med stor mängd patienter med samstämmiga data.
Totalscore Kalciopotriol/betametason vs: kalipotriol	N= K: 635, I:569 (4), [4]	-	SMD -0.43 (95 % CI, -0.63;-0.20) I ² =74% Z=3.68 p=0,00023)	-	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Bristande överensstämmelse mellan studierna (-1)	Vissa brister i e, 3 RCT med stor mängd patienter med samstämmiga data.

Litteratursökning

Cochrane

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2016-12-20; 2017-09-05; 2018-04-20

Ämne: NR Psoriasis

Behandling med kalcipotriol(Rad 4);

Behandling med steroid i kombination med kalcipotriol (Rad 5)

Sökning gjord av: Natalia Berg

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2100
2.	FT/all text	psoria* or "palmoplantar pustul*" or "palmoplantaris pustul*" or "pustular psoria*" or "pustulosis palmoplantar*" or zumbusch in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
3.	FT/ti, ab, kw	psoria* or "palmoplantar pustul*" or "palmoplantaris pustul*" or "pustular psoria*" or "pustulosis palmoplantar*" or zumbusch:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4627
4.		1 OR 2 OR 3	4650
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Calcitriol] explode all trees	702
6.	FT/all text	calcipotriene or calcipotriol or calitriol or MC903 or "MC 903" or "25-Dihydroxyvitamin D3" or daivonex or dovonex or "vitamin D analog*" or "vitamin D3 analog*" in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	36
7.	FT/ti, ab, kw	calcipotriene or calcipotriol or calitriol or MC903 or "MC 903" or "25-Dihydroxyvitamin D3" or daivonex or dovonex or "vitamin D analog*" or "vitamin D3 analog*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	733
8.		5 OR 6 OR 7	1145
9.	Mesh	4 AND 8	458
10.		9 NOT child* not ((child* or pediatric* or paediatric*) and adult*):ti (Word variations have been searched)	452 CDSR 3 DARE 9 CENTRAL 430 HTA 3
Kalcipotriol i kombination med steroid topikal behandling i gel eller skum-beredning (Rad 5b) (2017-09-05)			
11.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees OR "psoriasis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4746
12.		8	1190
13.	FT	"Aerosol foam*" OR gel OR "topical suspension*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8167
14.		11 AND 12 AND 13	54: DARE 1 CENTRAL 50
Uppdatering 2018-04-20:			
15.		10 AND Publication Year from 2016	47: CENTRAL: 46 (efter radering av

16.	14 AND Publication Year from 2017	dubblletter): 8
		12: CENTRAL: 12 (efter radering av dubblletter): 2

PubMed

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2016-12-16; 2017-09-05; 2018-04-20

Ämne: NR Psoriasis

Behandling med kalcipotriol(Rad 4);

Behandling med steroid i kombination med kalcipotriol (Rad 5)

Sökning gjord av: Natalia Berg

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Psoriasis"[Mesh]	32967
2.	FT	psoria*[tiab] OR palmopplantar pustul*[tiab] OR palmopplantaris pustul*[tiab] OR pustular psoria*[tiab] OR pustulosis palmopplantar*[tiab] OR zumbusch[tiab]	38918
3.		1 OR 2	44060
4.	MeSH	"Calcitriol"[Mesh] OR "calcipotriene" [Supplementary Concept] OR calcipotriene[tiab] OR calcipotriol[tiab] OR calitriol[tiab] OR MC903[tiab] OR MC 903[tiab] OR 25-Dihydroxyvitamin D3[tiab] OR daivonex[tiab] OR dovonex[tiab] OR vitamin D analog*[tiab] OR vitamin D3 analog*[tiab]	16863
5.		3 AND 4 Filters activated: Danish, Norwegian, Swedish, English	1091
6.		5 AND Filters activated: Systematic Reviews,	52
7.		5 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2000/01/01	130
8.		5 AND (randomized[tiab] OR randomised[tiab]) NOT Medline[sb]	19

Kalcipotriol i kombination med steroid topikal behandling i gel eller skum-beredning (Rad 5b) (2017-09-05)

9.		"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab]	45848
10.		4	17198
11.		"Aerosols"[Mesh:NoExp] OR "Suspensions"[Mesh] OR "Gels"[Mesh] OR aerosol*[tiab] OR foam*[tiab] OR gel[tiab] OR topical suspension*[tiab]	355789
12.		9 AND 10 AND 11 Danish, Norwegian, Swedish, English	120
13.		12 AND Filters activated: Systematic Reviews	7
14.		12 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	27
15.		12 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	9

Uppdatering 2018-04-20:

16.		5 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2016/11/01	12 (efter radering av dubblletter): 9
17.		5 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2016/11/01	7 (efter radering av dubblletter): 5
18.		5 AND (randomized[tiab] OR randomised[tiab]) NOT	10

	Medline[sb], Filters activated: Publication date from 2016/11/01	
19.	18 AND Filters activated: Publication date from 2016/11/01	10 (efter radering av dubbletter): 8
20.	12 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2017/08/01	0
21.	12 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2017/08/01	0
22.	12 AND Filters activated: (randomized[tiab] OR randomised[tiab]) NOT Medline[sb], Publication date from 2017/08/01	5 (efter radering av dubbletter): 3

Referenser

- Gorman, S, Judge, MA, Hart, PH. Immune-modifying properties of topical vitamin D: Focus on dendritic cells and T cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 121(1-2):247-9.
- Haussler, MR, Whitfield, GK, Kaneko, I, Haussler, CA, Hsieh, D, Hsieh, JC, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92(2):77-98.
- FASS. 2017. Hämtad från: <http://www.fass.se/LIF/substance?userType=0&substanceId=IDE4POGTUB5YNVERT1>
- Mason, AR, Mason, J, Cork, M, Dooley, G, Hancock, H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013; (3):Cd005028.
- Augustin, M, Mrowietz, U, Bonnekoh, B, Rosenbach, T, Thaci, D, Reusch, M, et al. Topical long-term therapy of psoriasis with vitamin D(3) analogues, corticosteroids and their two compound formulations: position paper on evidence and use in daily practice. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG.* 2014; 12(8):667-82.
- Jacobi, A, Mayer, A, Augustin, M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatology and therapy.* 2015; 5(1):1-18.
- Yan, R, Jiang, S, Wu, Y, Gao, XH, Chen, HD. Topical calcipotriol/betamethasone dipropionate for psoriasis vulgaris: A systematic review. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology.* 2016; 82(2):135-44.
- Dahri, GM, Mughal, SA, Mughal, MA, Qureshi, S, Islam, S, Mashori, GR. Placebo controlled study on the efficacy and safety of calcipotriol in the treatment of mild to moderate psoriasis. *Medical Forum Monthly;* 2012. s. 44-7.
- Ito, K, Koga, M, Shibayama, Y, Tatematsu, S, Nakayama, J, Imafuku, S. Proactive treatment with calcipotriol reduces recurrence of plaque psoriasis. *Journal of dermatology;* 2016. s. 402-5.

Rad: 5

Tillstånd: Psoriasis

Åtgärd: Steroider grupp III och kalcipotriol i kombination (salva, gel eller skum)

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda steroid och kalcipotriol i kombination (salva, gel eller skum) till personer med psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en liten till stor svårighetsgrad. Åtgärden har måttligt bättre effekt på sjukdomsaktivitet än steroider. Åtgärden kan vara kostnadseffektiv för vissa typer av psoriasis, men månadskostnaden beräknas vara högre än för behandling med enbart steroider (grupp III och IV).

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Denna tillståndsbeskrivning avser majoriteten med diagnosen psoriasis.

Salvor med kortikosteroider har länge varit en del av behandlingsstrappan i behandling av psoriasis, men är associerade med en viss ökad risk för hudatrofi. Under senare år har behandlingar där kortikosteroider kombineras med kalcipotriol dykt upp som behandlingsalternativ, först i salvberedning och senare som gel- eller skumberedning.

Frågeställningen berör effektiviteten av kombinationsbehandling med kalcipotriol och steroid vid psoriasis. Frågeställningen berör också om det finns evidens för skillnad i effektivitet mellan beredningsformerna salva och gel eller skum.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid plackpsoriasis ger kalcipotriol och betametason i

- salvform: stor klinisk effekt i form av minskad sjukdomsaktivitet jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)

- salvform: måttlig klinisk effekt i form av minskad sjukdomsaktivitet jämfört med betametason-dipropionat (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- salvform: måttlig klinisk effekt i form av minskad sjukdomsaktivitet jämfört med kalcipotriol (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- gel- eller skumform: större effekt på psoriasissymtom mätt med PASI 75, investigator's global assessment (IGA)/physician global assessment (PGA), total clinical score (TCS) och mPASI /PASI, jämfört med placebo (i form av vehikel) eller ingen behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- gel- eller skumform: större effekt på livskvalitet mätt som DLQI , jämfört med placebo (i form av vehikel) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

De resultat som beskrivits för kalcipotriol och betametason som salva är kliniskt relevanta effekter där sjukdomsutbredning i form av PASI, den undersökande läkarens bedömning och patientens egen bedömning av sjukdomsutbredning vägts samman. Studierna pågick i 2–8 veckor. De tre utfallsmåtten följer i de fall data funnits tillgängliga samma mönster. Jämförelsen mellan grupperna som redovisas är SMD mellan de båda grupperna.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten på psoriasissymtom av behandling med kombinationspreparat med kalcipotriol och steroid då gelberedning jämförs med salvberedning.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten på psoriasissymtom av behandling med kombinationspreparat med kalcipotriol och steroid då skumberedning jämförs med salvberedning.

Sammanfattningsvis har kombinationspreparatet kalcipotriol och betametason som salva stor klinisk effekt i form av minskad sjukdomsaktivitet jämfört med placebo, och måttlig klinisk effekt jämfört med monoterapierna kalcipotriol respektive betametason. Kombinationspreparatet kalcipotriol och betametason i gel- eller skumberedning har en större effekt jämfört med placebo/vehikel/ingen behandling. Dock är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att besvara frågan om gel eller skum har en större effekt än beredningsformen salva.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Enstaka fall av lokala biverkningar har förekommit, exempelvis irritation på applikationsstället för gel- och skumberedning.

Frågeställningen om atrofirisk skiljer mellan kortikosteroider och kombinationsbehandling med topikala kortikosteroider tillsammans med kalcipotriol har undersökts i detta arbete. Genomgången visar att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att säga om atrofirisk skiljer sig åt mellan dessa behandlingar. För mer information, se bilagan *Atrofi*.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen av kalcipotriol och betametason i salvform ingår en systematisk översikt [1]. Se tabellen över inkluderade studier om kalcipotriol/steroid i salvform för mer information om deltagare med mera. 3 systematiska översikter [2-4] exkluderades, då de överlappade med den första översikten [1],

och 5 randomiserade kontrollerade studier [5-9] exkluderades på grund av att de framförallt undersökte effekt av olika beredningar av kombinationspreparat av betametason och kalcipotriol. Ingen studie som publicerats efter den systematiska översikten bedöms påverka resultaten.

I granskningen av kalcipotriol och steroid i gel- eller skumberedning ingår 8 studier, där alla ingående studier är randomiserade kontrollerade studier. 2 av de inkluderade studierna [7, 10] jämförde gel eller skum och motsvarande behandling i salvberedning, och i 7 av studierna [6, 7, 11-15] fanns jämförelse mellan gel- eller skumberedning och placebo/vehikel eller obehandlad hud. Se tabellen över inkluderade studier för kalcipotriol/steroid i gel- eller skumform för mer information om deltagare med mera.

Sammanlagt 36 studier granskades i fulltext. Av dessa var 8 studier [2, 4, 16-20] systematiska översikter, vars ingående studier inte var relevanta, inte svarade på frågeställningen eller redan täcktes av sökningen. En översikt uppfyllde inte kvalitetsgranskningen [21].

De återstående 28 studier som granskades i fulltext var randomiserade kontrollerade studier, men 5 studier [22-26] visade sig vara enbart abstrakt till presentationer på konferenser och inte fullständiga. Ytterligare en studie [27] hade fel språk (enbart abstraktet var på engelska), och en studie visade sig vara ett brev [8]. En studie var en subanalys av populationen i en redan inkluderad studie [28], och 2 studier var en sammanvägning av studier som redan var inkluderade [29, 30]. Av de återstående studierna som granskats i fulltext var en studie en jämförelse mellan olika applikationsintervall [31] och saknade relevanta jämförelser, en studie jämförde enbart med monoterapi [32] och en studie var en prospektiv, icke-kontrollerad, icke-randomiserad studie [33]. Dessa studier exkluderades.

Sju studier granskades efter kompletterande granskning under 2018. En studie var en crossoverstudie [34], en studie hade studiegrupper om 10 personer, vilket inte möjliggjorde slutsatser [35], två observationsstudier hade hög risk för bias [36, 37], en uppfyllde inte PICO vid granskning [38], en uppfyllde inte kvalitetsgranskning [30] och en randomiserad kontrollerad studie var en uppföljning av tidigare publicerade data som delvis inte tydliggjorde bortfallsfrekvens och dessutom redovisade resultat som delvis publicerats tidigare [39].

Saknas någon information i studierna?

Ja. Det finns inte tillräckliga studier om långtidsbehandling med kalcipotriol och betametason jämfört med kortikosteroider eller kalcipotriol i monoterapi. En artikel belyser frågan, men utmynnar i konsensusbeslut om förhållnings-sätt [2].

Det finns två studier som berör om kortisonets styrka skulle kunna påverka behandlingens effekt, men studierna är för små för att det ska gå att dra några slutsatser. Detta gäller för jämförelsen mellan kalcipotriol/betametason och betametason i form av salva. Socialstyrelsen har därför inte evidensgraderat dessa studier. Den ena studien jämför kombinationsbehandling med kalcipotriol och grupp III-steroiden betametason som salva med behandling med

enbart en starkare grupp IV-steroid. Den andra studien jämför kombinationsbehandling med kalcipotriol och en grupp IV-steroid som salva med behandling med enbart en grupp IV-steroid.

En rad studier har jämfört effekt av salv-, gel- eller skumberedning av betametason/kalcipotriol. Ingen evidens har påvisats för generellt ökad effekt av beredningsform. Här saknas studier som stringent analyserar patienters upplevelse och compliance beroende på beredningsform. Eventuellt kan framtida studier som stratifierar efter patienters upplevelse av olika beredningar finna evidens för ökad effektivitet av de olika medlen.

Hälsoekonomisk bedömning

Kostnadseffektiviteten av lokalbehandlingar med kombinationspreparat med kalcipotriol och steroid har inte bedömts.

Socialstyrelsen redovisar dock egna skattningar av kostnad per månad för lokalbehandlingar med kombinationspreparat med kalcipotriol och steroid. Läkemedelskostnaden per månad för lokalbehandlingar med kombinationspreparat med kalcipotriol och steroider (totalt 150 mg) för en person med psoriasis på cirka 10 procent av kroppen skattas till 1 217 kronor (salva, gel) och 1 564 kronor (skum). För mer information se bilaga Hälsoekonomiskt underlag.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning december 2016, september 2017 och april 2018 för kalcipotriol/steroid i salvform, gel- eller skumform

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	454
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	44
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	9

Tabellering av inkluderade studier

Kalcipotriol/steroid i salvform

Författare, år	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A IAG investigator global assessment	Effektmått B PASI	Effektmått C PAGI patient global assessment	Effektmått D Total score (A-C och TSS total severity score)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Mason, 2013, [1]	SÖ, Cochrane review inkl. 177 RCT Totalt 34808 personer med psoriasis. Svårighetsgraden	Effektmått A N= K:768 I:1496 (6 studier) Effektmått B N= K:1493 I:770 (6 studier) Effektmått C N= K:64 I:171 (1 studie) Effektmått D N=	K: placebo I: kalcipotriol/beta-metason, behandlingstid 4-8 veckor	K: placebo I: kalcipotriol/beta-metason SMD -1.44 (95 % CI, -1.12;-1.76, I ² =89%, Z=8.73, p<0.00001) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	K: placebo I: kalcipotriol/beta-metason SMD -1.24 (95 % CI, -0.95;-1.53, I ² =88 %, Z=8.39, p<0.00001) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	K: placebo I: kalcipotriol/beta-metason SMD -0.69 (95 % CI, -0.4;-0.98, En studie I ² , Z and p-värde saknas därför. Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	K: placebo I: kalcipotriol SMD -1.44 (95 % CI, -1.12;-1.76, I ² =89%, Z=8.73, p<0.00001) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	Effektmått A: Medelstor Effektmått B: Medelstor Effektmått C: Medelstor	SMD på 0 innebär att interventionen och kontrollen är lika effekt. Liten effekt SMD ≤ 0.2 Måttlig effekt SMD ≤ 0.5

Författare, år	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A IAG investigator global assessment	Effektmått B PASI	Effektmått C PAGI patient global assessment	Effektmått D Total score (A-C och TSS total severity score)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	i studierna varierar från mildt mycket svår psoriasis.	K:768 I:1496 (6 studier)							Stor effekt SMD ≥ 0.8.
		Effektmått A N= K:917 I:1009 (3 studier) Effektmått B N= K:897 I:979 (3 studier) Effektmått D N= K:917 I:1009 (3 studier)	K: betametason I: kalcipotriol/betametason	K: betametason I: kalcipotriol/betametason SMD -0.40 (95 % CI, -0.27;-0.52, I ² =42%, Z=6.12, p<0.00001) Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	K: betametason I: kalcipotriol/betametason SMD -0.44 (95 % CI, -0.33;-0.55) I ² =22%, Z=7.95 p<0.00001 Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	Ingen studie presenterade detta effektmått.	K: betametason I: kalcipotriol/betametason SMD -0.40 (95 % CI, -0.27;-0.52, I ² =42 %, Z=6.12, p<0.00001 Signifikant positiv effekt till fördel för interventionen.	Effektmått A: Medelstor Effektmått B: Medelstor Effektmått C: Medelstor risk	
		Effektmått A N= K:227 I:150 (1 studie) Effektmått B N= K: 635 I:569 (4 studier)	K: kalcipotriol I: Betametason/kalcipotriol	K: kalcipotriol I: Betametason /kalcipotriol SMD 0.27 (95% CI 0.06; 0.48, I ² n.a. Z=2.55, p=0.011) Signifikant positiv effekt till fördel	K: kalcipotriol I: Betametason /kalcipotriol SMD 0.52 (95% CI 0.38;0.67, I ² =32%, Z=7.16, p<0.00001) Signifikant positiv effekt till fördel	Ingen studie presenterade detta effektmått.	K: kalcipotriol I: Betametason /kalcipotriol SMD 0.43 (95% CI 0.20;0.63, I ² =74%, Z=3.68, p=0.00023) Signifikant positiv effekt till fördel	Effektmått A: Medelstor Effektmått B: Medelstor	

Författare, år	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A IAG investigator global assessment	Effektmått B PASI	Effektmått C PAGI patient global assessment	Effektmått D Total score (A-C och TSS total severity score)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		Effektmått D N= K: 635 I:569 (4 studier)		för interventionen.	för interventionen.		för interventionen.	Effektmått C: Medelstor risk	

Tabellering av inkluderade studier

Kalcipotriol/steroid i gel- eller skumform

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A – Förändring av psoriasis-symptom, gel jämfört med salvberedning, Total Clinical score (TCS)	Effektmått B – Förändring av psoriasis-symptom, skum jämfört med salvberedning, Total Clinical score (TCS)	Effektmått C – Förändring av psoriasis-symptom, jämfört med vehikel/placebo/ingen behandling	Effektmått D- Förändring av livskvalitet, jämfört med vehikel/placebo/ingen behandling	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Queille-Roussel 2012, [10]	RCT	Totalt: 24, alla fick alla behandlingar 3 veckor behandling	I: Cal/Be gel, K: Cal/Be salva	Total Clinical Score (TCS): I: -5.73±1.29 K: -6.19±1.41 Ingen significant skillnad				Medelhög risk för intersekonflikt	Studien finansieras av tillverkaren av behandlingen, och 3 av författarna är anställda där. Inkluderar vehikel, men detta är vehikel för salvan.
Queille-Roussel 2015, [7]	RCT	Totalt: 24, alla fick alla behandlingar 4 veckor behandling	I: Cal/Be skum, K: Cal/Be salva K2: vehikel		Total Clinical Score (TCS): I: -6.00±1.27 K: -5.25±1.78 p=0.038 Signifikant ökad effekt för skum jämfört med salva	Total Clinical Score (TCS): I: -6.00±1.27 K: -1.88±1.12 p<0.001 Signifikant förbättring av symptom vid behandling med skum jämfört med vehikel		Medelhög risk för intersekonflikt för båda effektmåten	Studien finansieras av tillverkaren av behandlingen och 2 av författarna är anställda där.

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A – Förändring av psoriasissymptom, gel jämfört med salvbredning, Total Clinical score (TCS)	Effektmått B – Förändring av psoriasissymptom, skum jämfört med salvbredning, Total Clinical score (TCS)	Effektmått C – Förändring av psoriasissymptom, jämfört med vehikel/placabo/ingen behandling	Effektmått D – Förändring av livskvalitet, jämfört med vehikel/placabo/ingen behandling	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Paul 2017, [15]	RCT	Gel: 188 Gel vehikel: 43 Skum: 185 Skum vehikel: 47 Totalt: 463 Gel är data efter 4 veckors behandling, skum är data från 8 veckors behandling.	I1: Cal/Be gel K1: gel vehikel I2: Cal/Be skum K2: skum vehikel			mPASI75: I1: 34.6% I2: 52.1% p-värde mot vehikel saknas		Medelhög med hög risk för intressekonflikt	Specificerar inte data för vehiklarna. Studien finansieras av tillverkaren av behandlingen och 2 av författarna är anställda där. P-värde relativt vehikel saknas (p-värde har enbart räknats ut i jämförelse mellan gel och skum). PASI75-värdet är däremot i sig en jämförelse med baslinjevärdet (andel patienter som vid studietidpunkten uppnått en 75% förbättring av svårighetsgrad).
Fleming 2010, [11]	RCT	Gel: 162 gel Vehikel: 40 Totalt: 202 Data från 4 veckor, har även mätt andra tidpunkter.	I: Cal/Be gel, K: vehikel			IGA/PGA: I: 16% K: 2.5% p=0.027 mPASI/PASI procentuell förändring vs baslinje:		Medelhög med hög risk för intressekonflikt	Studien finansieras av tillverkaren av behandlingen och 3 av författarna är anställda där.

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A – Förändring av psoriasissymptom, gel jämfört med salvbere-dning, Total Clinical score (TCS)	Effektmått B – Förändring av psoriasissymptom, skum jämfört med salvbere-dning, Total Clinical score (TCS)	Effektmått C – Förändring av psoriasissymptom, jämfört med vehikel/pla-cebo/ingen behandling	Effektmått D- Förändring av livskvalitet, jämfört med vehikel/pla-cebo/ingen behandling	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
						I: -48.1%, K: -16.9% p<0.001 Signifikant förbättring av symptom vid behandling med gel jämfört med vehikel med båda mätmetoderna.			
Leonardi 2016, [12]	RCT	Skum: 323 Vehikel: 103 Totalt: 426 4 veckor behandling	I: Cal/Be skum, K: vehikel				DLQI: I: -7 K: -4.4 p<0.001 Signifikant förbättring av livskvalitet för skum jämfört med vehikel.	Låg, men hög risk för intressekonflikt	Studien är sponsrad av tillverkaren av behandlingen och flera av författarna är anställda där.
Leonardi 2015, Källhänvisning [13]	RCT	Skum: 323, Vehikel:103 Totalt: 426 Data från 4 veckor behandling	I: Cal/Be skum, K: vehikel			PASI75: I: 52.9% K: 8.2% p<0.001 IGA/PGA: I: 53.3% K: 4.8% p<0.001 mPASI/PASI		Låg, men medelhög risk för intressekonflikt	Studien är finansierad av tillverkaren av behandlingen, som också deltagit i flera steg i studien. Dock är inga av författarna anställda där.

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A – Förändring av psoriasissymptom, gel jämfört med salvbere-dning, Total Clinical score (TCS)	Effektmått B – Förändring av psoriasissymptom, skum jämfört med salvbere-dning, Total Clinical score (TCS)	Effektmått C – Förändring av psoriasissymptom, jämfört med vehikel/pla-cebo/ingen behand-ling	Effektmått D- Förändring av livskvalitet, jämfört med vehikel/pla-cebo/ingen behandling	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommentar
						procentuell förändring vs baslinje: I: -71.9% K: -25.8% p-värde ej beräknat Signifikant förbättring av symptom vid be-handling med skum jämfört med vehikel, baserat på PASI75 och IGA/PGA.			
Menter 2013, [14]	RCT	Gel: 482, Vehikel:95 Totalt: 577 Data från 4 veckor be-handling (har även mätt 8 veckor)	I: Cal/Be gel, K: vehikel			PASI75: I: 23.1% K: 2.4% p<0.001 IGA/PGA: I: 13.3% K: 2.1% p<0.001 mPASI/PASI procentuell förändring vs baslinje: I: -46.4% K: -17.4% p<0.038 Signifikant förbättring av symptom vid be-handling med gel	DLQI: I: -5.8 K: -2.2	Medelhög med hög risk för in-tressekon-flikt för båda ef-fektmåtten	Studien är finansi-erad av tillverkaren av behandlingen och några av förfat-tarna är anställda där.

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A – Förändring av psoriasissymptom, gel jämfört med salvberedning, Total Clinical score (TCS)	Effektmått B – Förändring av psoriasissymptom, skum jämfört med salvberedning, Total Clinical score (TCS)	Effektmått C – Förändring av psoriasissymptom, jämfört med vehikel/placebo/ingen behandling	Effektmått D – Förändring av livskvalitet, jämfört med vehikel/placebo/ingen behandling	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
						jämfört med vehikel med alla tre mätmetoderna.			
Reich 2015, [6]	RCT	Totalt: 1655, alla behandlas Data från 8 veckor behandling.	I: Cal/Be gel, K: värde innan behandling			IGA/PGA: I: 36.5% p<0.001 Signifikant förbättring av symptom vid behandling med gel jämfört med vehikel		Medelhög	Studien är finansierad av tillverkaren av behandlingen. Dock är inga av författarna anställda där.

Summering av effekt och evidensstyrka

Kalcipotriol/steroid i salvform

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
D= totalscore K: placebo I: kalcipotriol/betametason	N= K:768 I:1496 (6), [1]		SMD -1.44 (95% CI, -1.12;-1.76, I ² =89%, Z=8.73, p<0.00001)	-	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias) (-1) Stor heterogenitet (-1)	4 bra RCT som visar samma resultat. Avdrag med anledning av stort bortfalla i placebogruppen samt heterogenitet mellan studierna. Tydlig effekt för kombinationspreparat jämfört med placebo.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
D= totalscore K: betametason I: kalcipotriol/betametason	N= K:917 I:1009 (3), [1]		SMD -0.40 (95% CI, -0.27;-0.52, I ² =42%, Z=6.12, p<0.00001	-	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias) (-1)	Brister i tillförlitlighet, dock 3 RCT med stor mängd patienter med samstämmiga data.
D= totalscore K: kalcipotriol I: kalcipotriol/betametason	(D) K: 635 I:569 (4), [1]		SMD 0.43 (95% CI 0.20;0.63, I ² =74%, Z=3.68, p=0.00023)	-	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias) (-1)	Brister i tillförlitlighet, dock 3 RCT med stor mängd patienter med samstämmiga data.

Summering av effekt och evidensstyrka

kalcipotriol/steroid i gel- eller skumform

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), [referens]	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
A – Förändring av psoriasis-symptom, gel jämfört med salvberedning, Total Clinical score (TCS)	24 deltagare, 1 studie, [10]	K:-6.19±1.41	Gel: -0.46 TCS-enheter (0.46 TCS-enheter bättre svar efter behandling med salva än med gel)		Otillräckligt ⊕○○○	Studiekvalitet (-1) Publikationsbias (-1) Precision (-1)	Värdet på effekt är medelvärdet för de inkluderade studierna. Samma författare på båda studierna, intressekonfliktsbias. Få observationer gjorda.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), [referens]	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-risk-reduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
B – Förändring av psoriasis-symptom, skum jämfört med salvbereidning, Total Clinical score (TCS)	24 deltagare, [7]	TCS K: -5.25±1.78	Skum: 0.75 TCS-enheter (0.75 TCS-enheter bättre svar efter behandling med skum än med salva)		Otillräckligt ⊕○○○	Studiekvalitet (-1) Publikationsbias (-1) Precision (-1)	Värdet på effekt är medelvärde för de inkluderade studierna. Samma författare på båda studierna, intressekonfliktsbias. Få observationer gjorda.
C – förändring av psoriasis-symptom, jämfört med vehikel/placebo/obehandlad hud.	3347 deltagare, 6 studier, [6, 7, 11, 13-15]	PASI75: K: 5.3% IGA/PGA: K: 3.1% TCS: K: -1.88 mPASI/PASI, förändring vs baslinje: K: -20.0%	PASI75: -35.4 procentenheter (35.4 procentenheter fler uppnådde 75% förbättring av svårighetsgraden i interventionsgruppen) range: -44.7, -20.7 IGA/PGA: -26.6 (26.6 procentenheter fler svarade på behandling i interventionsgruppen än i kontrollgruppen) range: -11.2, -48.5 TCS:		Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Intressekonfliktsbias (-1)	Värdena på effekt/risk för PASI75, IGA/PGA, och mPASI/PASI är medelvärde för de inkluderade studierna. Samtliga studier har intressekonfliktsbias genom finansiering från tillverkande företag och/eller författare som är anställda i företaget

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), [referens]	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-risk-reduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
			4.12 TCS-enheter mer förbättring i interventionsgruppen än i kontrollgruppen mPASI/PASI: 35.4 procentenheter lägre mPASI/PASI relativt baslinjevärdet i interventionsgruppen än i kontrollgruppen range: 29.0, 46.1				
D – Förändring av psoriasis-symptom, jämfört med vehikel/placebo/obehandlad hud.	1003 deltagare, 2 studier, ref [12, 14]	DLQI: K: - 3.3 index-enheter	DLQI: 3.1 index-enheter range 2.6-3.6 (DLQI var 3.1 index-enheter lägre i den behandlade gruppen än den var i kontrollgruppen, d.v.s en 3.1 index-enheter förbättring av livskvalitet)		Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Intressekonfliktsbias (-1)	Värdet på effekt/risk är medelvärde för de inkluderade studierna Samtliga studier har intressekonfliktsbias genom finansiering från tillverkande företag och/eller författare som är anställda i företaget

Litteratursökning

Cochrane

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-12-20; 2017-09-05; 2018-04-20

Ämne: NR Psoriasis

Behandling med kalcipotriol(Rad 4);

Behandling med steroid i kombination med kalcipotriol (Rad 5)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2100
2.	FT/all text	psoria* or "palmopplantar pustul*" or "palmopplantaris pustul*" or "pustular psoria*" or "pustulosis palmopplantar*" or zumbusch in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
3.	FT/ti, ab, kw	psoria* or "palmopplantar pustul*" or "palmopplantaris pustul*" or "pustular psoria*" or "pustulosis palmopplantar*" or zumbusch:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4627
4.		1 OR 2 OR 3	4650
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Calcitriol] explode all trees	702
6.	FT/all text	calcipotriene or calcipotriol or calitriol or MC903 or "MC 903" or "25-Dihydroxyvitamin D3" or daivonex or dovonex or "vitamin D analog*" or "vitamin D3 analog*" in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	36
7.	FT/ti, ab, kw	calcipotriene or calcipotriol or calitriol or MC903 or "MC 903" or "25-Dihydroxyvitamin D3" or daivonex or dovonex or "vitamin D analog*" or "vitamin D3 analog*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	733
8.		5 OR 6 OR 7	1145
9.	Mesh	4 AND 8	458
10.		9 NOT child* not ((child* or pediatric* or paediatric*) and adult*):ti (Word variations have been searched)	452 CDSR 3 DARE 9 CENTRAL 430 HTA 3
Kalcipotriol i kombination med steroid topikal behandling i gel eller skum-beredning (Rad 5b) (2017-09-05)			
11.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees OR "psoriasis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4746
12.		8	1190
13.	FT	"Aerosol foam*" OR gel OR "topical suspension*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8167
14.		11 AND 12 AND 13	54: DARE 1 CENTRAL 50
Uppdatering 2018-04-20:			
15.		10 AND Publication Year from 2016	47: CENTRAL: 46 (efter radering av dubbletter): 8
16.		14 AND Publication Year from 2017	12:

PubMed

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2016-12-16; 2017-09-05; 2018-04-20

Ämne: NR Psoriasis

Behandling med kalcipotriol(Rad 4);

Behandling med steroid i kombination med kalcipotriol (Rad 5)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Psoriasis"[Mesh]	32967
2.	FT	psoria*[tiab] OR palmopplantar pustul*[tiab] OR palmopplantaris pustul*[tiab] OR pustular psoria*[tiab] OR pustulosis palmopplantar*[tiab] OR zumbusch[tiab]	38918
3.		1 OR 2	44060
4.	MeSH	"Calcitriol"[Mesh] OR "calcipotriene" [Supplementary Concept] OR calcipotriene[tiab] OR calcipotriol[tiab] OR calitriol[tiab] OR MC903[tiab] OR MC 903[tiab] OR 25-Dihydroxyvitamin D3[tiab] OR daivonex[tiab] OR dovonex[tiab] OR vitamin D analog*[tiab] OR vitamin D3 analog*[tiab]	16863
5.		3 AND 4 Filters activated: Danish, Norwegian, Swedish, English	1091
6.		5 AND Filters activated: Systematic Reviews,	52
7.		5 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2000/01/01	130
8.		5 AND (randomized[tiab] OR randomised[tiab]) NOT Medline[sb]	19
Kalcipotriol i kombination med steroid topikal behandling i gel eller skum-beredning (Rad 5b) (2017-09-05)			
9.		"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab]	45848
10.		4	17198
11.		"Aerosols"[Mesh:NoExp] OR "Suspensions"[Mesh] OR "Gels"[Mesh] OR aerosol*[tiab] OR foam*[tiab] OR gel[tiab] OR topical suspension*[tiab]	355789
12.		9 AND 10 AND 11 Danish, Norwegian, Swedish, English	120
13.		12 AND Filters activated: Systematic Reviews	7
14.		12 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	27
15.		12 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	9
Uppdatering 2018-04-20:			
16.		5 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2016/11/01	12 (efter radering av dubbletter): 9
17.		5 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2016/11/01	7 (efter radering av dubbletter): 5
18.		5 AND (randomized[tiab] OR randomised[tiab]) NOT Medline[sb], Filters activated: Publication date from 2016/11/01	10

19.	18 AND Filters activated: Publication date from 2016/11/01	10 (after radering av dubbletter): 8
20.	12 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2017/08/01	0
21.	12 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2017/08/01	0
22.	12 AND Filters activated: (randomized[tiab] OR randomised[tiab]) NOT Medline[sb], Publication date from 2017/08/01	5 (after radering av dubbletter): 3

Referenser

1. Mason, AR, Mason, J, Cork, M, Dooley, G, Hancock, H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. The Cochrane database of systematic reviews. 2013; (3):Cd005028.
2. Augustin, M, Mrowietz, U, Bonnekoh, B, Rosenbach, T, Thaci, D, Reusch, M, et al. Topical long-term therapy of psoriasis with vitamin D(3) analogues, corticosteroids and their two compound formulations: position paper on evidence and use in daily practice. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2014; 12(8):667-82.
3. Jacobi, A, Mayer, A, Augustin, M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. Dermatology and therapy. 2015; 5(1):1-18.
4. Yan, R, Jiang, S, Wu, Y, Gao, XH, Chen, HD. Topical calcipotriol/betamethasone dipropionate for psoriasis vulgaris: A systematic review. Indian journal of dermatology, venereology and leprology. 2016; 82(2):135-44.
5. Paul, C, Stein Gold, L, Cambazard, F, Kalb, RE, Lowson, D, Bang, B, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2016.
6. Reich, K, Zschocke, I, Bachelez, H, de Jong, EM, Gisondi, P, Puig, L, et al. Efficacy of a fixed combination of calcipotriol/betamethasone dipropionate topical gel in adult patients with mild to moderate psoriasis: blinded interim analysis of a phase IV, multicenter, randomized, controlled, prospective study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2015; 29(6):1156-63.
7. Queille-Roussel, C, Olesen, M, Villumsen, J, Lacour, JP. Efficacy of an innovative aerosol foam formulation of fixed combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate in patients with psoriasis vulgaris. Clinical drug investigation. 2015; 35(4):239-45.
8. Queille-Roussel, C, Clonier, F, Olesen, M. Alternative treatment with calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel in psoriasis vulgaris using a short-contact approach. The British journal of dermatology. 2014; 171(6):1596-8.
9. Langle, RG, Gupta, A, Papp, K, Wexler, D, Osterdal, ML, Curcic, D. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients with psoriasis

- vulgaris: a randomized, controlled clinical trial. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2011; 222(2):148-56.
10. Queille-Roussel, C, Hoffmann, V, Ganslandt, C, Hansen, KK. Comparison of the antipsoriatic effect and tolerability of calcipotriol-containing products in the treatment of psoriasis vulgaris using a modified psoriasis plaque test. *Clinical drug investigation*. 2012; 32(9):613-9.
 11. Fleming, C, Ganslandt, C, Guenther, L, Johannesson, A, Buckley, C, Simon, JC, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, parallel group, double-blind, exploratory study. *European journal of dermatology : EJD*. 2010; 20(4):465-71.
 12. Leonardi, C, Bagel, J, Yamauchi, P, Pariser, D, Xu, Z, Moller, A, et al. The Aerosol Foam Formulation of the Fixed Combination Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Improves the Health-Related Quality of Life in Patients With Psoriasis Vulgaris: Results from the Randomized PSO-FAST Study. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2016; 15(8):981-7.
 13. Leonardi, C, Bagel, J, Yamauchi, P, Pariser, D, Xu, Z, Olesen, M, et al. Efficacy and Safety of Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam in Patients With Psoriasis Vulgaris--a Randomized Phase III Study (PSO-FAST). *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2015; 14(12):1468-77.
 14. Menter, A, Gold, LS, Bukhalo, M, Grekin, S, Kempers, S, Boyce, BM, et al. Calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension for the treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris on the body: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2013; 12(1):92-8.
 15. Paul, C, Stein Gold, L, Cambazard, F, Kalb, RE, Lowson, D, Bang, B, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017; 31(1):119-26.
 16. Bottomley, JM, Taylor, RS, Rytto, J. The effectiveness of two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel in the treatment of moderately severe scalp psoriasis: a systematic review of direct and indirect evidence. *Current medical research and opinion*. 2011; 27(1):251-68.
 17. Del Rosso, JQ. Calcipotriene-betamethasone dipropionate topical suspension in the management of psoriasis: a status report on available data with an overview of practical clinical application. *Cutis*. 2014; 94(3):127-34.
 18. Feldman, SR, Yentzer, BA. Topical clobetasol propionate in the treatment of psoriasis: a review of newer formulations. *American journal of clinical dermatology*. 2009; 10(6):397-406.
 19. Girolomoni, G, Vena, GA, Ayala, F, Cannavo, SP, De Pita, O, Chimenti, S, et al. Consensus on the use of the fixed combination calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of plaque

- psoriasis. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2012; 147(6):609-24.
20. Stein Gold, LF. Topical Therapies for Psoriasis: Improving Management Strategies and Patient Adherence. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2016; 35(2 Suppl 2):S36-44; quiz S5.
 21. Iversen, L, Dauden, E, Segaert, S, Freeman, K, Magina, S, Rigopoulos, D, et al. Reformulations of well-known active ingredients in the topical treatment of psoriasis vulgaris can improve clinical outcomes for patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017; 31(8):1271-84.
 22. Langley, R, Gupta, A, Wexler, D, Curcic, D, Papp, K. Efficacy and safety of calcipotriene plus betamethasone dipropionate gel compared to tacalcitol ointment and gel vehicle alone in patients with psoriasis vulgaris: A randomized controlled trial (Poster P3343) 68th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, AAD Miami, FL United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 2010. s. Ab134.
 23. Leonardi, C, Bagel, J, Yamauchi, P, Pariser, D, Xu, Z, Olesen, M, et al. Efficacy and safety of an innovative aerosol foam formulation of the fixed combination calcipotriene plus betamethasone dipropionate in patients with psoriasis-the PSO-FAST study. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 2015. s. Ab232.
 24. Luger, T, Kidson, P, Cambazard, F, Larsen, F. A 1-year, randomized, double-blind safety study of long-term treatment of a new gel formulation containing calcipotriene plus betamethasone dipropionate in scalp psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 2008. s. Ab134.
 25. Paul, C, Stein, GL, Cambazard, F, Kalb, R, Lowson, D, Holmen, MA, et al. More rapid improvement in quality of life with fixed-combination calcipotriene plus betamethasone dipropionate aerosol foam vs. topical suspension (PSO-ABLE study in patients with psoriasis vulgaris). *British journal of dermatology Conference: 96th annual meeting of british association of dermatologists United kingdom Conference start: 20160705 Conference end: 20160707*; 2016. s. 213-4.
 26. Queille-Roussel, C, Liljedahl, M, Clonier, F, Lacour, J. Phase 1 evaluation of the dermal safety of the fixed combination calcipotriene plus betamethasone dipropionate aerosol foam and foam vehicle. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 2015. s. Ab211.
 27. Cambazard, F. Xamiol, a new treatment in scalp psoriasis: short- and long-term results. *Annales de dermatologie et de venereologie*; 2009. s. 546-50.
 28. Stein Gold, L, Villumsen, J, Rosen, M. Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam is Effective, Independent of Body Mass Index and the Extent and Severity of Psoriasis. *Dermatology and therapy*. 2016; 6(4):667-73.
 29. Stein Gold, L, Lebwohl, M, Menter, A, Villumsen, J, Rosen, M, Koo, J. Aerosol Foam Formulation of Fixed Combination Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate is Highly Efficacious in Patients

- With Psoriasis Vulgaris: Pooled Data From Three Randomized Controlled Studies. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2016; 15(8):951-7.
30. Menter, A, Gold, LS, Koo, J, Villumsen, J, Rosen, M, Lebwohl, M. Fixed-Combination Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam Is Well Tolerated in Patients with Psoriasis Vulgaris: Pooled Data from Three Randomized Controlled Studies. *Skinmed*. 2017; 15(2):119-24.
 31. Schiener, R, Behrens-Williams, SC, Pillekamp, H, Kaskel, P, Peter, RU, Kerscher, M. Calcipotriol vs. tazarotene as combination therapy with narrowband ultraviolet B (311 nm): efficacy in patients with severe psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2000; 143(6):1275-8.
 32. Koo, J, Blum, RR, Lebwohl, M. A randomized, multicenter study of calcipotriene ointment and clobetasol propionate foam in the sequential treatment of localized plaque-type psoriasis: short- and long-term outcomes. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 55(4):637-41.
 33. Sticherling, M, Eicke, C, Anger, T. Practicability of combined treatment with calcipotriol/betamethasone gel (Daivobet(R) Gel) and improvement of quality of life in patients with psoriasis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2013; 11(5):420-7.
 34. Hong, CH, Papp, KA, Lophaven, KW, Skallerup, P, Philipp, S. Patients with psoriasis have different preferences for topical therapy, highlighting the importance of individualized treatment approaches: randomized phase IIIb PSO-INSIGHTFUL study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017; 31(11):1876-83.
 35. Hashim, PW, Nia, JK, Terrano, D, Goldenberg, G, Kircik, LH. A Comparative Study to Evaluate Epidermal Barrier Integrity of Psoriasis Patients Treated With Calcipotriene/Betamethasone Topical Suspension Versus Betamethasone Dipropionate 0.05% Lotion. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2017; 16(8):747-52.
 36. Lambert, J, Hol, CW, Vink, J. Real-life effectiveness of once-daily calcipotriol and betamethasone dipropionate gel vs. ointment formulations in psoriasis vulgaris: 4- and 12-week interim results from the PRO-long study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28(12):1723-31.
 37. Lambert, J, Hol, CW, Vink, J. Real-life effectiveness of once-daily calcipotriol and betamethasone dipropionate gel vs. ointment formulations in psoriasis vulgaris: final analysis of the 52-week PRO-long study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(12):2349-55.
 38. Queille-Roussel, C, Rosen, M, Clonier, F, Norremark, K, Lacour, JP. Efficacy and Safety of Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam Compared with Betamethasone 17-Valerate-Medicated Plaster for the Treatment of Psoriasis. *Clinical drug investigation*. 2017; 37(4):355-61.
 39. Paul, C, Leonardi, C, Menter, A, Reich, K, Gold, LS, Warren, RB, et al. Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam in

Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Sub-Group Analysis of the PSO-ABLE Study. American journal of clinical dermatology. 2017; 18(3):405-11.

Ljusbehandlingar och klimatvård

Rad: 6

Tillstånd: Svårbehandlad lokaliserad psoriasis

Åtgärd: Buckybehandling

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda buckybehandling till personer med svårbehandlad lokaliserad psoriasis.

Motivering till rekommendationen

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på svårbehandlad lokaliserad psoriasis. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Kommentar: Den kliniska erfarenheten av åtgärden är lång. Den totala livsdosen av strålbehandlingen är begränsad.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Denna tillståndsbeskrivning avser personer med svårbehandlad psoriasis som helt eller delvis är lokaliserad till ett mindre omfattande hudområde.

Buckybehandling, även kallad Bucky Rays, Grenz Rays eller Border Rays, är en typ av mjukröntgen som länge har använts i behandling av inflammatoriska hudtillstånd, inklusive psoriasis, i syfte att förbättra symtomen i huden. Metoden används framför allt på psoriasis där lokaliseringen försvårar andra behandlingsalternativ. Metoden kan enbart användas tills en maximal ackumulerad stråldos nåtts, för att minska risken för cancer.

I frågeställningen undersöks buckybehandling för behandling av svårbehandlad lokaliserad psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med svårbehandlad lokaliserad psoriasis är nyttan med mjukröntgen i form av så kallad Buckybehandling större än riskerna med åtgärden (beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande). Konsensuspanelen tog ställning till påståendet för alla svårighetsgrader av psoriasis. Klinisk erfarenhet talar för att effekterna är liknande hos personer med olika svårighetsgrad av psoriasis.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan. Inga relevanta vetenskapliga studier identifierades vid litteratursökningen i november 2016 på Socialstyrelsen. Inga pågående studier om Buckybehandling för behandling av psoriasis har hittats.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av kliniskt verksamma personer som representerar olika professioner, vårdnivåer och verksamheter inom psoriasisvården har tagit ställning till följande påstående:

”Vid psoriasis är nyttan med mjukröntgen i form av så kallad Buckybehandling större än riskerna med åtgärden.”

Konsensus uppnåddes och 91 procent av 33 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 1611.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	41
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	12
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0

Litteratur

Cochrane

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2016-11-01 Ämne: NR Psoriasis Psoriasis – Buckybehandling (rad 6)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2094
2.	FT/TI, AB, KW	psoria* or "palmoplarantar pustul*" or "palmoplarantaris pustul*" or "pustular psoria*" or "pustulosis palmoplarantar*" or zumbusch:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4582
3.		1. OR 2.	4582
4.	MeSH	MeSH descriptor: [X-Ray Therapy] explode all trees	11
5.	MeSH	MeSH descriptor: [X-Rays] explode all trees	52
6.	FT/TI, AB, KW	bucky* or grenz* or "border ray*" or "ultrasoft x-ray*" or "ultra soft x-ray*" or "ultrasoft roentgen ray*" or "ultra soft roentgen ray*" or "soft x-ray*" or "soft roentgen ray*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41
7.		4. OR 5. OR 6.	100
8.		3. AND 7.	12: CDSR/2 DARE/0 HTA/0 Central/10

Pubmed

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-01 Ämne: NR Psoriasis Psoriasis – Buckybehandling (rad 6)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Psoriasis"[Mesh]	32927
2.	FT	psoria*[tiab] OR palmoplarantar pustul*[tiab] OR palmoplarantaris pustul*[tiab] OR pustular psoria*[tiab] OR pustulosis palmoplarantar*[tiab] OR zumbusch[tiab]	38683
3.		1. OR 2.	43750
4.	MeSH	"X-Ray Therapy"[Mesh] OR "X-Rays"[Mesh]	28276

5.	FT	bucky*[tiab] OR grenz*[tiab] OR border ray*[tiab] OR ultrasoft x-ray*[tiab] OR ultra soft x-ray*[tiab] OR ultrasoft roentgen ray*[tiab] OR ultra soft roentgen ray*[tiab] OR soft x-ray*[tiab] OR soft roentgen ray*[tiab]	3588
6.		4. OR 5.	31396
7.		3. AND 6.	52
8.		7. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish	40

Referenser

-

Rad: 7

Tillstånd: Psoriasis, medelsvår och svår

Åtgärd: Ljusbehandling, UV-B

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda ljusbehandling med UV-B till personer med medelsvår och svår psoriasis.

Motivering till rekommendationen

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på sjukdomsaktivitet. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd av beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Kommentar: Den kliniska erfarenheten av åtgärden är lång.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erythroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av huden som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Denna tillståndsbeskrivning avser de patienter som har medelsvår eller svår psoriasis. Alltså en medelsvår psoriasis med PASI 3–9, DLQI >5-9 eller svår psoriasis med PASI ≥10, DLQI ≥10.

Ljusbehandling är en vanlig behandlingsmetod vid psoriasis. Behandling med UVB, som består av kortvågig ultraviolett strålning, sker vid upprepade tillfällen vid särskilda anläggningar för psoriasisbehandling i landstingens regi vid sjukhusens hudkliniker eller hudmottagningar, eller på vårdcentraler. I flera län driver också Psoriasisförbundets regions-, läns- eller lokalavdelningar patientkooperativa anläggningar som ingår i öppenvården. På anläggningarna finns vårdpersonal som hjälper till med rådgivning, insmörjning med mera i samband med behandlingen.

Frågeställningen berör ifall ljusbehandling med UVB är en effektiv behandlingsmetod vid medelsvår och svår psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med medelsvår och svår psoriasis är nyttan med ljusbehandling med UVB större än riskerna med åtgärden (beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. Inga relevanta vetenskapliga studier identifierades vid litteratursökningen i oktober 2016 från SBU. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se Konsensusutlåtande nedan. Inga pågående studier om effekten av ljusbehandling med UV-B har identifierats.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av kliniskt verksamma personer som representerar olika professioner, vårdnivåer och verksamheter inom psoriasisvården har tagit ställning till följande påstående:

”För personer med måttlig till svår psoriasis är nyttan med ljusbehandling med UVB större än riskerna med åtgärden.”

Konsensus uppnåddes och 93 procent av 27 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt kostnadseffektiviteten av då inga studier av tillräcklig kvalitet och överförbarhet har identifierats i litteraturgenomgången. Den skattade behandlingskostnaden per år för ljusbehandling vid medelsvår och svår psoriasis är 64 500 kronor för UVB behandling med och utan tillägg av acitretin. De beräknade årskostnaderna är inte satta i relation till behandlingarnas effekt. Det går därför inte att säga något om behandlingarnas kostnadseffektivitet utifrån de skattade behandlingskostnaderna. För mer information se bilaga Hälsoekonomiskt underlag.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 1610 och december 2017.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	17764
Abstracts som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1 817
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	0 studier

Litteratursökning

Cochrane Library

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]	2298
2.	(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5459
3.	1 OR 2	5459
Intervention: Topical therapies –original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches		
4.	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or (topical or antisporiat* or emollient* or moisturizer*):kw or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*)):ti,ab,kw	14956
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
5.	[mh ^"coal tar"] or [mh anthralin] or [mh budesonide] or [mh calcitriol] or [mh tacrolimus] or [mh pimecrolimus] or [mh "adrenal cortex hormones"] or [mh hydrocortisone] or [mh fludrocortisone] or [mh beclomethasone] or [mh betamethasone] or [mh desoximetasone] or [mh diflucortolone] or [mh "fluocinolone acetonide"] or [mh fluocinonide] or [mh fluocortolone] or [mh diflucortolone] or [mh flurandrenolone] or [mh halcinonide] or [mh triamcinolone] or [mh "triamcinolone acetonide"]	16607
6.	"coal tar" or "carbo dome" or alphosyl or clinitar or exorex or gelcosal or gelcotar or pragmatar or psorigel or balneum or polytar or polytar or psoriderm or tarcortin or co-cois or († next gel) or capasal or ceanel or clinitar or ionil or meted or pentrax or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or emollient* or budesonide or (vitamin next analog*) or (vitamin next derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or dovonex or dovobet or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or (topical next retinoid*) or (topical next macrolactam*) or (topical next immunosuppressant*) or "adrenal cortex hormones" or corticosteroid* or (cortico next steroid*) or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or corrfair or cortril or fludrocortisone or cobadex or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or "hydrocortisone butyrate" or locoid or "alclometasone dipropionate" or modrasone or beclomethasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or bettamousse or "clobetasol propionate" or dermovate or "clobetasone butyrate" or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or stiedex or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or "fluticasone propionate" or cutivate or halcinonide or halciderm or "mometasone furoate" or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or "tri-adcortyl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34587
7.	4 OR 5 OR 6	36597
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
8.	[mh phototherapy] or [mh photochemotherapy] or [mh "ultraviolet rays"] or [mh "ultraviolet therapy"] or [mh "puva therapy"] or [mh "laser therapy"] or [mh "lasers, excimer"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreenor]	6638
9.	(phototherap* or photochemotherap* or ultraviolet* or (ultra next violet*) or actinotherapies or UV or UVB or UVA or PUVA* or "narrow band" or psoralen* or laser or lasers or heliotherap* or sunbed* or (sun next bed*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18627
10.	8 OR 9	18712
Intervention: Synthetic systemic therapies		
11.	[mh methotrexate] or [mh cyclosporine] or [mh acitretin]	5417
12.	methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14940
13.	11 OR 12	14940

Intervention: Biological systemic therapies		
14.	[mh "biological therapy"] or [mh "biological products"] or [mh "tumor necrosis factor-alpha"] or [mh fumarates] or [mh "dimethyl fumarate"] or [mh "phosphodiesterase 4 inhibitors"] or [mh "antibodies, monoclonal"] or [mh infliximab] or [mh "anti-inflammatory agents, non-steroidal"] or [mh etanercept] or [mh ustekinumab] or [mh adalimumab]	49389
15.	("biological therapy" or "biological therapies" or biotherap* or biologics or fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or "phosphodiesterase type 4 inhibitors" or "PDE 4 inhibitors" or apremilast or "monoclonal antibodies" or infliximab or "MAb cA2" or "monoclonal antibody cA2" or remicade or "non-steroidal anti-inflammatory agents" or etanercept or enbrel* or "CNTO-1275" OR "CNTO 1275" or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or "D2E7 antibody" or humira or secukinumab or cosentyx or "AIN 457" or "AIN-457" or "interleukin-12" or "interleukin-17" or "interleukin-23" or "il-12" or "il-17" or "il-23" or "tumor necrosis factor-alpha" or tnfa or "tnf-alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18584
16.	14 OR 15	62565
Combined sets		
17.	3 AND 7 =1424 – not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/21 DARE/18 Central/1365 CRM/ HTA/5 EED/15
18.	3 AND 10 = 784 - not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/6 DARE/14 Central/741 CRM/2 HTA/10 EED/11
19.	3 AND 13 =798	CDSR/21 DARE/20 Central/731 CRM/0 HTA/14 EED/12
20.	3 AND 16 = 1960	CDSR/12 DARE/42 Central/1799 CRM/2 HTA/64 EED/41

Embase

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	77,840
2.	(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	64,412
3.	1 OR 2	81,869
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	'emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de	215,537
5.	(topical or antipsoriatic* OR emollient* OR moisturizer*):ti OR ((dermatologic NEXT/1 agent*) OR keratolytic OR salicylic acid* OR urea):ab,ti	235,670
6.	4 OR 5	417,632
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
7.	'coal tar'/exp OR 'dithranol'/exp OR 'tazarotene'/exp OR 'vitamin d derivative'/exp OR 'calcipotriol'/exp OR 'calcitriol'/exp OR 'tacalcitol'/exp OR 'budesonide'/exp OR 'pimecrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'hydrocortisone'/exp	888,988

	OR 'clobetasol'/exp OR 'betamethasone'/exp OR 'beclometasone'/exp OR 'dithranol plus salicylic acid'/exp OR 'bergapten'/exp OR 'psoradexan'/exp OR 'psorin'/exp OR 'hydrocortisone butyrate'/exp OR 'hydrocortisone plus urea'/exp OR 'alclometasone dipropionate'/exp OR 'betamethasone valerate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'clobetasone butyrate'/exp OR 'desoximetasone'/exp OR 'diflucortolone'/exp OR 'fluocinonide'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'fluocinolone'/exp OR 'halcinonide'/exp OR 'mometasone furoate'/exp OR 'fluocortolone'/exp OR 'fluocinolone acetate'/exp OR 'fludroxycortide'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone acetate'/exp	
8.	('coal tar' OR 'carbo dome' OR alphosyl OR clinitar OR exorex OR cocois OR 't gel' OR capasal OR ceanel OR ionil OR meted OR pentrax OR gelcosal OR gelcotar OR pragmatar OR psoriderm OR psorigel OR balneum OR polytar OR tar cortin OR dithranol OR dithrocream OR anthralin OR micanol OR psorin OR 'vitamin d analogue' OR 'vitamin d derivative' OR betesil OR clarelux OR etrivex OR xamiol or pinetarsol OR sebco OR emollient* OR calcipotriol OR calcipotriene OR dovonex OR dovobet OR daivobet or daivonex OR tacalcitol OR curatoderm OR tazarotene OR zorac OR silkis OR paricalcitol OR maxacalcitol OR budesonide OR tacrolimus OR protopic OR pimecrolimus OR elidel OR (topical NEXT/1 retinoid*) OR (topical NEXT/1 macrolactam*) OR (topical NEXT/1 immunosuppressant*) OR corticosteroid* OR corticoid* OR (cortico NEXT/1 steroid*) OR hydrocortison* OR cobadex OR dioderm OR efcortelan OR hydrocortisyl OR mildison OR alphaderm OR calmurid OR locoid or modrasone or (beclomethasone NEXT/1 dipropionate) OR 'alclometasone dipropionate' OR propaderm OR betamethasone OR 'betamethasone esters' OR betacap OR betnovate OR diprosone OR diprosalic OR bettamousse OR 'clobetasol propionate' OR dermovate OR clobetasol OR 'clobetasone butyrate' OR eumovate OR trimovate OR desoxymethasone OR desoxymetasone OR desoximethasone OR desoximetasone OR stiedex OR 'diflucortolone valerate' OR nerisone OR 'fluocinolone acetate' OR synalar OR fluocinonide or metosyn OR ultralanum or flurandrenolone or fludroxycortid* or haelan or 'fluticasone propionate' or cutivate or halcinonide or halciderm OR 'mometasone furoate' or elocon or ad cortyl or aureocort or nystadermal OR triad cortyl OR 'tri ad cortyl'):ab,ti	183,173
9.	7 OR 8	913,908
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
10.	'phototherapy'/exp OR 'PUVA'/exp OR 'psoralen'/exp OR 'ultraviolet radiation'/exp OR 'excimer laser'/exp OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreens'/exp	215,537
11.	((radiation NEXT/1 therap*) OR phototherap* OR heliotherap* OR (light NEXT/1 therap*) OR photochemotherap* OR ultraviolet* OR (ultr NEXT/1 violet*) OR actinotherapies OR UV OR UVB OR UVA OR PUVA* OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*) OR (narrow-band NEXT/1 imag*) OR psoralen* OR laser OR lasers OR heliotherap* OR tanning OR sunbath* OR (sun NEXT/1 bath*) OR sunbed* OR (sun NEXT/1 bed*) OR (sun NEXT/1 screen*)):ab,ti	235,670
12.	10 OR 11	417,632
Intervention: Synthetic systemic therapies		
13.	'methotrexate'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'etretin'/exp	278,969
14.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or 'antipsoriasis agent' or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin):ab,ti	122,632
15.	13 OR 14	291,169
Intervention: Biological systemic therapies		
16.	('biological therapy'/exp AND (('adverse drug reaction'/lnk OR 'clinical trial'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug dose'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'pharmacology'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk)) OR 'biological product'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_cb,dd_do,dd_dt OR ((biological NEXT/1 therap*) OR biotherap* OR biologics):ti	785,038
Intervention: Biological systemic therapies		
17.	'fumaric acid derivative'/exp OR 'phosphodiesterase iv inhibitor'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'etanercept'/exp	1,109,503
18.	((FAE OR DMF OR MMF OR 'interleukin-12' OR 'interleukin-17' OR 'interleukin-23' OR 'il-12' OR '-17' OR 'il-23' OR 'tumor necrosis factor-alpha' OR tnfa OR 'tnf-alpha') NEAR/15 (psori* OR pustulo*)):ti OR (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* OR 'phosphodiesterase type 4 inhibitors' OR 'PDE 4 inhibitors' OR apremilast OR secukinumab OR 'monoclonal antibodies' OR infliximab OR 'MAb cA2' OR 'monoclonal antibody cA2' OR remicade OR 'non-steroidal anti-inflammatory agents' or etanercept* or enbrel* or 'CNTO-1275' OR 'CNTO 1275' or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or	157,473

	adalimumab or 'D2E7 antibody' or humira or secukinumab or cosentyx or 'AIN 457' or 'AIN-457':ab,ti	
19.	16 OR 17 OR 18	1,812,293
Combined sets		
20.	3 AND 6 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	7079
21.	3 AND 9 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	16,417
22.	3 AND 12 - original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches	10,303
23.	3 AND 15	15,575
24.	3 AND 19	28,109
Study types:		
25.	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) ¹	1,602,588
Limits:		
26.	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
27.	((('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
Studies		
28.	(20 AND 25 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	802
29.	(21 AND 26 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	1510
30.	(22 AND 25 AND 26) NOT 27 - not updated, not included in the final SBU searches	1021
31.	(23 AND 25 AND 26) NOT 27	2273
32.	(24 AND 25 AND 26) NOT 27	5012
33.	31 OR 32	5230

Ovid Medline

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	35469
2.	(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	45081
3.	1 OR 2	47960
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	exp Dermatologic Agents/or antipruritics/ or astringents/ or emollients/ or keratolytic agents/ or exp Hydroxy Acids/ or Urea/or Salicylic Acid/	1010814
5.	(topical or antisporiat* or emollient* or moisturizer*).ti,kw or (dermatologic agent* or keratolytic or salicylic acid* or urea).ti,ab,kw.	108548
6.	4 OR 5	1059213
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU HTA report		
7.	exp Steroids/	792803
8.	steroid*.ti,kw.	71472
9.	7 OR 8	815300
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
10.	coal tar/ or anthralin/ or budesonide/or calcitriol/ or tacrolimus/ or pimecrolimus/ or exp adrenal cortex hormones/ or exp hydrocortisone/ or fludrocortisone/ or beclome-thasone/ or betamethasone/ or betamethasone valerate/ or desoximetasone/ or diflucortolone/ or exp fluocinolone acetonide/ or fluocinonide/ or fluocortolone/ or diflucortolone/ or flurandrenolone/ or halcinonide/ or triamcinolone/ or triamcinolone acetonide/ or clobetasol/or Vitamin D/	396736
11.	(coal tar or carbo dome or alphosyl or clinitar or exorex or psorigel or balneum or poly-tar or tarcortin or cocois or († adj gel) or clinitar or ionil or meted or anthralin or	179657

¹ Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

	dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or budesonide or vitamin d or (vitamin adj2 analog*) or (vitamin adj2 derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or daivobet or daivonex or mometasone or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or paricalcitol or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or topical retinoid* or topical macrolactam* or topical immunosuppressant* or adrenal cortex hormones or corticoid* or corticosteroid* or cortico steroid* or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortril or fludrocortisone or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or al-phaderm or calmurid or locoid or alclometasone dipropionate or modrasone or be-clometasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or clobetasol* or clobetasone butyrate or dermivate or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or fluticasone propionate or cutivate or halcinonide or halciderm or mometasone furoate or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or tri-adcortyl or cignolin or liquor carbonis detergens).ti,ab,kw.	
12.	9 OR 10 OR 11	491757
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
13.	exp phototherapy/ or color therapy/ or heliotherapy/ or intense pulsed light therapy/ or Laser Therapy/ or exp low-level light therapy/ or photochemotherapy/ or hematoporphyrin photoradiation/ or ultraviolet therapy/ or exp puva therapy/ or photophoresis/ or Lasers, Excimer/ or optical imaging/ or exp narrow band imaging/ or tomography, optical/ or transillumination/ or photosensitizing agents/ or sunscreensing agents/ radiation therap*.ti,kw or (phototherap* or heliotherap* or light therap* or photochemotherap* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheres* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	97412
14.	radiation therap*.ti,kw or (phototherap* or heliotherap* or light therap* or photochemotherap* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheres* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	466487
15.	13 OR 14	506396
Intervention: Synthetic systemic therapies		
16.	methotrexate/ or exp cyclosporine/ or acitretin/	63549
17.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin).ti,ab,kw.	86227
18.	16 OR 17	103419
Intervention: Biological systemic therapies		
19.	exp Biological Therapy/ or exp Biological Products/	1029944
20.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw	4476
21.	19 OR 20	1032412
Intervention: Biological systemic therapies		
22.	exp Biological Therapy/ae, mt or exp Biological Products/pd, tu, th or Tumor Necrosis Factor-alpha/ or fumarates/ or dimethyl fumarate/ or phosphodiesterase inhibitors/ or phosphodiesterase 4 inhibitors/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/ or Ustekinumab/ or Adalimumab/ or infliximab/ or Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or Etanercept/ or exp interleukin-12/ or interleukin-17/ or exp interleukin-23/	719639
23.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw or (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or phosphodiesterase type 4 inhibitors or PDE 4 inhibitor* or apremilast or secukinumab or monoclonal antibodies or infliximab or MAb cA2 or monoclonal antibody cA2 or remicade or non-steroidal anti-Inflammatory agent* or etanercept or enbrel* or CNTO-1275 OR CNTO 1275 or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or D2E7 antibody or humira or secukinumab or cosentyx or AIN 457 or AIN-457 or interleukin-12 or interleukin-17 or interleukin-23 or il-12 or il-17 or il-23 or tumor necrosis factor-alpha or tnfa or tnfa or tnfa).ti,ab,kw.	316630
24.	22 OR 23	860370
Combined sets		
25.	3 AND 6 not updated not included in the final SBU searches	9157
26.	3 AND 9 not updated not included in the final SBU searches	3294
27.	3 AND 12 not updated not included in the final SBU searches	5472
28.	3 AND 15 not updated not included in the final SBU searches	4857

29.	3 AND 18	4656
30.	3 AND 21	2476
31.	3 AND 24	9937
Study types		
32.	(exp clinical trial/ or controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp Controlled Clinical Trials as Topic) or randomi#ed.ti,ab,kw. or placebo.ab,kw. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial*.ti,ab,kw. or groups.ab	4534380
Limits:		
33.	danish or english or norwegian or swedish	
34.	(Animals/ not (Humans/ and Animals/) or (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or canine or canines or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,kw.)	5599093
Studies:		
35.	(25 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	1700
36.	(26 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	784
37.	(27 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	3137
38.	(28 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	2190
39.	(29 AND 32 AND 33) NOT 34	3316
40.	(30 AND 32 AND 33) NOT 34	1248
41.	(31 AND 32 AND 33) NOT 34	5706
42.	39 OR 40 OR 41	8222

Referenser

-

Rad 9

Tillstånd: Svårbehandlad psoriasis med otillräcklig effekt av annan behandling

Åtgärd: PUVA, under förutsättning att behandlingen sker under begränsad tid och enligt adekvat behandlingsprotokoll, samt med uppföljning

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda PUVA under förutsättning att behandlingen sker under begränsad tid och enligt adekvat behandlingsprotokoll, samt med uppföljning, till personer med svårbehandlad psoriasis med otillräcklig effekt av annan behandling.

Motivering till rekommendationen

Tillståndets svårighetsgrad är stor till mycket stor. Åtgärden har stor effekt på svårbehandlad psoriasis med otillräcklig effekt av annan behandling. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärdens effekt har stöd i beprövad erfarenhet som tagits fram genom ett systematiskt konsensusförfarande. Kommentar: Lång klinisk erfarenhet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av hudytan som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Denna tillståndsbeskrivning avser personer med svårbehandlad psoriasis som inte svarat på annan behandling.

Ljusbehandling är en vanlig behandlingsmetod vid psoriasis. Vanligtvis används två olika typer av UV-ljus. UVB, kortvågig ultraviolett strålning, eller UVA, långvågig ultraviolett strålning. Behandling med PUVA innebär en kombination av långvågigt UVA-ljus och ämnet psoralen som ges antingen som tablettbehandling eller i form av bad och som gör huden extra ljuskänslig. Ljusbehandling ges en till tre timmar efter tablettintag respektive inom 15 minuter efter badbehandling. Behandlingen sker vid upprepade tillfällen vid särskilda anläggningar för psoriasisbehandling i landstingens regi vid

sjukhusens hudkliniker eller hudmottagningar, eller på vårdcentraler. I flera län driver också Psoriasisförbundets regions-, läns- eller lokalavdelningar patientkooperativa anläggningar som ingår i öppenvården. På anläggningarna finns vårdpersonal som hjälper till med rådgivning, insmörjning med mera i samband med behandlingen.

Frågeställningen berör ifall behandling med PUVA kan ge bättre möjlighet till symtomlindring, ökad funktionsförmåga och förbättrad livskvalitet för personer med svårbehandlad psoriasis med otillräcklig effekt av annan behandling. En förutsättning är att behandlingen sker under begränsad tid och enligt adekvat behandlingsprotokoll, samt att behandlingen följs upp.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med svårbehandlad psoriasis med otillräcklig effekt av annan behandling kan behandling med PUVA, under förutsättning att behandlingen sker under begränsad tid och enligt adekvat behandlingsprotokoll samt uppföljning, ge möjlighet till symtomlindring, ökad funktionsförmåga och förbättrad livskvalitet (beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar såsom illamående, hudrodnad och blåsor förekommer. Likaså kan behandlingen ge klåda. Regelbunden och långvarig behandling under många år kan ge upphov till fräknighet och pigmentfläckar. Behandling som sker utan behandlingsprotokoll kan innebära viss ökad risk för cancer.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av behandling med PUVA vid svårbehandlad psoriasis med otillräcklig effekt av annan behandling. En randomiserad kontrollerad studie [1] identifierades vid litteratursökningen i oktober 2016 på SBU. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av åtgärden vid det aktuella tillståndet på grund av bristande studiedesign och för få deltagare i studien. Inga pågående studier om effekten av behandling med PUVA har identifierats.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av kliniskt verksamma personer som representerar olika professioner, vårdnivåer och verksamheter inom psoriasisvården har tagit ställning till påståendet:

”För vissa personer med svårbehandlad psoriasis som inte svarat på annan behandling kan behandling med PUVA, under förutsättning att behandlingen sker under begränsad tid och enligt adekvat behandlingsprotokoll samt uppföljning, ge möjlighet till symtomlindring, ökad funktionsförmåga och förbättrad livskvalitet.”

Konsensus uppnåddes och 88 procent av 33 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt kostnadseffektiviteten av PUVA då inga studier av tillräcklig kvalitet och överförbarhet har identifierats i litteraturnomgången. Den skattade behandlingskostnaden per år för ljusbehandling med PUVA vid medelsvår och svår psoriasis är cirka 62 000 kronor. I jämförelse, är den totala behandlingskostnaden för metotrexat mellan 7 000 kronor och 11 000 kronor och för TNF-alfahämmare mellan 58 000 kronor och 147 000 kronor per år. De beräknade årskostnaderna är inte satta i relation till behandlingarnas effekt. Det går därför inte att säga något om behandlingarnas kostnadseffektivitet utifrån de skattade behandlingskostnaderna. För mer information se bilagan Hälsoekonomiskt underlag.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 1610 och december 2017.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	17764
Abstracts som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1 817
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	1 studie

Tabellering av inkluderade studier

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
1. Yones et al 2006[1] Single centre study per- formed in Great Britain RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> Adult patients (18–70 years) with chronic plaque psoriasis involving ≥8% body surface area and PASI ≥8. No phototherapy in the previous 3 months BMI: not given Sex: 73% male, 27% female Study period April 2002–March 2005	Intervention PUVA: 25 mg 8-methoxypsoralen/m ² per os given 3 hours before phototherapy with UVA twice weekly in incremental doses to a final dose of 15 J/cm ² <i>Duration of the intervention</i> Until complete clearance, minimal residual activity, no improvement after 16 sessions or once a total of 30 sessions was reached	Comparison NB-UVB: twice weekly in incremental doses to a final dose of 5 J/cm ² . PBO per os 3 hours before phototherapy n=45 (34/45 with skin types I–IV) <i>Drop-out rate</i> 3 of the 47 initially randomised <u>After completed therapy follow-up 12 months</u> The	Analysis model Per protocol ("on-treatment-analysis"), of patients with skin types I–IV only Results after 8 sessions <i>PASI</i> <u>Change from baseline score</u> PUVA: –6.8 NB-UVB: –3.9 PUVA vs NB-UVB: p=0.001 <i>PGA</i> <u>Proportion clear</u> PUVA: 31/37 (84%) NB-UVB: 22/34 (65%) PUVA vs NB-UVB: p<0.001	Adverse events As reported, in all patients (skin types I–VI) During treatment <i>Erythema</i> PUVA: 49% NB-UVB: 22% <i>Nausea</i> PUVA: 2/43 patients switched from 8-methoxypsoralen to 5-methoxypsoralen due to nausea	Risk of bias Acceptable Comment <i>Conflict of interest</i> None reported

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Follow-up <i>For effects:</i> 8 sessions <i>For relapse:</i> 12 months	n=43 (37/43 with skin types I-IV) <i>Drop-out rate</i> <u>At 8 sessions:</u> 3 of the 46 initially randomised <u>After completed therapy → 12 months:</u> The 34/43 treated patients who were "clear" from psoriasis after treatment were followed for 12 months	23/47 treated patients who were "clear" from psoriasis after treatment were followed for 12 months	<i>DLQI</i> <u>Change from baseline score</u> PUVA vs NB-UVB: p=0.02, favouring PUVA Results at 6 months <i>No relapse (still clear among those clear after 8 sessions)</i> PUVA: 23/34 (68%) NB-UVB: 8/23 (35%) PUVA vs NB-UVB: p=0.02		

BMI – body mass index; DLQI – dermatology life quality index; NB-UVB – narrowband ultraviolet phototherapy; PASI – psoriasis area and severity index; PGA – physician's' global assessment; PUVA – psoralen and ultraviolet A phototherapy; UVA – ultraviolet A phototherapy

Övergripande summering av effekt

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka, ljusbehandling med PUVA jämfört med NB-UVB.

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: Förändring på PASI-skalan eller utläkt på PGA-	n=88 (1 RCT-studie, #1)	Kombinationsbehandling med PUVA har bättre effekt på psoriasis än ljusbehandling med NB-UVB	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	2 effektmått som hämtats från en studie med få deltagare

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
skalan vid behandlingsavslut					
Livskvalitet: förändring på DLQI-skalan vid behandlingsslut	n=88 (1 RCT-studie, #1)	Kombinationsbehandling med PUVA har bättre effekt på livskvalitet än ljusbehandling med NB-UVB	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	2 effektmått som hämtats från en studie med få deltagare

Summering av enskilda resultat

Summering av effekt och evidensstyrka, ljusbehandling med PUVA jämfört med NB-UVB.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier och referens)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ risk	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: Förändring på PASI-skalan vid behandlingsavslut	n=88 (1 RCT-studie, #1)	En minskning med 3,9 skalsteg	Interventionsgruppen minskade i snitt ytterligare 2,9 skalsteg, jämfört med kontrollgruppen. p=0,001		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Brister i studiekvalitet i en ensam studie och få deltagare i analysen bidrog till avdragen
Psoriasis: Andel utflekta (clear) på PGA score vid behandlingsslut	n=88 (1 RCT-studie, #1)	65 %	19 % fler patienter uppnådde "clear" på PGA i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen	RR 1,29 (95 % KI, 0,97 till 1,72)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Som för övriga utfall dessutom brister i studiekvalitet i kombination med få deltagare

Effektmått	Antal deltagare (antal studier och referens)	Effekt i kontroll- gruppen	Absolut effekt	Relativ risk	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Livskvalitet: förändring på DLQI- skalan vid behandlings- slut	n=88 (1 RCT-studie, #1)	En minskning med cirka 4 skalsteg (me- dianvärde)	Interventions- gruppen mins- kade i snitt yt- terligare cirka 4 skalsteg (me- dianvärde) jämfört med kontrollgrup- pen. p=0,02		Otillräckligt veten- skapligt underlag ⊕○○○	En studie	Brister i studie- kvalitet combine- rat med få del- tagare i analysen bidrog till ned- draget för studie- kvalitet

Litteratursökning

Cochrane Library

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]	2298
2.	(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5459
3.	1 OR 2	5459
Intervention: Topical therapies –original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches		
4.	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or (topical or antisporiatic* or emollient* or moisturizer*):kw or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*)):ti,ab,kw	14956
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
5.	[mh "coal tar"] or [mh anthralin] or [mh budesonide] or [mh calcitriol] or [mh tacrolimus] or [mh pimecrolimus] or [mh "adrenal cortex hormones"] or [mh hydrocortisone] or [mh fludrocortisone] or [mh beclomethasone] or [mh betamethasone] or [mh desoximetasone] or [mh diflucortolone] or [mh "fluocinolone acetonide"] or [mh fluocinonide] or [mh fluocortolone] or [mh diflucortolone] or [mh flurandrenolone] or [mh halcinonide] or [mh triamcinolone] or [mh "triamcinolone acetonide"]	16607
6.	"coal tar" or "carbo dome" or alphosyl or clinitar or exorex or gelcosal or gelcotar or pragmatar or psorigel or balneum or polytar or polytar or psoriderm or tar cortin or co-cois or (t next gel) or capasal or ceanel or clinitar or ionil or meted or pentrax or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or emollient* or budesonide or (vitamin next analog*) or (vitamin next derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or dovonex or dovobet or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or (topical next retinoid*) or (topical next macrolactam*) or (topical next immunosuppressant*) or "adrenal cortex hormones" or corticosteroid* or (cortico next steroid*) or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortair or cortril or fludrocortisone or cobadex or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or "hydrocortisone butyrate" or locoid or "alclometasone dipropionate" or modrasone or beclomethasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or bettamousse or "clobetasol propionate" or dermovate or "clobetasone butyrate" or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or stiedex or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or "fluticasone propionate" or cutivate or halcinonide or halciderm or "mometasone furoate" or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or "tri-adcortyl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34587
7.	4 OR 5 OR 6	36597
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
8.	[mh phototherapy] or [mh photochemotherapy] or [mh "ultraviolet rays"] or [mh "ultraviolet therapy"] or [mh "puva therapy"] or [mh "laser therapy"] or [mh "lasers, excimer"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreenor]	6638
9.	(phototherap* or photochemotherap* or ultraviolet* or (ultra next violet*)) or actinotherapies or UV or UVB or UVA or PUVA* or "narrow band" or psoralen* or laser or lasers or heliotherap* or sunbed* or (sun next bed*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18627
10.	8 OR 9	18712
Intervention: Synthetic systemic therapies		
11.	[mh methotrexate] or [mh cyclosporine] or [mh acitretin]	5417
12.	methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14940
13.	11 OR 12	14940

Intervention: Biological systemic therapies

14.	[mh "biological therapy"] or [mh "biological products"] or [mh "tumor necrosis factor-alpha"] or [mh fumarates] or [mh "dimethyl fumarate"] or [mh "phosphodiesterase 4 inhibitors"] or [mh "antibodies, monoclonal"] or [mh infliximab] or [mh "anti-inflammatory agents, non-steroidal"] or [mh etanercept] or [mh ustekinumab] or [mh adalimumab]	49389
15.	("biological therapy" or "biological therapies" or biotherap* or biologics or fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or "phosphodiesterase type 4 inhibitors" or "PDE 4 inhibitors" or apremilast or "monoclonal antibodies" or infliximab or "MAB cA2" or "monoclonal antibody cA2" or remicade or "non-steroidal anti-inflammatory agents" or etanercept or enbrel* or "CNTO-1275" OR "CNTO 1275" or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or "D2E7 antibody" or humira or secukinumab or cosentyx or "AIN 457" or "AIN-457" or "interleukin-12" or "interleukin-17" or "interleukin-23" or "il-12" or "il-17" or "il-23" or "tumor necrosis factor-alpha" or tnfalpa or "tnf-alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18584
16.	14 OR 15	62565
Combined sets		
17.	3 AND 7 = 1424 – not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/21 DARE/18 Central/1365 CRM/ HTA/5 EED/15
18.	3 AND 10 = 784 - not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/6 DARE/14 Central/741 CRM/2 HTA/10 EED/11
19.	3 AND 13 = 798	CDSR/21 DARE/20 Central/731 CRM/0 HTA/14 EED/12
20.	3 AND 16 = 1960	CDSR/12 DARE/42 Central/1799 CRM/2 HTA/64 EED/41

Embase

Search terms	Items found
Population: Psoriasis	
21. 'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	77,840
22. (psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	64,412
23. 1 OR 2	81,869
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	
24. 'emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de	215,537
25. (topical or antiporiat* OR emollient* OR moisturizer*):ti OR ((dermatologic NEXT/1 agent*) OR keratolytic OR salicylic acid* OR urea):ab,ti	235,670
26. 4 OR 5	417,632
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	
27. 'coal tar'/exp OR 'dithranol'/exp OR 'tazarotene'/exp OR 'vitamin d derivative'/exp OR 'calcipotriol'/exp OR 'calcitriol'/exp OR 'tacalcitol'/exp OR 'budesonide'/exp OR 'pimecrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'clobetasol'/exp OR 'betamethasone'/exp OR 'beclometasone'/exp OR 'dithranol'	888,988

	plus salicylic acid'/exp OR 'bergapten'/exp OR 'psoradexan'/exp OR 'psorin'/exp OR 'hydrocortisone butyrate'/exp OR 'hydrocortisone plus urea'/exp OR 'alclometasone dipropionate'/exp OR 'betamethasone valerate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'clobetasone butyrate'/exp OR 'desoximetasone'/exp OR 'diflucortolone'/exp OR 'fluocinonide'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'fluocinolone'/exp OR 'halcinonide'/exp OR 'mometasone furoate'/exp OR 'fluocortolone'/exp OR 'fluocinolone acetonide'/exp OR 'fludroxycortide'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone acetonide'/exp	
28.	('coal tar' OR 'carbo dome' OR alphosyl OR clinitar OR exorex OR cocois OR 't gel' OR capasal OR ceanel OR ionil OR meted OR pentrax OR gelcosal OR gelcotar OR pragmatar OR psoriderm OR psorigel OR balneum OR polytar OR tarcortin OR dithranol OR dithrocream OR anthralin OR micanol OR psorin OR 'vitamin d analogue' OR 'vitamin d derivative' OR betesil OR clarelux OR etrivex OR xamiol or pinetarsol OR sebco OR emollient* OR calcipotriol OR calcipotriene OR dovonex OR dovobet OR daivobet or daivonex OR tacalcitol OR curatoderm OR tazarotene OR zorac OR silkis OR paricalcitol OR maxacalcitol OR budesonide OR tacrolimus OR protopic OR pimecrolimus OR elidel OR (topical NEXT/1 retinoid*) OR (topical NEXT/1 macrolactam*) OR (topical NEXT/1 immunosuppressant*) OR corticosteroid* OR corticoid* OR (cortico NEXT/1 steroid*) OR hydrocortison* OR cobadex OR dioderm OR efcortelan OR hydrocortisyl OR mildison OR alphaderm OR calmurid OR locoid or modrasone or (beclomethasone NEXT/1 dipropionate) OR 'alclometasone dipropionate' OR propaderm OR betamethasone OR 'betamethasone esters' OR betacap OR betnovate OR diprosone OR diprosalic OR bettamousse OR 'clobetasol propionate' OR dermovate OR clobetasol OR 'clobetasone butyrate' OR eumovate OR trimovate OR desoxymethasone OR desoxymetasone OR desoximethasone OR stiedex OR 'diflucortolone valerate' OR nerisone OR 'fluocinolone acetonide' OR synalar OR fluocinonide or metosyn OR ultralanum or flurandrenolone or fludroxycortid* or haelan or 'fluticasone propionate' or cutivate or halcinonide or halciderm OR 'mometasone furoate' or elocon or ad cortyl or aureocort or nystadermal OR triadcortyl OR 'tri adcortyl'):ab,ti	183,173
29.	7 OR 8	913,908
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
30.	'phototherapy'/exp OR 'PUVA'/exp OR 'psoralen'/exp OR 'ultraviolet radiation'/exp OR 'excimer laser'/exp OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreen'/exp	215,537
31.	((radiation NEXT/1 therap*) OR phototherap* OR heliotherap* OR (light NEXT/1 therap*) OR photochemotherap* OR ultraviolet* OR (ultr NEXT/1 violet*) OR actinotherapies OR UV OR UVB OR UVA OR PUVA*OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*) OR (narrow-band NEXT/1 imag*) OR psoralen* OR laser OR lasers OR heliotherap* OR tanning OR sunbath* OR (sun NEXT/1 bath*) OR sunbed* OR (sun NEXT/1 bed*) OR (sun NEXT/1 screen*)):ab,ti	235,670
32.	10 OR 11	417,632
Intervention: Synthetic systemic therapies		
33.	'methotrexate'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'etretin'/exp	278,969
34.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or 'antipsoriasis agent' or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin):ab,ti	122,632
35.	13 OR 14	291,169
Intervention: Biological systemic therapies		
36.	('biological therapy'/exp AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'clinical trial'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug dose'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'pharmacology'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk)) OR 'biological product'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_cb,dd_do,dd_dt OR ((biological NEXT/1 therap*) OR biotherap* OR biologics):ti	785,038
Intervention: Biological systemic therapies		
37.	'fumaric acid derivative'/exp OR 'phosphodiesterase iv inhibitor'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'etanercept'/exp	1,109,503
38.	((FAE OR DMF OR MMF OR 'interleukin-12' OR 'interleukin-17' OR 'interleukin-23' OR 'il-12' OR '-17' OR 'il-23' OR 'tumor necrosis factor-alpha' OR tnfalpa OR 'tnf-alpha') NEAR/15 (psori* OR pustulo*)):ti OR (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* OR 'phosphodiesterase type 4 inhibitors' or 'PDE 4 inhibitors' OR apremilast OR secukinumab OR 'monoclonal antibodies' or infliximab OR 'MAb cA2' OR 'monoclonal antibody cA2' OR remicade OR 'non-steroidal anti-Inflammatory agents' or etanercept or enbrel* or 'CNTO-1275' OR 'CNTO 1275' or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or	157,473

	adalimumab or 'D2E7 antibody' or humira or secukinumab or cosentyx or 'AIN 457' or 'AIN-457'):ab,ti	
39.	16 OR 17 OR 18	1,812,293
Combined sets		
40.	3 AND 6 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	7079
41.	3 AND 9 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	16,417
42.	3 AND 12 - original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches	10,303
43.	3 AND 15	15,575
44.	3 AND 19	28,109
Study types:		
45.	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) ¹	1,602,588
Limits:		
46.	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
47.	('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
Studies		
48.	(20 AND 25 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	802
49.	(21 AND 26 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	1510
50.	(22 AND 25 AND 26) NOT 27 - not updated, not included in the final SBU searches	1021
51.	(23 AND 25 AND 26) NOT 27	2273
52.	(24 AND 25 AND 26) NOT 27	5012
53.	31 OR 32	5230

Ovid Medline

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
54.	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	35469
55.	(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	45081
56.	1 OR 2	47960
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
57.	exp Dermatologic Agents/or antipruritics/ or astringents/ or emollients/ or keratolytic agents/ or exp Hydroxy Acids/ or Urea/or Salicylic Acid/	1010814
58.	(topical or antispori* or emollient* or moisturizer*).ti,kw or (dermatologic agent* or keratolytic or salicylic acid* or urea).ti,ab,kw.	108548
59.	4 OR 5	1059213
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU HTA report		
60.	exp Steroids/	792803
61.	steroid*.ti,kw.	71472
62.	7 OR 8	815300
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
63.	coal tar/ or anthralin/ or budesonide/or calcitriol/ or tacrolimus/ or pimecrolimus/ or exp adrenal cortex hormones/ or exp hydrocortisone/ or fludrocortisone/ or beclomethasone/ or betamethasone/ or betamethasone valerate/ or desoximetasone/ or diflucortolone/ or exp fluocinolone acetonide/ or fluocinonide/ or fluocortolone/ or diflucortolone/ or flurandrenolone/ or halcinonide/ or triamcinolone/ or triamcinolone acetonide/ or clobetasol/or Vitamin D/	396736
64.	(coal tar or carbo dome or alphosyl or clinitar or exorex or psorigel or balneum or polytar or tar cortin or cocois or (t adj gel) or clinitar or ionil or meted or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or budesonide or vitamin d or (vitamin adj2 analog*) or (vitamin	179657

¹ Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

adj2 derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or daivobet or daivonex or mometason or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or paricalcitol or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or topical retinoid* or topical macrolactam* or topical immunosuppressant* or adrenal cortex hormones or corticoid* or corticosteroid* or cortico steroid* or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortril or fludrocortisone or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or al-phaderm or calmurid or locoid or alclometasone dipropionate or modrasone or be-clometasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or clobetasol* or clobetasone butyrate or dermovate or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or fluticasone propionate or cutivate or halcinonide or hal-ciderm or mometasone furoate or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or tri-adcortyl or cignolin or liquor carbonis detergens).ti,ab,kw.

65.	9 OR 10 OR 11	491757
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
66.	exp phototherapy/ or color therapy/ or heliotherapy/ or intense pulsed light therapy/ or Laser Therapy/ or exp low-level light therapy/ or photochemotherapy/ or hemato-porphyrin photoradiation/ or ultraviolet therapy/ or exp puva therapy/ or photophere-sis/ or Lasers, Excimer/ or optical imaging/ or exp narrow band imaging/ or tomogra-phy, optical/ or transillumination/ or photosensitizing agents/ or sunscreensing agents/	97412
67.	radiation therap*.ti,kw or (phototherap* or heliotherap* or light therap* or pho-tochemotherapy* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheres* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	466487
68.	13 OR 14	506396
Intervention: Synthetic systemic therapies		
69.	methotrexate/ or exp cyclosporine/ or acitretin/	63549
70.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin).ti,ab,kw.	86227
71.	16 OR 17	103419
Intervention: Biological systemic therapies		
72.	exp Biological Therapy/ or exp Biological Products/	1029944
73.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw	4476
74.	19 OR 20	1032412
Intervention: Biological systemic therapies		
75.	exp Biological Therapy/ae, mt or exp Biological Products/pd, tu, th or Tumor Necrosis Factor-alpha/ or fumarates/ or dimethyl fumarate/ or phosphodiesterase inhibitors/ or phosphodiesterase 4 inhibitors/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Mono-clonal, Humanized/ or Ustekinumab/ or Adalimumab/ or infliximab/ or Anti-Inflamma-tory Agents, Non-Steroidal/ or Etanercept/ or exp interleukin-12/ or interleukin-17/ or exp interleukin-23/	719639
76.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw or (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or phosphodiesterase type 4 inhibitors or PDE 4 inhibitor* or apremilast or secukinumab or monoclonal antibodies or infliximab or MAb cA2 or monoclonal antibody cA2 or remicade or non-steroidal anti-Inflammatory agent* or etanercept or enbrel* or CNTO-1275 OR CNTO 1275 or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or D2E7 antibody or humira or secukinumab or cosentyx or AIN 457 or AIN-457 or interleukin-12 or interleukin-17 or in-terleukin-23 or il-12 or il-17 or il-23 or tumor necrosis factor-alpha or tnfalpa or tnf-al-pha).ti,ab,kw.	316630
77.	22 OR 23	860370
Combined sets		
78.	3 AND 6 not updated not included in the final SBU searches	9157
79.	3 AND 9 not updated not included in the final SBU searches	3294
80.	3 AND 12 not updated not included in the final SBU searches	5472
81.	3 AND 15 not updated not included in the final SBU searches	4857

82.	3 AND 18	4656
83.	3 AND 21	2476
84.	3 AND 24	9937
Study types		
85.	(exp clinical trial/ or controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp Controlled Clinical Trials as Topic) or randomi#ed.ti,ab,kw. or placebo.ab,kw. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial*.ti,ab,kw. or groups.ab	4534380
Limits:		
86.	danish or english or norwegian or swedish	
87.	(Animals/ not (Humans/ and Animals/) or (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or canine or canines or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,kw.)	5599093
Studies:		
88.	(25 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	1700
89.	(26 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	784
90.	(27 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	3137
91.	(28 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	2190
92.	(29 AND 32 AND 33) NOT 34	3316
93.	(30 AND 32 AND 33) NOT 34	1248
94.	(31 AND 32 AND 33) NOT 34	5706
95.	39 OR 40 OR 41	8222

Referenser

1. Yones, SS, Palmer, RA, Garibaldinos, TT, Hawk, JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. Arch Dermatol. 2006; 142(7):836-42.

Rad: 18

Tillstånd: Svår psoriasis, otillräcklig effekt av andra behandlingsprinciper och särskilt behov av utbildning, förändrade levnadsvanor samt fysisk aktivitet

Åtgärd: Klimatvård med vårdteam i minst 3 veckor

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda klimatvård med vårdteam i minst 3 veckor till personer med svår psoriasis med otillräcklig effekt av andra behandlingsprinciper och med särskilt behov av utbildning, förändrade levnadsvanor samt fysisk aktivitet.

Motivering till rekommendationen

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden är omfattande och ökar förutsättningarna för symtomlindring. Den minskar också risken för framtida besvär. Dessutom möjliggör åtgärden erfarenhetsutbyte och hjälper patienten att utveckla copingstrategier. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erythroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av hudytan som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Svår psoriasis definieras oftast som psoriasis med PASI ≥ 10 , DLQI ≥ 10 . Tillståndet för denna åtgärd avser den grupp patienter som inte uppnår tillräcklig bra effekt av andra behandlingsprinciper som finns tillgängliga (t.ex. läkemedelsbehandling och utbildning på hemmaplan) och där särskilt behov finns av utbildning, förändrade levnadsvanor samt fysisk aktivitet.

Klimatvård med vårdteam i minst 3 veckor innebär obligatorisk sjukdoms- och behandlingsutbildning, UV-ljusbehandling samt sjukgymnastledd fysisk träning förlagd till varmt klimat.

Utbildningsdelen inom klimatvården har till syfte att ge ökad kunskap om sjukdomen, behandling och vilket samband psoriasis har med andra sjukdomar samt hur levnadsvanor kan påverka sjukdomen positivt och negativt. Erfarenhetsutbyte, föreläsningar och aktiviteter som ger redskap för att förebygga ohälsa och öka livskvalitet ingår. Utbildningsinsatsen bedrivs av vårdteam där föreläsare eller kursledare är läkare, sjuksköterska, hälsovetare eller sjukgymnast. Syftet med denna typ av utbildning är att ge personer med psoriasis ökade förutsättningar för att ta kontroll över sjukdomen.

Ljusbehandlingen (UV/UVB-behandling) inom klimatvården genomförs med individuellt solschema, bedömt efter hudtyp och årstid. I undervisningen ingår även information om solens, ljusets och UVB-strålningens effekter, både positiva och negativa, samt hur personer med svår psoriasis ska sola, enligt så kallad terapeutisk solning.

Fysisk aktivitet är en viktig del av insatsen, likasom aktiviteter i grupp, vilka ska vara en grund för erfarenhetsutbyte i syfte att utveckla coping-strategier kring att leva med en kronisk sjukdom. Insatser för att utveckla coping-strategier leds av personal som är utbildade i psykosocialt behandlingsarbete. En del av insatsen är att följa upp klimatvården under strukturerade former såväl löpande under klimatvårdsvistelsen som av remittenten.

Frågeställningen berör huruvida klimatvård i vårdteam i minst tre veckor är en effektiv behandling för personer med svår psoriasis med otillräcklig effekt av andra behandlingsprinciper och särskilt behov av utbildning, förändrade levnadsvanor samt fysisk aktivitet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med svår psoriasis med otillräcklig effekt av andra behandlingsprinciper, och där det finns ett särskilt behov av utbildning, förändrade levnadsvanor samt fysisk aktivitet, ger klimatvård med multidisciplinärt vårdteam i minst 3 veckor ökade förutsättningar till förbättrad symtomlindring och minskar risken för framtida besvär (beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande). Konsensuspanelen tog ställning till påståendet för måttlig till svår psoriasis. Klinisk erfarenhet talar för att effekterna är liknande för personer med svår psoriasis.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden involverar solexponering och har förknippade biverkningar, vilka varierar från lokala biverkningar till ökad hudcancerrisk, beroende på vilken grad av solexponering patienterna utsätts för. Anpassning av solexponering beroende på hudtyp och ålder kan sannolikt minska biverkningarna.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av klimatvård på förändring av psoriasissymtom eller livskvalitet mätt med vedertagna mätinstrument vid psoriasis.

Det identifierades 18 relevanta vetenskapliga studier [1-18] vid litteratursökningen i februari 2017 på Socialstyrelsen. Ingen systematisk översikt identifierades.

Av de 18 studierna saknade 16 [3-18] av studierna helt kontrollgrupp. De återstående 2 studierna [1, 2] hade bristfälliga kontrollgrupper som inte möjliggjorde en direkt jämförelse mellan intervention och kontroll. En studie [1] använde en design där en klimatvårdsbehandlad patientgrupp senare UVB-behandlades. Det fanns dock ingen samtidigt behandlad eller obehandlad kontrollgrupp att jämföra interventionen med.

En studie av samma författare [2] använde två randomiserade grupper som erhöll behandling vid olika tidpunkter, men studien gör inga jämförelser mellan de två grupperna i nära samband med den avslutade behandlingen, utan jämförelse mellan grupperna görs först ett år efter första gruppens behandling (och innan den andra gruppens).

Eftersom de ovan nämnda studierna [1, 2] antingen saknar en samtidig kontrollgrupp eller inte gör någon jämförelse mellan intervention eller kontroll i nära anslutning till klimatvården, har dessa studier behandlats som om de saknar kontrollgrupp. Avsaknaden av kontrollgrupp innebär i ett GRADE-baserat system att evidensen bedöms som otillräcklig.

Två studier som pågår eller som är i uppstartsfas har identifierats. En fransk studie pågår, där spa-terapi (inklusive salta bad) jämförs mot konventionell behandling vid psoriasis. Ytterligare en studie har identifierats där klimatvård ska jämföras mot behandling med topikala kortikosteroider och salicylsyra.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Samtliga studier saknar information om ifall studieprotokoll finns publicerat. Ofta saknas detaljerad information om följsamhet, bortfall och vem som ansvarat för analys.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av kliniskt verksamma personer som representerar olika professioner, vårdnivåer och verksamheter inom psoriasisvården har tagit ställning till följande påstående:

”För personer med måttlig till svår psoriasis där otillräcklig effekt av andra behandlingsprinciper och särskilt behov av utbildning, förändrade levnadsvanor samt fysiskt aktivitet finns, ger klimatvård med multidisciplinärt vårdteam i minst 3 veckor ökade förutsättningar till förbättrad symtomlindring och minskar risken för framtida besvär.”

Konsensus uppnåddes och 97 % procent av 34 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Det saknas studier som kan vägleda i bedömningen av kostnadseffektivitet för åtgärden klimatvården (inte bedömbart).

Socialstyrelsen redovisar därför en enkel beskrivning av kostnader i svensk hälso- och sjukvård för klimatvård för personer med svår psoriasis.

Den beräknade samhällsekonomiska merkostnaden som tillkommer för tre veckors klimativård är omkring 60 000 kronor. För mer information se bilaga Hälsoekonomiskt underlag.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 1702.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	180
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	32
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	18

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A: Psoriasis-symptom mätt med PASI	Effektmått B: Psoriasis-symptom mätt med SAPASI	Effektmått C: Psoriasis-symptom mätt med % cleared/utläkt	Effektmått D: Psoriasis-symptom mätt med PSI	Effektmått E: Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Azizi, 1982 [3]	Observationsstudie	94 patienter med psoriasis	I: Klimatterapi; K: Ingen kontrollgrupp			Utläkt: 61 personer av 94 (64.9%)			Effektmått C: hög	Ingen uppföljning.
Cohen, 2005 [4]	Observationsstudie	70 patienter med psoriasis	I: Klimatterapi; K: Ingen kontrollgrupp	Förändring av PASI; Från medel 16.6 till 4.0, dvs. -12.6					Effektmått A: medelhög	Ingen uppföljning.

Författare, år, referens	Studiedesign	Popula-tion	Åtgärd i in-terventions- och kon-trollgrupp	Effektmått A: Psoriasis-symptom mätt med PASI	Effektmått B: Psoriasis-symptom mätt med SAPASI	Effektmått C: Psoriasis-symptom mätt med % clea-red/utläkt	Effektmått D: Psoria-sissymptom mätt med PSI	Effektmått E: Livskvalitet	Risk för syste-matiska fel (bias)	Kommentar
Harari, 1997 [5]	Observat-ionsstudie	740 pati-enter med psoriasis	I: Klimatte-rapi; K: Ingen kontroll-grupp			Cleared: 69.2%			Effektmått C: medelhög	4.3 % var i re-mission 10-15 månader ef-ter behand-ling.
Harari, 2007 [6]	Observat-ionsstudie	64 pati-enter med psoriasis	I: Klimatte-rapi; K: Ingen kontroll-grupp	Förändring av PASI: Från medel 31.7 till 1.42; dvs. - 30.28					Effektmått A: medelhög	Median tiden för remission var 23.1 veckor. Ett år efter behand-lingen hade 95.3 % nya lesioner.
Harari, 2012 [7]	Retrospektiv observat-ionsstudie	605 pati-enter med psoriasis	I: Klimatte-rapi; K: Ingen kontroll-grupp	Förändring av PASI: Från medel 14.07 till 0.93; dvs - 13.14					Effektmått A: medelhög	Remissionen varade i me-del 7 måna-der.
Karppinen, 2015 [8]	Observat-ionsstudie	22 pati-enter med psoriasis	I: Klimatte-rapi; K: Ingen kontroll-grupp		Förändring av SAPASI: Från medel 6.7 till 1.8, dvs. -4.9			Förändring av DLQI Från medel 6.1 till 1.8, dvs. -4.3	Effektmått B: hög Effektmått E: hög	Vid 3 måna-der efter be-handling låg SAPASI på 3.6 Vid samma tidpunkt låg DLQI på 5.3

Författare, år, referens	Studiedesign	Popula- tion	Åtgärd i in- terventions- och kon- trollgrupp	Effektmått A: Psoriasis- symptom mätt med PASI	Effektmått B: Psoriasis- symptom mätt med SAPASI	Effektmått C: Psoriasis-symp- tom mätt med % clea- red/utläkt	Effektmått D: Psoria- sissymptom mätt med PSI	Effektmått E: Livskvalitet	Risk för syste- matiska fel (bias)	Kommentar
Karppinen, 2017 [9]	Observat- ionsstudie	133 pati- enter med psoriasis	I: Klimatte- rapi; K: Ingen kontroll- grupp		Förändring av SAPASI: Från medel 7.4 till 2.4, dvs -5			Förändring av DLQI från medel 8.2 till 2.8 (Supple- ment tabell 1), dvs. -5.4	Effektmått B: hög Effektmått E: hög	Ingen data på uppfölj- ningen
Knudsen, 1996 [10]	Retrospektiv observat- ionsstudie	163 pati- enter med psoriasis som full- följde	I: Klimatte- rapi; K: Ingen kontroll- grupp			Fullständig för- bättring: 119 personer (73 %)			Effektmått C: medelhög	Tid till recidiv: 1-3 månader: 55 % 4-6 månader: 27 % 7-12 måna- der: 15 % >12 måna- der: 3 %
Kopel, 2013 [11]	Observat- ionsstudie	119 pati- enter med psoriasis	I: Klimatte- rapi; K: Ingen kontroll- grupp	Förändring av PASI: Från medel 13.7 till 0.44, dvs -13.26				Förändring i Skindex-29 quality of life score: Från medel 49.6 till 27.6 dvs. - 22	Effektmått A: medel; Ef- fektmått E: medelhög	Ingen upp- följning av PASI efter be- handling. Livskvalitet: 3 månader efter be- handling: 38.8 6 månader efter be- handling:

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A: Psoriasis-symptom mätt med PASI	Effektmått B: Psoriasis-symptom mätt med SAPASI	Effektmått C: Psoriasis-symptom mätt med % cleared/utläkt	Effektmått D: Psoriasis-symptom mätt med PSI	Effektmått E: Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
										43.7
Kushelevsky, 1996, [12]	Retrospektiv observationsstudie	688 patienter med psoriasis	I: Klimatterapi; K: Ingen kontrollgrupp			Achieved clearance: Mellan 65.4 % - 71.4 % beroende på åldersgrupp, specificerar inte något medelvärde för hela populationen			Effektmått C: medelhög	Ingen uppföljning
Molin 1972, [13]	Retrospektiv observationsstudie	352 patienter med psoriasis	I: Klimatterapi; K: Ingen kontrollgrupp			Healed: 25 %			Effektmått C medelhög	Recidiv inom en månad efter behandling: 41 % av 'improved' (obs! ej samma grupp som 'healed'). Inom 2-6 månader: +42 % av "improved". 17 % av "improved" hade ej fått

Författare, år, referens	Studiedesign	Popula- tion	Åtgärd i in- terventions- och kon- trollgrupp	Effektmått A: Psoriasis- symptom mätt med PASI	Effektmått B: Psoriasis- symptom mätt med SAPASI	Effektmått C: Psoriasis-symp- tom mätt med % clea- red/utläkt	Effektmått D: Psoria- sissymptom mätt med PSI	Effektmått E: Livskvalitet	Risk för syste- matiska fel (bias)	Kommentar
										recidiv inom 6 månader.
Mork, 2002[14]	Observat- ionsstudie	559 pati- enter med psoriasis	I: Klimatte- rapi; K: Ingen kontroll- grupp	Förändring av PASI: Från medel 11.6 till 2.3, dvs. - 9.3				Förändring av DLQI från medel 1.5 till 0.9, dvs. - 0.6	Effektmått A: medelhög; Effektmått E: medelhög	Ingen upp- följning
Osmance- vic, 2009, [15]	Observat- ionsstudie	20 pati- enter med psoriasis	I: Klimatte- rapi; K: Ingen kontroll- grupp	Förändring av PASI: Från medel 9.8 till en "72.8% re- duction" (dvs. till ca PASI 2.7), dvs. -7.1					Effektmått A: medelhög	Ingen upp- följning
Snellman, 1992,[1]	Cross-over comparison	10 pati- enter med psoriasis (8 full- följde)	I: Klimatte- rapi; K: Ingen kontroll- grupp (UVB behandling förekom- mer senare, ej samti- digt)				Förändring av PSI: Från median 9.5 till 0.4, dvs. - 9.1		Effektmått D: medelhög	"UVB" är samma pati- enter som vid ett senare till- fälle behand- las med UVB. Dvs. det finns ingen samti- dig kontroll- grupp

Författare, år, referens	Studiedesign	Popula- tion	Åtgärd i in- terventions- och kon- trollgrupp	Effektmått A: Psoriasis- symptom mätt med PASI	Effektmått B: Psoriasis- symptom mätt med SAPASI	Effektmått C: Psoriasis-symp- tom mätt med % clea- red/utläkt	Effektmått D: Psoria- sissymptom mätt med PSI	Effektmått E: Livskvalitet	Risk för syste- matiska fel (bias)	Kommentar
										Ingen upp- följning.
Snellman, 1993, [16]	Observat- ionsstudie	373 pati- enter med psoriasis	I: Klimatte- rapi; K: Ingen kon- trollgrupp				Förändring av PSI. Från median 4.5 till median 0.2, dvs. -4.3		Effektmått D: medelhög	49 % av pati- enterna hade vid 6 månader ef- ter behand- ling ett PSI värde mot- svarande värdet innan behandling.
Snellman 1993, [2]	Randomise- rad cross- over	95 pati- enter	I: Klimatte- rapi; K: obe- handlade patienter. Dock görs inte jämfö- relsen I vs K i samband med avslu- tad inter- vention, utan enbart under follow-up något år ef- ter.				Förändring i PSI: Mäts inom re- spektive grupp. Grupp G1: från median 5.0 till 0.4, dvs. -4.6 Grupp G2: från median 4.4 till 0.3, dvs. -4.1		Effektmått D: medelhög	Studien be- står av två grupper, som genomgår helioterapi vid olika till- fällen. Den jämför dock aldrig be- handlad grupp med obehandlad grupp i nära anslutning till klimatvården; detta görs enbart under

Författare, år, referens	Studiedesign	Popula-tion	Åtgärd i in-terventions- och kon-trollgrupp	Effektmått A: Psoriasis-symptom mätt med PASI	Effektmått B: Psoriasis-symptom mätt med SAPASI	Effektmått C: Psoriasis-symptom mätt med % clea-red/utläkt	Effektmått D: Psoria-sissymptom mätt med PSI	Effektmått E: Livskvalitet	Risk för syste-matiska fel (bias)	Kommentar
										follow-up pe-rioden efter ett år. Fullständigt återfall: Vid 6 måna-der: 54 % 12 månader: 70 % 18 månader: 73 % 24 månader: 73 %
Wahl, 2005, [17]	Observat-ionsstudie	286 pati-enter med psoriasis	I: Klimatte-rapi; K: Ingen kontroll-grupp		Förändring av SAPASI från medel 12.3 till 3.5, dvs. -8.8				Effektmått B: medelhög	SAPASI 4 må-nader efter behandling: 9.7 8 månader efter be-handling: 10.9
Wahl, 2015, [18]	Observat-ionsstudie	254 pati-enter med po-riasis	I: Klimatte-rapi; K: Ingen kontroll-grupp		Förändring av SAPASI från medel 8.6 till 1.6, dvs. -7				Effektmått B: medelhög	SAPASI 3 må-nader efter behandling: 6.4

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
A: Psoriasis-symptom bedömt med PASI	1437 (6 studier), studie nummer: [4], [6], [7], [11], [14] och [15]		Förbättring av PASI: Mellan 7.1 - 30.3 enheter		Otillräckligt (⊕○○○)		
B: Psoriasis-symptom bedömt med SAPASI	695 deltagare (4 studier), studie nummer: [8], [9], [17] och [18]		Förbättring av SAPASI: Mellan 4.9 – 8.8 enheter		Otillräckligt (⊕○○○)		
C: Psoriasis-symptom bedömt med "% cleared/healed"	2037 deltagare (5 studier), studie nummer: [3], [5], [10], [12] och [13]		% "cleared/healed": Mellan 25 % - 73 %		Otillräckligt (⊕○○○)		
D: Psoriasis-symptom bedömt med PSI	476 deltagare (3 studier), studie nummer: [1], [16] och [2]		Förbättring av PSI: Mellan 4.1 - 9.1 enheter		Otillräckligt (⊕○○○)		
E: Livskvalitet	833 deltagare (4 studier), studie nummer: [8], [9] och [14](DLQI) och studie [11](Skindex-29)		Förbättring av livskvalitet DLQI: från 0.6 - 5.4 enheter Skindex-29: 22.0 enheter		Otillräckligt (⊕○○○)		

Litteratursökning

Cochrane

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2017-02-20			
Ämne: NR Psoriasis			
Klimatvård (Rad18)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2133
2.	FT/TI, AB, KW	psoria*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4686
3.	FT/all text	psoria* in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
4.		1 OR 2 OR 3	4709
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Climatotherapy] explode all trees	9
6.	FT/TI, AB, KW	climatotherap* or "climate therap*" or thalassotherap* or "climatic therap*" or "climate treatment" or "climate intervention*" or "climatic intervention*" or "climatic treatment*" or heliotherapy* or "day light*" or daylight* or sun or sunlight or "warm climate":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1496
7.	FT/all text	climatotherap* or "climate therap*" or thalassotherap* or "climatic therap*" or "climate treatment" or "climate intervention*" or "climatic intervention*" or "climatic treatment*" or heliotherapy* or "day light*" or daylight* or sun or sunlight or "warm climate" in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	648
8.		5 OR 6 OR 7	2130
9.		4 AND 8	43
			DARE 5
			CENTRAL 37

PubMed

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-02-15			
Ämne: NR Psoriasis			
Klimatvård (behandling genom att vistas i varmt klimat och exponeras för naturligt solljus, ev. i kombination med salta bad, fysisk aktivitet, patientutbildning). (Rad 18)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH/FT	"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab]	44331
2.	Mesh/FT	"Climatotherapy"[Mesh] OR climatotherap*[tiab] OR climate therap*[tiab] OR thalassotherap*[tiab] OR climatic therap*[tiab] OR climate treatment[tiab] OR climate intervention*[tiab] OR climatic intervention[tiab] OR climatic treatment*[tiab] OR heliotherapy[tiab] OR day light*[tiab] OR daylight*[tiab] OR sun exposure[tiab] OR sunlight exposure[tiab] OR warm climate[tiab]	10318
3.		1 AND 2	149
		Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
4.		3 AND Systematic Reviews	3
5.		3 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	8

Referenser

1. Snellman, E. Comparison of the antipsoriatic efficacy of heliotherapy and ultraviolet B: a cross-over study. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 1992; 9(2):83-5.
2. Snellman, E, Aromaa, A, Jansen, CT, Lauharanta, J, Reunanen, A, Jyrkinen-Pakkasvirta, T, et al. Supervised four-week heliotherapy alleviates the long-term course of psoriasis. *Acta dermato-venereologica*. 1993; 73(5):388-92.
3. Azizi, E, Kushelevsky, AP, Avrach, W, Schewach-Millet, M. Climate therapy for psoriasis at the Dead Sea, Israel. *Israel journal of medical sciences*. 1982; 18(2):267-70.
4. Cohen, AD, Van-Dijk, D, Naggan, L, Vardy, DA. Effectiveness of climatotherapy at the Dead Sea for psoriasis vulgaris: A community-oriented study introducing the 'Beer Sheva Psoriasis Severity Score'. *The Journal of dermatological treatment*. 2005; 16(5-6):308-13.
5. Harari, M, Shani, J. Demographic evaluation of successful antipsoriatic climatotherapy at the Dead Sea (Israel) DMZ Clinic. *International journal of dermatology*. 1997; 36(4):304-8.
6. Harari, M, Novack, L, Barth, J, David, M, Friger, M, Moses, SW. The percentage of patients achieving PASI 75 after 1 month and remission time after climatotherapy at the Dead Sea. *International journal of dermatology*. 2007; 46(10):1087-91.
7. Harari, M, Czarnowicki, T, Fluss, R, Ruzicka, T, Ingber, A. Patients with early-onset psoriasis achieve better results following Dead Sea climatotherapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012; 26(5):554-9.
8. Karppinen, TT, Ylianttila, L, Kautiainen, H, Reunala, T, Snellman, E. Empowering heliotherapy improves clinical outcome and quality of life of psoriasis and atopic dermatitis patients. *Acta dermato-venereologica*. 2015; 95(5):579-82.
9. Karppinen, T, Laine, JP, Kautiainen, H, Pasternack, R, Reunala, T, Snellman, E. Empowering Heliotherapy in Psoriasis and Atopic Dermatitis: An Observational Study of 186 Subjects. *Acta dermato-venereologica*. 2017; 97(2):255-7.
10. Knudsen, EA, Worm, AM. [Psoriasis treatment at the Dead Sea]. *Ugeskrift for laeger*. 1996; 158(45):6440-3.
11. Kopel, E, Levi, A, Harari, M, Ruzicka, T, Ingber, A. Effect of the Dead Sea climatotherapy for psoriasis on quality of life. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2013; 15(2):99-102.
12. Kushelevsky, AP, Harari, M, Hristakieva, E, Shani, J. Climatotherapy of psoriasis and hypertension in elderly patients at the Dead-Sea. *Pharmacological research*. 1996; 34(1-2):87-91.
13. Molin, L. Climate therapy for Swedish psoriatics on Hvar, Yugoslavia. *Acta dermato-venereologica*. 1972; 52(2):155-60.
14. Mork, C, Wahl, A. Improved quality of life among patients with psoriasis after supervised climate therapy at the Canary Islands. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002; 47(2):314-6.
15. Osmancevic, A, Nilsen, LT, Landin-Wilhelmsen, K, Soyland, E, Abusdal Torjesen, P, Hagve, TA, et al. Effect of climate therapy at Gran Canaria on vitamin D production, blood glucose and lipids in patients with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009; 23(10):1133-40.

16. Snellman, E, Lauharanta, J, Reunanen, A, Jansen, CT, Jyrkinen-Pakkasvirta, T, Kallio, M, et al. Effect of heliotherapy on skin and joint symptoms in psoriasis: a 6-month follow-up study. *The British journal of dermatology*. 1993; 128(2):172-7.
17. Wahl, AK, Mork, C, Cooper, BA, Padilla, G. No long-term changes in psoriasis severity and quality of life following climate therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005; 52(4):699-701.
18. Wahl, AK, Langeland, E, Larsen, MH, Robinson, HS, Osborne, RH, Krogstad, AL. Positive changes in self-management and disease severity following climate therapy in people with psoriasis. *Acta dermato-venereologica*. 2015; 95(3):317-21.

Systemiska behandlingar

Rad: 10

Tillstånd: Psoriasis, svår

Åtgärd: Acitretin

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda acitretin till personer med svår psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Effekten är måttlig, men åtgärden möjliggör kombinationsbehandling med ljusbehandling och systemisk behandling. Behandlingskostnaden beräknas vara lägre per år för konventionella systemiska behandlingar, som denna, än för biologiska systemiska behandlingar. Upphandlingar och avtal om återbäring för flera TNF-hämmare innebär dock att skillnaden i behandlingskostnad per år kan vara liten mellan biologisk och konventionell systemisk behandling, om hälso- och sjukvården väljer de TNF-hämmare som har lägst kostnad.

Kommentar: Den kliniska erfarenheten av åtgärden är lång.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av huden som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Svår psoriasis definieras oftast som psoriasis med PASI ≥ 10 , DLQI ≥ 10 .

Åtgärden avser behandling med läkemedlet acitretin.

Frågeställningen berör huruvida acitretin är en effektiv behandling för svår psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår psoriasis vulgaris har systemisk behandling med acitretin jämfört med systemisk behandling med TNF-alfahämmare (etanercept)

- sämre effekt på psoriasis mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 50 –75 efter 12–24 veckor (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av systemisk behandling med acitretin jämfört med acitretin plus TNF-alfahämmare vid svår psoriasis vulgaris. Jämförelsealternativet acitretin plus TNF-alfahämmare ligger utanför urvalsramen för tillstånd och åtgärdsraden, men Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) har valt att redovisa resultaten eftersom de kan bidra till kunskap om effekter av interventionen behandling med acitretin.

Resultaten visar att behandling med acitretin har en sämre effekt på psoriasis, och att en lägre andel patienter uppnår en kliniskt relevant förbättring efter 3–6 månaders behandling, jämfört med behandling med TNF-alfahämmaren etanercept.

Det saknas vetenskapligt underlag för effekten av acitretinbehandling jämfört med metotrexat. Det går därför inte att säga vilken av dessa behandlingar som ger bäst patientnytta.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

En känd risk med acitretin är att läkemedlet är starkt fosterskadande, vilket kvinnor i fertil ålder behöver upplysas om inför behandling. Leverfunktionen kan påverkas, och patienter som behandlas med acitretin behöver därför, särskilt i början av behandlingen, gå på täta blodprovskontroller. Biverkningar i form av klåda, håravfall och torr hud begränsar också användningen och eventuell doshöjning.

De nedan beskrivna biverkningarna är begränsade till en uppföljningsperiod som täcker 24 veckors behandling. De är hämtade från små studier med få deltagare, vilket medför att det räcker att en behandlingsrelaterad händelse har inträffat hos 2 eller 3 personer för att nå upp till att andelen drabbade var 10 procent. I en studie saknas information om eventuella biverkningar och negativa konsekvenser helt [1].

I den studie som rapporterar biverkningar och oönskade effekter av systemisk behandling med acitretin jämfört med TNF-alfahämmare anges att 44,4 procent av de deltagare som behandlades med enbart acitretin rapporterade någon behandlingsrelaterad händelse, jämfört med 42,9 procent av de som behandlades med enbart etanercept [2]. Specifika behandlingsrelaterade händelser som rapporterades av minst 10 procent i någon behandlingsgrupp var klåda, håravfall, fjällande hud, nariga läppar, myalgi och högt blodtryck. En högre andel av de som behandlats med acitretin rapporterade håravfall och torra, nariga eller spruckna läppar jämfört med de som enbart behandlats med etanercept. Andelen som rapporterade klåda eller fjällande hud var däremot lägre i gruppen som behandlades med enbart acitretin jämfört med de grupper som fick etanercept [2]. I en studie rapporterades muntorrhet hos 10

procent av de som behandlades med acitretin jämfört med 0 procent i den grupp som behandlades med etanercept [3].

I den studie som jämfört acitretin med kombinationsbehandlingen acitretin plus TNF-alfahämmare anges att 50 procent av de deltagare som fick kombinationsbehandling rapporterade någon behandlingsrelaterad händelse, jämfört med 44,4 procent av de som behandlades med enbart acitretin.

Vilka studier ingår i granskningen?

För systemisk behandling med acitretin jämfört med TNF-alfahämmare ingår 3 randomiserade kontrollerade studier (RCT) [1-3] i granskningen. Slutsatserna för jämförelserna mellan acitretin och TNF-alfahämmaren etanercept i dosen 50 mg per vecka baseras på 42 personer [3]. Slutsatserna för jämförelserna mellan acitretin och TNF-alfahämmaren etanercept i dosen 100 mg per vecka i 12 veckor och därefter 50 mg per vecka baseras på 60 personer för effektmåttet andelen som uppnått PASI ≥ 50 respektive PASI ≥ 75 efter 12 veckor [1], och på 40 personer för effektmåttet andelen som uppnått PASI ≥ 75 efter 24 veckor [2]. För inklusion i studierna krävdes vuxen ålder (från 18 år) och måttlig till svår plackpsoriasis (i två av studierna definierat som PASI ≥ 10 och body surface area (BSA) ≥ 10 % [1, 2]). 2 av studierna i underlaget utfördes i Italien [1, 3] och en i Korea [2].

Interventionsgrupperna behandlades med acitretin peroralt, antingen i dosen 0,4 mg per kg och dag i 12 [1] respektive 24 veckor [3], eller i dosen 20 mg per dag (fördelat på 10 mg två gånger per dag) i 24 veckor [2]. Kontrollgrupperna behandlades med subkutana injektioner av TNF-alfahämmaren etanercept 50 mg per vecka (fördelat på två doser med 25 mg per injektionstillfälle) i 12 [1] eller 24 veckor, eller med etanercept 100 mg per vecka (fördelat på två doser med 50 mg per injektionstillfälle) i 12 veckor och därefter 50 mg per vecka (med 25 mg per injektionstillfälle) i ytterligare 12 veckor [2].

I granskningen av systemisk behandling med acitretin jämfört med acitretin plus TNF-alfahämmare ingår 2 RCT [2, 3]. Slutsatserna baseras på 38 personer för effektmåttet andelen som uppnått PASI ≥ 50 efter 24 veckor [3] och 77 personer för effektmåttet andelen som uppnått PASI ≥ 75 efter 24 veckor [2, 3]. En av studierna i underlaget utfördes i Italien [3] och en i Korea [2].

Interventionsgrupperna behandlades med acitretin peroralt, antingen i dosen 0,4 mg per kg och dag i 24 veckor [3], eller i dosen 20 mg per dag (fördelat på 10 mg två gånger per dag) [2]. Kontrollgrupperna fick en kombinerad behandling med 0,4 mg acitretin per dag plus subkutana injektioner med TNF-alfahämmaren etanercept 25 mg en gång per vecka [3] eller med acitretin i dosen 20 mg per dag (fördelat på två doser om 10 mg vardera) och etanercept 50 mg per vecka (fördelat på två doser per vecka och 25 mg per injektionstillfälle) [2]. I båda fall pågick behandlingarna i 24 veckor.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Jämfört med frågeställningen saknas information om

- effekter av en jämförelse mellan acitretin och metotrexat
- effekter av en jämförelse mellan acitretin och placebo

- effekter på livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt kostnadseffektiviteten av acitretin vid svår psoriasis då inga studier av tillräcklig kvalitet och överförbarhet identifierats i litteraturgenomgången. Den totala behandlingskostnaden per år skattas till 12 000 kronor för acitretin, 9 000 kronor för metotrexat oralt och 16 000 kronor för metotrexat som injektion.

Kostnadsskillnaden mellan acitretin och metotrexat å ena sidan och TNF-alfahämmare å andra sidan har minskat till följd av upphandling av slutenvårdsläkemedel och av avtal om återbäring inom ramen för landstingens samverkansmodell för läkemedel. För några TNF-alfahämmare är återbäringen mycket stor jämfört med listpriset och det finns TNF-alfahämmare med listpris som svarar mot totala behandlingskostnader per år under 35 000 kronor. Det innebär att dessa jämförelsealternativ är kostnadseffektiva också vid mindre hälsovinster jämfört med metotrexat och acitretin.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur.

Resultat från litteratursökning som genomfördes 1610, 1804

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	17 764
Abstracts som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1 817
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	3

Tabellering av inkluderade studier

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Caproni et al 2009, [1] Single centre study performed in Italy RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> Patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis, with PASI ≥ 10 and BSA (body surface area) $\geq 10\%$ <u>Baseline characteristics</u> Sex I: 43.3% men, 56.7% women C: 36.7% men, 63.3% women Study period No information Follow-up Treatment for 12 weeks. No fur-	Intervention Acitretin (Neotigason) 0.4 mg/kg per day, for 12 weeks n=30 <i>Drop-out rate during treatment</i> 0/30 (0.0%)	Comparison Etanercept (Enbrel) 50 mg twice weekly for 12 weeks n=30 <i>Drop-out rate during treatment</i> 0/30 (0.0%)	Analysis Model ITT Results <i>Patients reaching PASI ≥ 75</i> I: 8/30 (26.7%) C: 17/30 (56.7%) I vs C: $p < 0.05$ <i>Patients reaching PASI ≥ 50</i> I: 20/30 (66.7%) C: 26/30 (86.7%) I vs C: $p < 0.05$	Adverse events No information	Risk of bias Acceptable Comment <i>Conflict of interest</i> No information

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	ther follow-up					
Gisondi et al 2008, [3] Single centre study performed in Italy RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> Patients ≥18 years, with chronic, mod- erate to severe, plaque psoriasis <u>Baseline character- istics</u> Sex I: 60% men and 40% women C1: 54.5% men and 46.5% women C2: 50% men and 50% women <i>Mean BMI (kg/m²)</i> I: 78.4 (SD 10.3) C1: 79.5 (SD 9.4) C2: 77.5 (SD 11.4) Study period No information Follow-up Treatment for 24 weeks. No fur- ther follow-up	Intervention Acitretin, 0.4 mg/kg in a single oral dose per day, for 24 weeks n=20 <i>Drop-out rate during treatment</i> 4/20 (20.0%)	Comparison <i>Control 1 (C1):</i> Etanercept, 25 mg twice weekly sub- cutaneously, for 24 weeks <i>Control 2 (C2):</i> Etanercept, 25 mg once weekly subcu- taneously, plus oral acitretin, 0.4 mg/kg per day, for 24 weeks C1: n=22 C2: n=18 <i>Drop-out rate dur- ing treatment</i> C1: 0/22 (0.0%) C2: 0/18 (0.0%)	Analysis Model ITT Results at week 24 <i>PASI ≥50</i> I: 10/20 (50.0%) C1: 15/22 (68.2%) C2: 12/18 (66.7%) <i>PASI ≥75 (primary endpoint)</i> I: 6/20 (30.0%) C1: 10/22 (45.5%) C2: 8/18 (44.4%)	Adverse events Reported treat- ment emergent adverse events <i>Mild mucosal dry- ness:</i> I: 2/20 (10.0%) C1: 0/22 (0.0%) C2: 1/18 (5.6%)	Risk of bias Acceptable Comment <i>Conflict of interest</i> The authors have received consulta- tion and lecture fees from Merck- Serono, Schering- Plough, Wyeth, Abbott, Janssen-Cilag
Lee et al 2016, [2] Multicentre study performed in Korea RCT (open-label)	Population <i>Inclusion criteria</i> Patients ≥18 years, with active clinical- ly stable moderate to severe plaque psoriasis, with BSA (body surface	Intervention Acitretin, 10 mg twice daily, for 24 weeks n=19 <i>Drop-out rate</i>	Comparison <i>Control 1 (C1):</i> Etanercept, 50 mg twice weekly, for 12 weeks, followed by etanercept 25 mg twice weekly for a further	Analysis Model Both ITT and per protocol is used Results at week 24 <i>PASI ≥50</i> A greater propor- tion of patients in	Adverse events Patients experienc- ing treatment re- lated adverse events: I: 8/18 (44.4%) C1: 9/21 (42.9%) C2: 10/20 (50.0%)	Risk of bias Acceptable Comment <i>Conflict of interest</i> Main author is an employee of Pfizer

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
trial)	area) $\geq 10\%$ or PASI ≥ 10 <u>Baseline characteristics</u> Sex I: 83.3% men, 16.7% women C1: 76.2% men, 23.8% women C2: 89.5% men, 10.5% women Mean body weight (kg) I: 74.2 (SD 9.8) C1: 74.1 (SD 16.0) C2: 74.0 (SD 11.6) Study period No information Follow-up Treatment for 24 weeks. No further follow-up	7/19 (36.8%)	12 weeks <i>Control 2 (C2):</i> Etanercept, 25 mg twice weekly, plus acitretin, 10 mg twice daily, for 24 weeks C1: n=21 C2: n=20 <i>Drop-out rate</i> C1: 4/21 (19.0%) C2: 4/20 (20.0%)	the control groups achieved PASI 50 than did the intervention group <i>PASI ≥ 75 (primary endpoint)</i> Reported results are approximations based on Fig 3. In Lee et al I: 4/19 (22.2%) C1: 11/21 (52.4%) C2: 12/20 (57.9%) I vs C1: $p < 0.0978$ I vs C2: $p < 0.0448$	(Analysed per protocol) No treatment related serious AEs reported <i>TEAEs ($\geq 10\%$ of patients in any group)</i> <i>Pruritus, n (%)</i> I: 1/18 (5.6%) C1: 3/21 (14.3%) C2: 2/20 (10.0%) <i>Alopecia, n (%)</i> I: 1/18 (5.6%) C1: - C2: 4/20 (20.0%) <i>Skin exfoliation, n (%)</i> I: 1/18 (5.6%) C1: - C2: 2/20 (10.0%) <i>Dry lip, n (%)</i> I: 2/18 (11.1%) C1: - C2: 3/20 (15.0%) <i>Chelitis, n (%)</i> I: 2/18 (11.1%) C1: - C2: 2/20 (10.0%) <i>Chapped lips, n (%)</i> I: 2/18 (11.1%) C1: - C2: 1/20 (5.0%)	Funded by Pfizer Pharmaceuticals, who also supported the medical writing Etanercept is a product of Pfizer

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
					Myalgia, n (%) I: 2/18 (11.1%) C1: - C2: - Hypertension, n (%) I: - C1: - C2: 2/20 (10.0%)	

BMI – body mass index; BSA – body surface area; CI – confidence interval; ITT – intention-to-treat; PASI – psoriasis area and severity index; RCT – randomised controlled trial; PGA – physician's global assessment; TEAE – Treatment emergent adverse event; TNF – Tumour necrosis factor

Övergripande summering av effekt

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka för systemisk behandling med acitretin jämfört med TNF-alfahämmare.

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50–75 efter 12–24 veckor	n=138 (3 RCT-studier, [1- 3])	Behandling med acitretin har sämre effekt på psoriasis än behandling med TNF- alfahämmare	Begränsat vetenskap- ligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Precision (-1)	5 separata effektmått från 3 mindre studier visar alla entydigt att behandling med acitretin har sämre effekt på psoriasis än be- handling med TNF-alfahämmare

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka för systemisk behandling med acitretin jämfört med kombinerad behandling med acitretin och TNF-alfahämmare.

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥75 efter 24 veckor	n=77 (2 RCT-studier [2, 3])	Behandling med acitretin har sämre effekt på psoriasis än kombinerad behandling med acitretin och TNF-alfahämmare	Otillräckligt vetenskap- ligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) Precision (-1)	2 effektmått visar sämre effekt för acitretin enbart, men resultaten bygger på få deltagare

Summering av enskilda resultat

Summering av effekt och evidensstyrka för systemisk behandling med acitretin jämfört med TNF-alfahämmare (etanercept 50 mg per vecka).

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50 efter 24 veckor	n=42 (1 RCT-studie, [3])	68,2 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥50	18,2 procentenheter färre i interventionsgruppen uppnådde PASI ≥50	RR 0,73 (95 % KI, 0,43 till 1,24)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥75 efter 24 veckor	n=42 (1 RCT-studie, [3])	45,5 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥75	15,5 procentenheter färre interventionsgruppen uppnådde PASI ≥75	RR 0,66 (95 % KI, 0,29 till 1,48)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare

Summering av effekt och evidensstyrka för systemisk behandling med acitretin jämfört med TNF-alfahämmare (etanercept 100 mg per vecka i 12 veckor och därefter 50 mg per vecka).

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50 efter 12 veckor	n=60 (1 RCT-studie, [1])	86,7 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥50	20,0 procentenheter färre i interventionsgruppen uppnådde PASI ≥50	RR 0,76 (95 % KI, 0,58 till 1,03)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥75 efter 12 veckor	n=60 (1 RCT-studie [1])	56,7 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥75	30,0 procentenheter färre deltagare i interventionsgruppen uppnådde PASI ≥75	RR 0,47 (95 % KI, 0,24 till 0,92)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥75 efter 24 veckor	n=40 (1 RCT-studie, [2])	52,4 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥75	30,2 procentenheter färre i interventionsgruppen uppnådde PASI ≥75	RR 0,40 (95 % KI, 0,15 till 1,05)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare

Summering av effekt och evidensstyrka för systemisk behandling med acitretin jämfört med acitretin plus TNF-alfahämmare (etanercept 25–50 mg per vecka).

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50 efter 24 veckor	n=38 (1 RCT-studie, [3])	66,7 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥50	20,0 procentenheter färre i interventionsgruppen uppnådde PASI ≥50	RR 0,75 (95 % KI, 0,43 till 1,29)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥75 efter 24 veckor	n=77 (2 RCT-studier, [2, 3])	52,6 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥75	27,0 procentenheter färre deltagare i interventionsgruppen uppnådde PASI ≥75	RR 0,49 (95 % KI 0,26 till 0,91) <i>Resultat från meta-analys: Se figur 1 i bilaga</i>	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (-2) Precision (-1)	Resultaten bygger på få deltagare.

Litteratursökning

Cochrane

Title: Psoriasis, 1606, ytterligare sökning 1610, 1804

Search terms

Population: Psoriasis

1.	[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]
2.	(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3.	1 OR 2

Intervention: Topical therapies –original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches

4.	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or (topical or antisporiat* or emollient* or moisturizer*):kw or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*)):ti,ab,kw

Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches

5.	[mh "coal tar"] or [mh anthralin] or [mh budesonide] or [mh calcitriol] or [mh tacrolimus] or [mh pimecrolimus] or [mh "adrenal cortex hormones"] or [mh hydrocortisone] or [mh fludrocortisone] or [mh beclomethasone] or [mh betamethasone] or [mh desoximetasone] or [mh diflucortolone] or [mh "fluocinolone acetonide"] or [mh fluocinonide] or [mh fluocortolone] or [mh diflucortolone] or [mh flurandrenolone] or [mh halcinonide] or [mh triamcinolone] or [mh "triamcinolone acetonide"]
6.	"coal tar" or "carbo dome" or alphosyl or clinitar or exorex or gelcosal or gelscotar or pragmatar or psorigel or balneum or polytar or polytar or psoriderm or tarcortin or cocois or (t next gel) or capasal or ceanel or clinitar or ionil or meted or pentrax or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or emollient* or budesonide or (vitamin next analog*) or (vitamin next derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or dovonex or dovobet or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or (topical next retinoid*) or (topical next macrolactam*) or (topical next immunosuppressant*) or "adrenal cortex hormones" or corticosteroid* or (cortico next steroid*) or hydrocortison* or cortisol or epi-cortisol or cortfair or cortril or fludrocortisone or cobadex or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or "hydrocortisone butyrate" or locoid or "alclometasone dipropionate" or modrasone or beclomethasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or bettamousse or "clobetasol propionate" or dermovate or "clobetasone butyrate" or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or stiedex or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or "fluticasone propionate" or cutivate or halcinonide or halciderm or "mometasone furoate" or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or "tri-adcortyl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7.	4 OR 5 OR 6

Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017

8.	[mh phototherapy] or [mh photochemotherapy] or [mh "ultraviolet rays"] or [mh "ultraviolet therapy"] or [mh "puva therapy"] or [mh "laser therapy"] or [mh "lasers, excimer"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreenor]
9.	(phototherap* or photochemotherap* or ultraviolet* or (ultra next violet*) or actinotherapies or UV or UVB or UVA or PUVA* or "narrow band" or psoralen* or laser or lasers or heliotherap* or sunbed* or (sun next bed*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
10.	8 OR 9

Intervention: Synthetic systemic therapies

11.	[mh methotrexate] or [mh cyclosporine] or [mh acitretin]
12.	methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
13.	11 OR 12

Intervention: Biological systemic therapies

14.	[mh "biological therapy"] or [mh "biological products"] or [mh "tumor necrosis factor-

	alpha"] or [mh fumarates] or [mh "dimethyl fumarate"] or [mh "phosphodiesterase 4 inhibitors"] or [mh "antibodies, monoclonal"] or [mh infliximab] or [mh "anti-inflammatory agents, non-steroidal"] or [mh etanercept] or [mh ustekinumab] or [mh adalimumab]
15.	("biological therapy" or "biological therapies" or biotherap* or biologics or fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or "phosphodiesterase type 4 inhibitors" or "PDE 4 inhibitors" or apremilast or "monoclonal antibodies" or infliximab or "MAb cA2" or "monoclonal antibody cA2" or remicade or "non-steroidal anti-inflammatory agents" or etanercept or enbrel* or "CNTO-1275" OR "CNTO 1275" or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or "D2E7 antibody" or humira or secukinumab or cosentyx or "AIN 457" or "AIN-457" or "interleukin-12" or "interleukin-17" or "interleukin-23" or "il-12" or "il-17" or "il-23" or "tumor necrosis factor-alpha" or tnfalpa or "tnf-alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
16.	14 OR 15
Combined sets	
17.	3 AND 7 =1424 – not updated, not included in the final SBU searches
18.	3 AND 10 = 784 - not updated, not included in the final SBU searches
19.	3 AND 13 =798
20.	3 AND 16 = 1960

Embase

Title: Psoriasis, 1606, ytterligare sökning 1610, 1804

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	77,840
2.	(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	64,412
3.	1 OR 2	81,869
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	'emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de	215,537
5.	(topical or antisporiat* OR emollient* OR moisturizer*):ti OR ((dermatologic NEXT/1 agent*) OR keratolytic OR salicylic acid* OR urea):ab,ti	235,670
6.	4 OR 5	417,632
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
7.	'coal tar'/exp OR 'dithranol'/exp OR 'tazarotene'/exp OR 'vitamin d derivative'/exp OR 'calcipotriol'/exp OR 'calcitriol'/exp OR 'tacalcitol'/exp OR 'budesonide'/exp OR 'pimecrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'clobetasol'/exp OR 'betamethasone'/exp OR 'beclometasone'/exp OR 'dithranol plus salicylic acid'/exp OR 'bergapten'/exp OR 'psoradexan'/exp OR 'psorin'/exp OR 'hydrocortisone butyrate'/exp OR 'hydrocortisone plus urea'/exp OR 'alclometasone dipropionate'/exp OR 'betamethasone valerate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'clobetasone butyrate'/exp OR 'desoximetasone'/exp OR 'diflucortolone'/exp OR 'fluocinonide'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'fluocinolone'/exp OR 'halcinonide'/exp OR 'mometasone furoate'/exp OR 'fluocortolone'/exp OR 'fluocinolone acetone'/exp OR 'fludroxycortide'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone acetone'/exp	888,988
8.	('coal tar' OR 'carbo dome' OR alphosyl OR clinitar OR exorex OR cocois OR 't gel' OR capasal OR ceanel OR ionil OR meted OR pentrax OR gelcosal OR gelsotar OR pragmatar OR psoriderm OR psorigel OR balneum OR polytar OR tar cortin OR dithranol OR dithrocream OR anthralin OR micanol OR psorin OR 'vitamin d analogue' OR 'vitamin d derivative' OR betesil OR clarelux OR etrivex OR xamiol or pinetarsol OR sebco OR emollient* OR calcipotriol OR calcipotriene OR dovonex OR dovobet OR daivobet or daivonex OR tacalcitol OR curatoderm OR tazarotene OR zorac OR silkis OR paricalcitol OR maxacalcitol OR budesonide OR tacrolimus OR protopic OR pimecrolimus OR elidel OR (topical NEXT/1 retinoid*) OR (topical NEXT/1 macrolactam*) OR (topical NEXT/1 immunosuppressant*) OR corticosteroid* OR corticoid* OR (cortico NEXT/1 steroid*) OR hydrocortison* OR cobadex OR dioderm OR efcortelan OR hydrocortisyl OR mildison OR alphaderm OR calmurid OR locoid or modrasone or (beclomethasone NEXT/1 dipropionate) OR 'alclometasone dipropionate' OR propaderm OR betamethasone OR 'betamethasone esters' OR betacap OR betnovate OR diprosone OR diprosalic OR bettamousse OR 'clobetasol propionate' OR dermovate OR clobetasol OR 'clobetasone butyrate' OR eumovate OR trimovate OR desoxymethasone OR desoxymetasone OR desoximethasone OR stiedex OR 'diflucortolone valerate' OR nerisone OR 'fluocinolone acetone' OR synalar OR fluocinonide or	183,173

	metosyn OR ultralanum or flurandrenolone or fludroxycortid* or haelan or 'fluticasone propionate' or cutivate or halcinonide or halciderm OR 'mometasone furoate' or elocon or adcortyl or aureocort or nystadermal OR triadcortyl OR 'tri adcortyl':ab,ti	
9.	7 OR 8	913,908
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
10.	'phototherapy'/exp OR 'PUVA'/exp OR 'psoralen'/exp OR 'ultraviolet radiation'/exp OR 'excimer laser'/exp OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreen'/exp	215,537
11.	((radiation NEXT/1 therap*) OR phototherap* OR heliotherap* OR (light NEXT/1 therap*) OR photochemotherap* OR ultraviolet* OR (ultr NEXT/1 violet*) OR actinotherapies OR UV OR UVB OR UVA OR PUVA*OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*) OR (narrow-band NEXT/1 imag*) OR psoralen* OR laser OR lasers OR heliotherap* OR tanning OR sunbath* OR (sun NEXT/1 bath*) OR sunbed* OR (sun NEXT/1 bed*) OR (sun NEXT/1 screen*)):ab,ti	235,670
12.	10 OR 11	417,632
Intervention: Synthetic systemic therapies		
13.	'methotrexate'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'etretin'/exp	278,969
14.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or 'antipsoriasis agent' or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin):ab,ti	122,632
15.	13 OR 14	291,169
Intervention: Biological systemic therapies		
16.	('biological therapy'/exp AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'clinical trial'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug dose'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'pharmacology'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk)) OR 'biological product'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_cb,dd_do,dd_dt OR ((biological NEXT/1 therap*) OR biotherap* OR biologics):ti	785,038
Intervention: Biological systemic therapies		
17.	'fumaric acid derivative'/exp OR 'phosphodiesterase iv inhibitor'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'etanercept'/exp	1,109,503
18.	((FAE OR DMF OR MMF OR 'interleukin-12' OR 'interleukin-17' OR 'interleukin-23' OR 'il-12' OR '-17' OR 'il-23' OR 'tumor necrosis factor-alpha' OR tnfa OR 'tnf-alpha') NEAR/15 (psori* OR pustulo*)):ti OR (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* OR 'phosphodiesterase type 4 inhibitors' or 'PDE 4 inhibitors' OR apremilast OR secukinumab OR 'monoclonal antibodies' or infliximab OR 'Mab cA2' OR 'monoclonal antibody cA2' OR remicade OR 'non-steroidal anti-inflammatory agents' or etanercept or enbrel* or 'CNTO-1275' OR 'CNTO 1275' or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or 'D2E7 antibody' or humira or secukinumab or cosentyx or 'AIN 457' or 'AIN-457'):ab,ti	157,473
19.	16 OR 17 OR 18	1,812,293
Combined sets		
20.	3 AND 6 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	7079
21.	3 AND 9 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	16,417
22.	3 AND 12 - original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches	10,303
23.	3 AND 15	15,575
24.	3 AND 19	28,109
Study types:		
25.	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) ¹	1,602,588
Limits:		
26.	[(danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
27.	(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
Studies		
28.	(20 AND 25 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	802

¹ Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

29.	(21 AND 26 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	1510
30.	(22 AND 25 AND 26) NOT 27 - not updated, not included in the final SBU searches	1021
31.	(23 AND 25 AND 26) NOT 27	2273
32.	(24 AND 25 AND 26) NOT 27	5012
33.	31 OR 32	5230

Medline

Title: Psoriasis, 1610, 1804

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	35469
2.	(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	45081
3.	1 OR 2	47960
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	exp Dermatologic Agents/or antipruritics/ or astringents/ or emollients/ or keratolytic agents/ or exp Hydroxy Acids/ or Urea/or Salicylic Acid/	1010814
5.	(topical or antispotiat* or emollient* or moisturizer*).ti,kw or (dermatologic agent* or keratolytic or salicylic acid* or urea).ti,ab,kw.	108548
6.	4 OR 5	1059213
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU HTA report		
7.	exp Steroids/	792803
8.	steroid*.ti,kw.	71472
9.	7 OR 8	815300
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
10.	coal tar/ or anthralin/ or budesonide/or calcitriol/ or tacrolimus/ or pimecrolimus/ or exp adrenal cortex hormones/ or exp hydrocortisone/ or fludrocortisone/ or beclomethasone/ or betamethasone/ or betamethasone valerate/ or desoximetasone/ or diflucortolone/ or exp fluocinolone acetonide/ or fluocinonide/ or fluocortolone/ or diflucortolone/ or flurandrenolone/ or halcinonide/ or triamcinolone/ or triamcinolone acetonide/ or clobetasol/or Vitamin D/	396736
11.	(coal tar or carbo dome or alphosyl or clinitar or exorex or psorigel or balneum or polytar or tarcortin or cocois or (t adj gel) or clinitar or ionil or meted or anthralin or diithranol or diithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or budesonide or vitamin d or (vitamin adj2 analog*) or (vitamin adj2 derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or daivobet or daivonex or mometasone or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or paricalcitol or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or topical retinoid* or topical macrolactam* or topical immunosuppressant* or adrenal cortex hormones or corticoid* or corticosteroid* or cortico steroid* or hydrocortison*or cortisol or epicortisol or cortril or fludrocortisone or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or locoid or alclometasone dipropionate or modrasone or beclometasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or clobetasol* or clobetasone butyrate or dermivate or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or fluticasone propionate or cutivate or halcinonide or halciderm or mometasone furoate or elocon or triamcinolone or adacortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or tri-adcortyl or cignolin or liquor carbonis detergens).ti,ab,kw.	179657
12.	9 OR 10 OR 11	491757
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
13.	exp phototherapy/ or color therapy/ or heliotherapy/ or intense pulsed light therapy/ or Laser Therapy/ or exp low-level light therapy/ or photochemotherapy/ or hematoporphyrin photoradiation/ or ultraviolet therapy/ or exp puva therapy/ or photophoresis/ or Lasers, Excimer/ or optical imaging/ or exp narrow band imaging/ or tomography, optical/ or transillumination/ or photosensitizing agents/ or sunscreening agents/	97412
14.	radiation therap*.ti,kw or (phototherap* or heliotherap* or light therap* or pho-	466487

	tochemotherap* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheres* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	
15.	13 OR 14	506396
Intervention: Synthetic systemic therapies		
16.	methotrexate/ or exp cyclosporine/ or acitretin/	63549
17.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin).ti,ab,kw.	86227
18.	16 OR 17	103419
Intervention: Biological systemic therapies		
19.	exp Biological Therapy/ or exp Biological Products/	1029944
20.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw	4476
21.	19 OR 20	1032412
Intervention: Biological systemic therapies		
22.	exp Biological Therapy/ae, mt or exp Biological Products/pd, tu, th or Tumor Necrosis Factor-alpha/ or fumarates/ or dimethyl fumarate/ or phosphodiesterase inhibitors/ or phosphodiesterase 4 inhibitors/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/ or Ustekinumab/ or Adalimumab/ or infliximab/ or Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or Etanercept/ or exp interleukin-12/ or interleukin-17/ or exp interleukin-23/	719639
23.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw or (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or phosphodiesterase type 4 inhibitors or PDE 4 inhibitor* or apremilast or secukinumab or monoclonal antibodies or infliximab or MAb cA2 or monoclonal antibody cA2 or remicade or non-steroidal anti-inflammatory agent* or etanercept or enbrel* or CNTO-1275 OR CNTO 1275 or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or D2E7 antibody or humira or secukinumab or cosentyx or AIN 457 or AIN-457 or interleukin-12 or interleukin-17 or interleukin-23 or il-12 or il-17 or il-23 or tumor necrosis factor-alpha or tnfalpa or tnfa).ti,ab,kw.	316630
24.	22 OR 23	860370
Combined sets		
25.	3 AND 6 not updated not included in the final SBU searches	9157
26.	3 AND 9 not updated not included in the final SBU searches	3294
27.	3 AND 12 not updated not included in the final SBU searches	5472
28.	3 AND 15 not updated not included in the final SBU searches	4857
29.	3 AND 18	4656
30.	3 AND 21	2476
31.	3 AND 24	9937
Study types		
32.	(exp clinical trial/ or controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp Controlled Clinical Trials as Topic) or randomi#ed.ti,ab,kw. or placebo.ab,kw. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial*.ti,ab,kw. or groups.ab	4534380
Limits:		
33.	danish or english or norwegian or swedish	
34.	(Animals/ not (Humans/ and Animals/) or (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or canine or canines or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,kw.)	5599093
Studies:		
35.	(25 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	1700
36.	(26 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	784
37.	(27 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	3137
38.	(28 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	2190
39.	(29 AND 32 AND 33) NOT 34	3316
40.	(30 AND 32 AND 33) NOT 34	1248
41.	(31 AND 32 AND 33) NOT 34	5706
42.	39 OR 40 OR 41	8222

Referenser

1. Caproni, M, Antiga, E, Melani, L, Volpi, W, Del Bianco, E, Fabbri, P. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009; 29(2):210-4.
2. Lee, JH, Youn, JI, Kim, TY, Choi, JH, Park, CJ, Choe, YB, et al. A multicenter, randomized, open-label pilot trial assessing the efficacy and safety of etanercept 50 mg twice weekly followed by etanercept 25 mg twice weekly, the combination of etanercept 25 mg twice weekly and acitretin, and acitretin alone in patients with moderate to severe psoriasis. *BMC Dermatol.* 2016; 16(1):11.
3. Gisondi, P, Del Giglio, M, Cotena, C, Girolomoni, G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008; 158(6):1345-9.

Bilaga: sammanvägda resultat

Meta-analyser och forest-plots för sammanvägda resultat presenterade i tabell med rubrik Summering av effekt och evidensstyrka för systemisk behandling med acitretin jämfört med acitretin plus TNF-alfahämmare (etanercept 25–50 mg per vecka).

Figur 1. Andel som uppnått PASI ≥ 75 efter 24 veckor

Sammanvägda resultat från studie #2 och #3



Rad: 11

Tillstånd: Psoriasis, svår

Åtgärd: Metotrexat

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda metotrexat till personer med svår psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt. Behandlingskostnaden beräknas vara lägre per år för konventionella systemiska behandlingar, som denna, än för biologiska systemiska behandlingar. Upphandlingar och avtal om återbäring för flera TNF-hämmare innebär dock att skillnaden i behandlingskostnad per år kan vara liten mellan biologisk och konventionell systemisk behandling, om hälso- och sjukvården väljer de TNF-hämmare som har lägst kostnad.

Kommentar: Den kliniska erfarenheten är lång. Åtgärden kräver regelbunden monitorering och medför biverkningar

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erythroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av hudytan som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Svår psoriasis definieras oftast som psoriasis med PASI ≥ 10 , DLQI ≥ 10 .

Åtgärden avser systemisk behandling med metotrexat.

Frågeställningen berör huruvida metotrexat har effekt på svår psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår psoriasis har systemisk behandling med metotrexat jämfört med placebo

- större effekt på psoriasis mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 50 –90 efter 3–6 månader (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av systemisk behandling med metotrexat jämfört med TNF-alfahämmare (adalimumab) vid svår psoriasis.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av systemisk behandling med metotrexat på livskvalitet vid svår psoriasis.

Metotrexat är ett gammalt läkemedel och har använts i flera decennier. Det är den systemiska behandling av psoriasis som oftast används i svensk hälso- och sjukvård. Trots det innehåller underlaget få studier. Det beror sannolikt på att läkemedlets ålder medför att det saknas moderna randomiserade kontrollerade kliniska prövningar. Resultaten som finns visar dock god effekt av metotrexat på svår psoriasis efter 3 och 6 månader.

Metotrexat för behandling av psoriasis kan ges dels som tablett, dels som injektion. Både traditionell tablettbehandling och modern injektionsbehandling är fortfarande relevanta behandlingsalternativ för vissa patienter med svår psoriasis.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar som illamående, kräkningar eller förhöjda levervärden kan vara dosbegränsande eller leda till behandlingsuppehåll eller behandlingsavslut. På lång sikt behöver särskilt risken för leverpåverkan kontrolleras.

Uppgifter om biverkningar och andra läkemedelsrelaterade problem är hämtade från de studier som ingår i granskningen och täcker en uppföljningslängd på som längst 6 månaders behandling. Barnpopulationen i jämförelsen mellan metotrexat och adalimumab täcker in 26 veckors uppföljning [4]. För en mer omfattande beskrivning av problem i samband med adalimumabbehandling, se underlaget för adalimumab jämfört med placebo.

Andelen deltagare som rapporterade någon form av behandlingsrelaterad händelse varierade mellan 68 och 77 procent i adalimumabgrupperna, mellan 76 och 95 procent i metotrexatgrupperna och mellan 79 och 93 procent i placebogrupperna. I den kinesiska studien rapporterades fler händelser i metotrexatgruppen än i placebogruppen (65 jämfört med 30 procent) [1]. Fler deltagare i metotrexatgrupperna avbröt sin medverkan (5,5 procent jämfört med 1,9 procent i placebogruppen i den studie som anger uppgiften [2]).

Förekomsten av allvarliga händelser var jämförbar mellan adalimumab- och metotrexatgrupperna (2–3 procent i adalimumabgruppen och 1–5 procent i metotrexatgruppen), förutom bland barn som fått 0,4 mg/kg adalimumab, där förekomsten låg på 13 procent [4].

Andra rapporterade specifika händelser fördelade sig ganska jämnt mellan behandlingsgrupperna. Andelen som rapporterade någon infektion varierade mellan 45 och 56 procent i adalimumabgruppen, 42 och 57 procent i metotrexatgruppen och 43,5 och 45 procent i placebogrupperna. Allvarliga infektioner förekom inte i någon av grupperna. Inflammation i näsa och svalg, reaktion vid injektionsstället, rinit, huvudvärk, klåda, ledvärk och illamående förekom. De vanligaste biverkningarna hos metotrexatbehandlade i den kinesiska studien [1] var illamående, kräkningar och förhöjda levervärden. I de

europiska och kanadensiska studiepopulationerna [2, 3] inträffade jämförelsevis fler infektioner i metotrexatgruppen, och det förekom också problem med mag-tarmkanalen, förhöjda levervärden och illamående.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen av metotrexat jämfört med TNF-alfahämmaren adalimumab ingår två randomiserade kontrollerade multicenterstudier med totalt 332 deltagare. En studie (218 deltagare) genomfördes i Europa och Kanada, på vuxna personer över 18 år [2]. Andelen kvinnor var cirka 35 procent och andelen män 65 procent. Ungefär 90 procent av deltagarna hade en ljus hudtyp ("caucasian"), och deltagarnas snittvikt var cirka 83 kg. De personer som inkluderades i studien hade kronisk plackpsoriasis av minst måttlig svårighetsgrad sedan minst ett år tillbaka vid baslinjen (definierat som minst 10 på PASI respektive BSA). Deltagarna skulle vara behandlingsnaiva för TNF-alfahämmare och för metotrexat.

Deltagarna i den andra studien var mellan ≥ 4 och < 18 år, med en genomsnittsålder på cirka 13 år [4]. Studien genomfördes på 38 kliniker i 13 olika länder. Andelen kvinnor var mellan 46 och 70 procent i de olika behandlingsgrupperna och andelen män mellan 30 och 54 procent. Ungefär 90 procent av deltagarna hade en ljus hudtyp ("caucasian"), och deltagarnas snittvikt var cirka 50 kg i alla grupper. Inklusionskrav var svår plackpsoriasis sedan minst 6 månader (definierat som $\text{PGA} \geq 4$, $\text{BSA} \geq 20$ procent, $\text{PASI} \geq 20$, $\text{CDLQI} \geq 10$), samt att deltagarna tidigare inte svarat på topikal behandling, helioterapi och ljusbehandling.

I den vuxna studiepopulationen [2] behandlades *adalimumabgruppen* med adalimumab i subkutan injektion och, efter en inledande bolusdos på 80 mg, i dosen 40 mg varannan vecka. I barnpopulationen [4] behandlades deltagarna antingen med 0,8 mg/kg adalimumab i subkutan injektion (med en maximal dos på 40 mg) eller med 0,4 mg/kg adalimumab i subkutan injektion (med en maximal dos på 20 mg). Den första injektionen gavs vecka 0, och därefter gavs behandling varannan vecka, med start vecka 1. *Metotrexatgruppen* behandlades med metotrexat i tablettform i båda studiepopulationerna. Gruppen med vuxna deltagare fick inledningsvis dosen 7,5 mg per vecka, en dos som därefter ökades gradvis beroende på respons och tolerans, till maxdosen 25 mg per vecka. Maxdos kunde uppnås först efter 12 veckors behandling. I gruppen med barn användes inledningsvis dosen 0,1 mg/kg per vecka (maximal dos 7,5 mg per vecka), vilket sedan ökades gradvis till 0,4 mg/kg per vecka (maximal dos 25 mg per vecka). Behandlingseffekterna i vuxenpopulationen utvärderades efter 12 och 16 veckor och i barnpopulationen efter 16 veckor.

I granskningen av metotrexat jämfört med placebo ingår tre randomiserade kontrollerade studier utförda i Kina [1], Europa [2, 3] och Kanada [2] (den senare studien [2] är densamma som ingår i underlaget för jämförelsen mellan metotrexat och TNF-alfahämmare ovan). Totalt ingår 319 personer i underlaget. För inklusion i den kinesiska studien ($n = 36$) krävdes vuxen ålder och kronisk plackpsoriasis sedan minst ett år tillbaka med ett BSA på minst 20 procent. Av deltagarna var 10 procent kvinnor. Uppgift om vikt och hud-

typ saknas, men deltagarna har troligen huvudsakligen varit av asiatiskt ursprung. Inklusionskraven till de övriga studierna (n = 283) var vuxen ålder och måttlig till svår plackpsoriasis, enligt Finlays definition [3] eller definierat som PASI över 10 och ett BSA på minst 10 procent [2]. I den ena studien tilläts inte patienter med tidigare behandlingserfarenhet av metotrexat eller TNF-hämmare [2]. Andelen kvinnor i de europeiska och kanadensiska studiepopulationerna varierade mellan 29 och 34 procent i metotrexatgrupperna och 14 och 35 procent i kontrollgrupperna [2, 3]. Av deltagarna hade 95–98 procent ljus hudtyp ("caucasian") och snittvikten var 82–95 kg.

Interventionsgruppen i den kinesiska studien behandlades inledningsvis med metotrexat i dosen 2,5–5 mg per vecka [1]. Dosen ökades med upp till 10 mg per vecka från vecka 2, och höjdes därefter ytterligare med 2,5 mg per vecka tills en kliniskt relevant förbättring inträffat, eller tills en maximal dos om 30 mg per vecka uppnåts.

Interventionsgruppen i den europeisk-kanadensiska studien inledde behandlingen med metotrexat i dosen 7,5 mg per vecka [2]. Dosen ökades med upp till 10 mg per vecka efter en vecka, och till 15 mg per vecka under vecka 4. För patienter som efter 8 veckor fortfarande inte hade uppnått PASI 50 ökades dosen ytterligare till 20 mg per vecka, medan övriga fortsatte med 15 mg per vecka.

I den europeiska studien behandlades *interventionsgruppen* med en initial dos på 17,5 mg metotrexat per vecka [3], administrerat som en subkutan injektion. Deltagarna i studien tränades att själva hantera injektionen. För patienter som efter 8 veckor fortfarande inte hade uppnått PASI 50 ökades dosen till 22,5 mg per vecka.

För alla tre studierna gällde att *jämförelsegruppen* behandlades med placebo för att matcha den aktiva behandlingen. I alla tre studierna fick deltagarna även folsyra (5 mg per vecka) i tillägg till övrig behandling.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Jämfört med frågeställningarna saknas information om effekter av metotrexat jämfört med TNF-alfahämmare på livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt kostnadseffektiviteten av metotrexat vid svår psoriasis då inga studier av tillräcklig kvalitet och överförbarhet identifierats i litteraturgenomgången. Den totala behandlingskostnaden per år skattas till, 11 000 kronor för metotrexat oralt och 17 000 kronor för metotrexat som injektion. I jämförelse, så ligger den totala behandlingskostnaden för TNF-alfahämmare mellan 58 000 kronor och 147 000 kronor per år, baserat på officiellt redovisade nettopriser. Det pågår förhandlingar mellan landstingen och företagen som beräknas vara klara i november 2018. De beräknade årskostnaderna är inte satta i relation till behandlingarnas effekt. Det går därför inte att säga något om behandlingarnas kostnadseffektivitet utifrån de skattade behandlingskostnaderna. För mer information se bilaga Hälsoekonomiskt underlag.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur.

Resultat från litteratursökning som genomfördes i oktober 2016 och april 2018.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	17 764
Abstrakts som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1817
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	4

Tabellering av inkluderade studier

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Ho et al 2009 [1] China RCT	Population Patients (≥18 years of age) with a his- tory of chronic plaque psoriasis (≥12 months) with BSA involve- ment ≥20% <i>Baseline charac- teristics</i> Female/Male, % I: 10.0%/90.0% C: 10.0%/90.0% Ethnicity No information Bodyweight No information	Intervention Methotrexate, ini- tial dose 2.5- 5 mg. If tolerated the dose in- creased to 10 mg/week af- ter 1 week. The dose was in- creased with 2.5 mg/week un- til a good clinical response was seen or to a max- imum of 30 mg/week. In addition patients were given 5 mg folic acid daily	Comparison Placebo Randomised pa- tients n=20 Drop-out rate, n (%) 3/20=15% Included in anal- ysis n=17	Analysis model Outcomes ana- lysed for those who completed the study Results 6 months <i>PASI ≥50, achieved by % of patients</i> I: 79% C: 24% <i>PASI ≥75, achieved by % of patients</i> I: 63% C: 18%	Adverse Events AEs, % of patients I: 65% C: 30% Nausea, vomiting, and increased liver enzyme lev- els were common in the methotrex- ate group. The placebo group reported infec- tions and in- creased liver en- zymes	Risk of bias Acceptable Comment Metotrexate arm was unblinded Blinding not described for pla- cebo arm Method of randomisation not clearly described

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Study period No information Follow-up 6 months study period	Randomised patients n=20 Drop-out rate, n (%) 1/20=5% Included in analysis n=19		<i>PDI, change from baseline (mean±SD)</i> I: 18.3±31.6 C: 10.3±31.2 I vs C:ns		
Saurat et al 2008 [2] Multicentre study carried out at 28 sites in Europe and Canada Study name CHAMPION RCT	Population Patients (≥18 years of age), with moderate to severe psoriasis, with PASI score≥10, BSA involvement ≥10%, diagnosed with plaque psoriasis (≥1 year), which was stable (≥2 months). All patients had to be naïve to TNF-antagonist therapy and methotrexate <i>Baseline characteristics</i> Female/Male, % I: 33.6%/66.4% C1: 35.2%/64.8% C2: 35.2%/64.8%	Intervention Methotrexate (orally, once a week). Titrated from 7.5 mg/week, increased to 10 mg week 2, and 15 mg week 4. If PASI ≥50 was reached by or after week 8 the dosage was maintained. Week 8, patients who did not achieve PASI ≥50 had their dosage increased to 20 mg/week. By week 12, only patients who did not achieve PASI ≥50 and had	Comparison C1: adalimumab 80 mg initial dose, 40 mg every two weeks. Subcutaneous injection of adalimumab, oral placebo to match other treatments C2: placebo, administered to match active treatments Background treatment with 5 mg of oral folate weekly for both groups <i>Randomised patients</i>	Method of analysis ITT for efficacy outcomes <i>Missing data</i> NRI for efficacy analysis LOCF for mean PASI improvement Results Week 12 <i>PASI ≥50</i> I: 54.5% C1: 90.7% C2: 26.4% I vs C1: p<0.001 <i>PASI ≥75</i> I: 24.5% C1: 76.9% C2: 15.1%	Adverse events AEs during placebo-controlled phase and follow-up period <i>Total adverse events, n (%)</i> I: 90/110 (81.8%) C1: 79/107 (73.8%) C2: 42/53 (79.2%) <i>Serious AEs, n (%)</i> I: 1/110 (0.9%) C1: 2/107 (1.9%) C2: 1/53 (1.9%) <i>Serious infections</i> None reported Adverse events leading to discontinuation, n (%)	Risk of bias Acceptable Comment Study funded by Abbot Laboratories, who also participated in designing, data collection/management/analysis and preparation of the manuscript. Several of the authors were affiliated with Abbott (employed/consultants) as well as other pharmaceutical companies.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Ethnicity, Caucasian, % I: 95.5% C1: 95.4% C2: 95.4% Bodyweight (kg), mean±SD I: 83.1±17.5 C1: 81.7±20.0 C2: 81.7±20.0 Study period Not reported Follow-up Placebo-controlled phase (16 weeks), 70 days follow-up period	PASI<50 at week 8 had dosage increased to 25 mg Subcutaneous injections with placebo to match control Background treatment with 5 mg of oral folate weekly Randomised patients n=110 Drop-out rate 6/110 (5.5%)	C1: n=108 C2: n=53 Drop-out rate C1: 4/108 (3.7%) C2: 5/53 (9.4%)	I vs C1: p<0.001 <i>PASI</i> ≥90 I: 9.1% C1: 48.1% C2: 7.5% I vs C1: p<0.001 <i>PASI</i> 100 I: 0.9% C1: 11.1% C2: 0.0% I vs C1: p=0.04 Results Week 16 <i>PASI</i> ≥50 I: 61.8% C1: 88.0% C2: 30.2% I vs C: p<0.001 <i>PASI</i> ≥75 – primary endpoint I: 35.5% C1: 79.6% C2: 18.9% I vs C1: p<0.001 <i>PASI</i> ≥90 I: 13.6% C1: 51.9% C2: 11.3% I vs C1: p<0.001 <i>PASI</i> 100	I: 6/110 (5.5%) C1: 1/107 (0.9%) C2: 1/53 (1.9%) Adverse events, ≥5% of patients in any treatment group) Infections (non-serious), n (%) I: 46/110 (41.8%) C1: 51/107 (47.7%) C2: 23/53 (43.4%) Nasopharyngitis, n (%) I: 46/110 (41.8%) C1: 30/107 (28.0%) C2: 11/53 (20.8%) Headache, n (%) I: 12/110 (10.9%) C1: 14/107 (13.1%) C2: 5/53 (9.4%) Pruritus, n (%) I: 2/110 (1.8%) C1: 4/107 (3.7%) C2: 6/53 (11.3%) Rhinitis, n (%) I: 4/110 (3.6%) C1: 3/107 (2.8%) C2: 4/53 (7.5%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
				I: 7.3% C1: 16.7% C2: 1.9% I vs C2: p=0.04	Nausea, n (%) I: 8/110 (7.3%) C1: 4/107 (3.7%) C2: 4/53 (7.5%) Rhinorrhea, n (%) I: 0/110 (0) C1: 3/107 (2.8%) C2: 3/53 (5.7%) Viral infection, n (%) I: 6/110 (5.5%) C1: 0/107 (0%) C2: 1/53 (1.9%) Arthralgia, n (%) I: 5/110 (4.5%) C1: 6/107 (5.6%) C2: 1/53 (1.9%)	
Warren et al 2017 [3] Multicenter study per- formed at 16 sites in Ger- many, France, the Nether- lands, and the UK RCT	Population Patients (≥18 years of age) with a history of chronic plaque psoriasis (≥6 months) cur- rently moderate to severe dis- ease based on the definition by *Finlay <i>Baseline charac- teristics</i> Female/Male, %	Intervention Methotrexate as self-administered subcutaneous in- jections, initial dose 17.5 mg/ week. Dose es- calation to 22.5 mg/week al- lowed after 8 weeks if pa- tients had not achieved PASI 50. Treat- ment was com- bined with folic	Comparison Self-adminis- tered subcuta- neous injections of placebo once a week. Treatment was combined with folic acid, 5 mg/week, 24 hours after each injection Randomised pa- tients n=29	Analysis model Modified ITT (analysis of all patients who had received at least one injection of study drug) Missing data: NRI Results 16 weeks	Adverse Events AE data given here for the pla- cebo-controlled phase (16 weeks) for the control (placebo group, n=29) and for the whole follow-up period (week 0- 52) for the inter- vention group (n=91) Any AE, n (%) I: 86/91 (95%)	Risk of bias Acceptable Comment Study founded by Medac Germany. Medac also supplied study medication. Study design by consultant ex- perts in psoriasis in conjunction with SCIderm GmbH, Germany, which served as clinical research organisation for study manage- ment, data collection, and statis- tical analysis.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	I: 29%/71% C: 14%/86% Ethnicity White % I: 98% C: 100% Bodyweight, Mean kg (SD) I: 92.4 (18.6) C: 95.9 (20.9) BMI, kg/m² (SD) I: 30.1 (6.3) C: 30.1 (6.1) Age, Mean (SD) I: 45.9 (12.9) C: 44.4 (10.8) Study period Feb 22, 2013 – May 13, 2015 Follow-up 16 weeks placebo controlled period, followed by 52 weeks OLE, where both groups received active treatment	acid, 5 mg/week, 24 hours after each injection Randomised patients n=91 Drop-out rate, n (%) 14/91=15.4%	Drop-out rate, n (%) 7/29=24.1%	PASI 50, achieved by % of patients I: 60/91 (66%) C: 9/29 (31%) PASI 75, I: 37/91 (41%) C: 3/29 (10%) PASI 90, I: 16/91 (18%) C: 0/29 (0%) PASI 100, I: 4/91 (4%) C: 0/29 (0%) DLQI, absolute change, mean (SD) I: -9.4 (6.58) C: -2.6 (5.83)	C: 27/29 (93%) Any drug-related (as per judgement of investigator) AE, n (%) I: 66/91 (73%) C: 14/29 (48%) Serious AEs, n (%) I: 3/91 (3%) C: 4/29 (14%) Serious infections None reported Adverse events, (≥5% of patients in any treatment group) Any infection, n (%) I: 58/91 (64%) C: 13/29 (45%) White blood cell count decrease, n (%) I: 5/91 (5%) C: 1/29 (3%) Hepatic enzyme increased, n (%) I: 21/91 (23%) C: 2/29 (7%)	* Reference: Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. <i>Br J Dermatol</i> 2005; 152: 861–67

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
					Gastrointestinal disorders, n (%) I: 30/91 (33%) C: 3/29 (10%) Nausea or vomiting, n (%) I: 20/91 (22%) C: 1/29 (3%) Diarrhoea, n (%) I: 6/91 (7%) C: 1/29 (3%)	
Papp et al 2017 [4] Multicenter study carried out at 38 clinics in 13 countries. RCT	Population Patients (≥4 and <18 years of age) with a bodyweight of at least 13 kg, with severe plaque psoriasis (PGA≥4, BSA≥20%, PASI ≥20, CDLQI≥10) for at least 6 months (stable for ≥2 months), and who had not responded to topical therapy or (if <12 years of age) heliotherapy or phototherapy. Randomisation was stratified by	Intervention Adalimumab (I1) 0.8 mg/kg (up to 40 mg total dose), or (I2), 0.4 mg/kg (up to 20 mg total dose) subcutaneously at week 0, and then every other week, starting at week 1. Folic acid supplementation was provided as recommended in guidelines. <i>Randomised patients</i> I1: n =38 I2: n =39	Comparison Metotrexat (orally) titrated from 0.1 mg/kg (7.5 mg/week at base line, week 0), increased to 0.4 mg/kg (up to 25 mg/week total dose), once weekly. Folic acid supplementation was provided as recommended in guidelines. <i>Randomised patients</i> C: n=37 <i>Drop-out rate</i>	Method of analysis ITT for efficacy outcomes <i>Missing data</i> NRI for categorical variables; LOCF for continuous variables. Results (week 16) <i>PASI 75</i> I1: 22/38 (57.9%) I2: 17/39 (43.6%) C: 12/37 (32.4%) I1 vs C, p=0.02679 <i>PASI 90</i> I1: 11/38 (29%) I2: 12/39 (31%)	Adverse events AEs during study periods 1 and 2 (16+26 weeks) <i>Total adverse events, n (%)</i> I1: 26/38 (68%) I2: 30/39 (77%) C: 28/37 (76%) <i>Severe AEs, n (%)</i> I1: 1/38 (3%) I2: 5/39 (13%) C: 2/37 (5%) <i>Serious AEs, n (%)</i> I1: 0/38 (0%) I2: 3/39 (8%) C: 0/37 (0%) <i>Serious infections, n (%)</i>	Risk of bias Acceptable Comment Funded by AbbVie. Investigators gathered the data, the funder did the analysis, and the authors and the funder interpreted the data. AbbVie contributed to the study design and was involved in the collection, analysis, and interpretation of the data and in the writing, review, and approval of the publication

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	history of etanercept treatment. Baseline characteristics Female/Male, % I1: 55%/45% I2: 46%/54% C: 70%/30% Ethnicity, White, % I1: 35/38 (92%) I2: 34/39 (87%) C: 34/37 (92%) Bodyweight (kg), mean (SD) I1: 50.8 (19.90) I2: 50.2 (22.5) C: 53.1 (18.7) Age (years), mean (SD) I1: 13.0 (3.3) I2: 12.6 (4.4) C: 13.4 (3.5) Previous etanercept treatment I1: 4/38 (11%) I2: 4/39 (10%) C: 3/37 (8%) Study period Dec 14, 2010 – Feb 5, 2015 Follow-up	Drop-out rate I1: 1/38 (2.6%) I2: 3/39 (7.7%)	C: 5/37 (13.5%)	C: 8/37 (22%) I1 vs C, p=0.466 <i>PASI 100</i> I1: 7/38 (18%) I2: 4/39 (10%) C: 1/37 (3%) I1 vs C, p=0.056 <i>CDLQI, change from baseline, mean (SD)</i> I1: -6.6 (6.2) (n=38) I2: -4.9 (6.2) (n=38) C: -5.0 (7.1) (n=36) I1 vs C, p=0.304	I1: 0/38 (0%) I2: 1/39 (3%) C: 0/37 (0%) Adverse events, (≥5% of patients in any treatment group) Infections (non-serious), n (%) I1: 17/38 (45%) I2: 22/39 (56%) C: 21/37 (57%) Allergic reaction, n (%) I1: 0/38 (0%) I2: 1/39 (3%) C: 2/37 (5%) Injection site reaction, n (%) I1: 4/38 (11%) I2: 3/39 (8%) C: 3/37 (8%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	The study included four periods: (1) Placebo-controlled phase (16 weeks); (2) up to 36-week withdrawal; (3) 16-week re-treatment; and (4) 52-week long-term follow-up.					

AE – adverse event; BSA – body surface area; ITT – intention-to-treat; LOCF – last observation carried forward; mITT – modified intention-to-treat; NRI – non-responder imputation; PASI – psoriasis area and severity index; PDI – psoriasis disability index (Health Related Quality of Life outcome); PGA – physician's global assessment; SD – standard deviation

Övergripande summering av effekt

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka för systemisk behandling med metotrexat jämfört med TNF-alfahämmare.

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI 50–100 efter 12–16 veckor	n=332 (2 RCT-studier, #2 och 4)	Behandling med Adalimumab har bättre effekt än metotrexat på psoriasis	Otillräckligt vetenskap- ligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (-1) Precision (-1) Få deltagare (-1)	Företagssponsrade studier med få deltagare. Underlaget räcker inte för att dra slutsatser om skill- nader i effekt mellan behandling- arna
Livskvalitet, CDLQI, 16 veckor	n=112 (1 RCT-studie, #4)	Ingen påvisbar skillnad mellan grupperna	Otillräckligt vetenskap- ligt underlag ⊕○○○	En studie med få deltagare	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser om skillnader i effekt mellan behandlingarna

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka för systemisk behandling med metotrexat jämfört med placebo

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI 50–100 efter 3–6 månader	n=319 (3 RCT-studier, #1,2 och 3)	Behandling med metotrexat har bättre effekt än placebo på psoriasis	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Precision (-1)	7 av 12 separata effektmått (PASI 50–100) från 3 mindre studier visar att behandling med metotrexat har bättre effekt än placebo. För övriga effektmått är resultaten inkonklusiva
Livskvalitet (PDI och DLQI) efter 3–6 månader	n=156 (2 RCT-studier, #1 och 3)	Behandling med metotrexat har bättre effekt än placebo på livskvalitet	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (-2) Precision (-1)	Studier med kvalitetsbrister och få deltagare

Summering av enskilda resultat

Summering av effekt och evidensstyrka systemisk behandling med metotrexat jämfört med TNF-alfahämmare (adalimumab, 80 mg följt av 40 mg varannan vecka).

Effektmått	Antal deltagare (antal studier samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50 efter 12 veckor	n=218 (1 RCT-studie #2)	54,5 % i adalimumabgruppen uppnådde PASI ≥50	36,2 procentenheter färre i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥50	RR 0,60 (95 % KI, 0,50 till 0,72)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥75 efter 12 veckor	n=218 (1 RCT-studie #2)	24,5 % i adalimumabgruppen uppnådde PASI ≥75	52,4 procentenheter färre i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥75	RR 0,32 (95 % KI, 0,23 till 0,45)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥90 efter 12 veckor	n=218 (1 RCT-studie #2)	9,1 % i adalimumabgruppen uppnådde PASI ≥90	39,0 procentenheter färre i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥90	RR 0,32 (95 % KI, 0,23 till 0,45)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare

Effektmått	Antal deltagare (antal studier samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI 100 efter 12 veckor	n=218 (1 RCT-studie #2)	0,9 % i adalimumabgruppen uppnådde PASI 100	10,2 procentenheter färre i metotrexatgruppen uppnådde PASI 100	RR 0,08 (95 % KI, 0,01 till 0,62)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥50 efter 16 veckor	n=218 (1 RCT-studie #2)	88,0 % i adalimumabgruppen uppnådde PASI ≥50	26,2 procentenheter färre i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥50	RR 0,70 (95 % KI, 0,60 till 0,83)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥75 efter 16 veckor	n=218 (1 RCT-studie #2)	79,6 % i adalimumabgruppen uppnådde PASI ≥75	44,1 procentenheter färre i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥75	RR 0,45 (95 % KI, 0,34 till 0,58)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥90 efter 16 veckor	n=218 (1 RCT-studie #2)	51,9 % i adalimumabgruppen uppnådde PASI ≥90	38,3 procentenheter färre i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥90	RR 0,26 (95 % KI, 0,16 till 0,43)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Psoriasis: PASI 100 efter 16 veckor	n=218 (1 RCT-studie #2)	16,7 % i adalimumabgruppen uppnådde PASI 100	9,4 procentenheter färre i metotrexatgruppen uppnådde PASI 100	RR 0,44 (95 % KI, 0,20 till 0,96)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare

Summering av effekt och evidensstyrka systemisk behandling med metotrexat jämfört med TNF-alfahämmare (0,8 mg/kg adalimumab i subkutan injektion (med en maximal dos på 40 mg) jämfört med metotrexat).

Effektmått	Antal deltagare (antal studier samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥75 efter 16 veckor	n=75 (1 RCT-studie #4)	57,9 % i adalimumabgruppen uppnådde PASI ≥75	25,5 procentenheter färre i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥75	RR 0,79 (95 % KI, 1,04 till 3,06)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare

Effektmått	Antal deltagare (antal studier samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥90 efter 16 veckor	n=75 (1 RCT-studie #4)	29,0 % i adalimumabgruppen uppnådde PASI ≥90	7 procentenheter färre i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥90	RR 1,34 (95 % KI, 0,61 till 2,95)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Psoriasis: PASI 100 efter 12 veckor	n=75 (1 RCT-studie #4)	18,0 % i adalimumabgruppen uppnådde PASI 100	15,0 procentenheter färre i metotrexatgruppen uppnådde PASI 100	RR 6,82 (95 % KI, 0,88 till 52,72)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Livskvalitet på CDLQI-skalan. Förbättring på 16 veckor	n=74 (1 RCT-studie #4)	Den genomsnittliga förändringen på CDLQI-skalan i adalimumabgruppen var -6,6	Skillnaden i förändring mellan metotrexat- och adalimumabgruppen var -1,60 (95 % KI, -4,64 till 1,44)	Standardiserad medelvärdeskillnad (SMD) -0,24 (95 % KI, -0,70 till 0,22) – till förmån för adalimumab	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare

Summering av effekt och evidensstyrka systemisk behandling med metotrexat jämfört med TNF-alfahämmare (0,4 mg/kg adalimumab i subkutan injektion (med en maximal dos på 20 mg) jämfört med metotrexat).

Effektmått	Antal deltagare (antal studier samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥75 efter 16 veckor	n=76 (1 RCT-studie #4)	43,6 % i adalimumabgruppen uppnådde PASI ≥75	11,2 procentenheter färre i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥75	RR 1,34 (95 % KI, 0,75 till 2,42)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥90 efter 16 veckor	n=76 (1 RCT-studie #4)	31,0 % i adalimumabgruppen uppnådde PASI ≥90	9 procentenheter färre i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥90	RR 1,42 (95 % KI, 0,66 till 3,08)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare

Effektmått	Antal deltagare (antal studier samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI 100 efter 12 veckor	n=76 (1 RCT-studie #4)	10,0 % i adalimumabgruppen uppnådde PASI 100	7 procentenheter färre i metotrexatgruppen uppnådde PASI 100	RR 3,79 (95 % KI, 0,44 till 32,40)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Livskvalitet på CDLQI-skalan. Förbättring på 16 veckor	n=74 (1 RCT-studie #4)	Den genomsnittliga förändringen på CDLQI-skalan i adalimumabgruppen var -4,9	Skillnaden i förändring mellan metotrexat- och adalimumabgruppen var 0,10 (95 % KI, -2,94 till 3,14)	Standardiserad medelvärdeskillnad (SMD) 0,01 (95 % KI, -0,44 till 0,47) – till förmån för adalimumab	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare

Summering av effekt och evidensstyrka systemisk behandling med metotrexat jämfört med placebo.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier samt referens #)	Effekt kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50 efter 12 veckor	n=163 (1 RCT-studie, #2)	26,4 % i placebogruppen uppnådde PASI ≥50	28,1 procentenheter fler i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥50	RR 2,06 (95 % KI, 1,28 till 3,34)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥75 efter 12 veckor	n=163 (1 RCT-studie, #2)	15,1 % i placebogruppen uppnådde PASI ≥75	9,4 procentenheter fler i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥75	RR 1,63 (95 % KI, 0,79 till 3,33)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥90 efter 12 veckor	n=163 (1 RCT-studie, #2)	7,5 % i placebogruppen uppnådde PASI ≥90	1,6 procentenheter fler i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥90	RR 1,20 (95 % KI, 0,40 till 3,66)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Psoriasis: PASI 100 efter 12 veckor	n=163 (1 RCT-studie, #2)	0,0 % i placebogruppen uppnådde PASI 100	0,9 procentenheter fler i metotrexatgruppen uppnådde PASI 100	RR: 0,96 (95 % KI, 0,03 till 28,27)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare

Effektmått	Antal deltagare (antal studier samt referens #)	Effekt kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥ 50 efter 16 veckor	n=163 (1 RCT-studie, #2)	30,2 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥ 50	31,6 procentenheter fler i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥ 50	RR 2,05 (95 % KI, 1,32 till 3,16)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥ 75 efter 16 veckor	n=163 (1 RCT-studie, #2)	18,9 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥ 75	16,6 procentenheter fler i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥ 75	RR 1,88 (95 % KI, 1,02 till 3,46)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥ 90 efter 16 veckor	n=163 (1 RCT-studie, #2)	11,3 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥ 90	2,3 procentenheter fler i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥ 90	RR 1,20 (95 % KI, 0,49 till 2,93)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Psoriasis: PASI 100 efter 16 veckor	n=163 (1 RCT-studie, #2)	1,9 % i placebo-gruppen uppnådde PASI 100	5,4 procentenheter fler i metotrexatgruppen uppnådde PASI 100	RR: 3,84 (95 % KI, 0,50 till 29,72)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En företags-sponsrad studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥ 50 efter 6 månader	n=36 (1 RCT-studie, #1)	24 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥ 50	55 procentenheter fler i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥ 50	RR: 3,80 (95 % KI, 1,59 till 9,08)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister och få deltagare
Psoriasis: PASI ≥ 75 efter 6 månader	n=36 (1 RCT-studie, #1)	18 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥ 75	45 procentenheter fler i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥ 75	RR 3,58 (95 % KI, 1,21 till 10,57)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister och få deltagare
Livskvalitet: Förbättring på Psoriasis Disability Index (PDI) efter 6 månader	n=36 (1 RCT-studie, #1)	Den genomsnittliga förändringen på PDI-skalan i placebo-gruppen var 10,3 (95 % KI, -4,53 till 25,13)	Skillnaden i förändring mellan metotrexat- och placebo-gruppen var -8,0 (95 % KI, -22,51 till 6,51)	Standardiserad medelvärdeskillnad (SMD) - 0,35 (95 % KI, -1,01 till 0,31) - till förmån för metotrexat	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister och få deltagare

Summering av effekt och evidensstyrka systemisk behandling med metotrexat som subkutan injektion jämfört med placebo.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier samt referens #)	Effekt kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI 50 efter 16 veckor	n=120 (1 RCT-studie, #3)	31,0 % i placebo-gruppen uppnådde PASI≥50	34,9 procenten-heterfler i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥50	RR 2,12 (1,21 till 3,73)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	1 studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI 75 efter 16 veckor	n=120 (1 RCT-studie, #3)	10,3 % placebo-gruppen uppnådde PASI≥75	30,4 procenten-heterfler i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥75	RR 3,93 (1,31 till 11,81)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	1 studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI 90 efter 16 veckor	n=120 (1 RCT-studie, #3)	0 % placebo-gruppen uppnådde PASI≥90	17,6 procenten-heterfler i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥90	RR 10,76 (0,67 till 174,00)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	1 studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI 100 efter 16 veckor	n=120 (1 RCT-studie, #3)	0 % placebo-gruppen uppnådde PASI 100	4,4 procenten-heterfler i metotrexatgruppen uppnådde PASI 100	RR 3,03 (0,16 till 58,05)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	1 studie	En studie med få deltagare
Livskvalitet: Förbättring på Psoriasis Disability Index (PDI) efter 16 veckor	n=120 (1 RCT-studie, #3)	Den genomsnittliga förändringen på DLQI-skalan i placebo-gruppen var -2,6	Skillnaden i förändring mellan metotrexat- och placebo-gruppen var -6,80 (95 % KI, -9,32 till -4,28)	Standardiserad medelvärdesskillnad (SMD) -1,05 (95 % KI, -1,49 till -0,61) – till förmån för metotrexat	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	1 studie	En studie med få deltagare

Litteratursökning

Medline via OvidSP 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	35469
2.	(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	45081
3.	1 OR 2	47960
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	exp Dermatologic Agents/or antipruritics/ or astringents/ or emollients/ or keratolytic agents/ or exp Hydroxy Acids/ or Urea/or Salicylic Acid/	1010814
5.	(topical or antipsoriatic* or emollient* or moisturizer*).ti,kw or (dermatologic agent* or keratolytic or salicylic acid* or urea).ti,ab,kw.	108548
6.	4 OR 5	1059213
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU HTA report		
7.	exp Steroids/	792803
8.	steroid*.ti,kw.	71472
9.	7 OR 8	815300
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
10.	coal tar/ or anthralin/ or budesonide/or calcitriol/ or tacrolimus/ or pimecrolimus/ or exp adrenal cortex hormones/ or exp hydrocortisone/ or fludrocortisone/ or beclomethasone/ or betamethasone/ or betamethasone valerate/ or desoximetasone/ or diflucortolone/ or exp fluocinolone acetonide/ or fluocinonide/ or fluocortolone/ or diflucortolone/ or flurandrenolone/ or halcinonide/ or triamcinolone/ or triamcinolone acetonide/ or clobetasol/or Vitamin D/	396736
11.	(coal tar or carbo dome or alphosyl or clinitar or exorex or psorigel or balneum or polytar or tarcortin or cocois or (t adj gel) or clinitar or ionil or meted or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or budesonide or vitamin d or (vitamin adj2 analog*) or (vitamin adj2 derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or daivobet or daivonex or mometasone or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or paricalcitol or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or topical retinoid* or topical macrolactam* or topical immunosuppressant* or adrenal cortex hormones or corticoid* or corticosteroid* or cortico steroid* or hydrocortison*or cortisol or epicortisol or cortril or fludrocortisone or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or locoid or alclometasone dipropionate or modrasone or beclometasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or clobetasol* or clobetasone butyrate or dermovate or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or fluticasone propionate or cutivate or halcinonide or halciderm or mometasone furoate or elocon or triamcinolone or adacortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadacortyl or tri-adacortyl or cignolin or liquor carbonis detergens).ti,ab,kw.	179657
12.	9 OR 10 OR 11	491757
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
13.	exp phototherapy/ or color therapy/ or heliotherapy/ or intense pulsed light therapy/ or Laser Therapy/ or exp low-level light therapy/ or photochemotherapy/ or hemato-porphyrin photoradiation/ or ultraviolet therapy/ or exp puva therapy/ or photophoresis/ or Lasers, Excimer/ or optical imaging/ or exp narrow band imaging/ or tomography, optical/ or transillumination/ or photosensitizing agents/ or sunscreensing agents/	97412
14.	radiation therap*.ti,kw or (phototherap*or heliotherap* or light therap* or photochemotherap* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheres* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	466487
15.	13 OR 14	506396
Intervention: Synthetic systemic therapies		
16.	methotrexate/ or exp cyclosporine/ or acitretin/	63549
17.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin).ti,ab,kw.	86227

18.	16 OR 17	103419
Intervention: Biological systemic therapies		
19.	exp Biological Therapy/ or exp Biological Products/	1029944
20.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw	4476
21.	19 OR 20	1032412
Intervention: Biological systemic therapies		
22.	exp Biological Therapy/ae, mt or exp Biological Products/pd, tu, th or Tumor Necrosis Factor-alpha/ or fumarates/ or dimethyl fumarate/ or phosphodiesterase inhibitors/ or phosphodiesterase 4 inhibitors/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/ or Ustekinumab/ or Adalimumab/ or infliximab/ or Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or Etanercept/ or exp interleukin-12/ or interleukin-17/ or exp interleukin-23/	719639
23.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw or (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or phosphodiesterase type 4 inhibitors or PDE 4 inhibitor* or apremilast or secukinumab or monoclonal antibodies or infliximab or MAb cA2 or monoclonal antibody cA2 or remicade or non-steroidal anti-Inflammatory agent* or etanercept or enbrel* or CNTO-1275 OR CNTO 1275 or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or D2E7 antibody or humira or secukinumab or cosentyx or AIN 457 or AIN-457 or interleukin-12 or interleukin-17 or interleukin-23 or il-12 or il-17 or il-23 or tumor necrosis factor-alpha or tnfa or tnfa).ti,ab,kw.	316630
24.	22 OR 23	860370
Combined sets		
25.	3 AND 6 not updated not included in the final SBU searches	9157
26.	3 AND 9 not updated not included in the final SBU searches	3294
27.	3 AND 12 not updated not included in the final SBU searches	5472
28.	3 AND 15 not updated not included in the final SBU searches	4857
29.	3 AND 18	4656
30.	3 AND 21	2476
31.	3 AND 24	9937
Study types		
32.	(exp clinical trial/ or controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp Controlled Clinical Trials as Topic) or randomi#ed.ti,ab,kw. or placebo.ab,kw. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial*.ti,ab,kw. or groups.ab	4534380
Limits:		
33.	danish or english or norwegian or swedish	
34.	(Animals/ not (Humans/ and Animals/) or (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or canine or canines or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,kw.)	5599093
Studies:		
35.	(25 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	1700
36.	(26 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	784
37.	(27 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	3137
38.	(28 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	2190
39.	(29 AND 32 AND 33) NOT 34	3316
40.	(30 AND 32 AND 33) NOT 34	1248
41.	(31 AND 32 AND 33) NOT 34	5706
42.	39 OR 40 OR 41	8222

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab.ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)
 * or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)
 .mp=text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
43.	[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]	2298
44.	(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5459
45.	1 OR 2	5459
Intervention: Topical therapies –original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches		
46.	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or (topical or antisporiat* or emollient* or moisturizer*):kw or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*)):ti,ab,kw	14956
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
47.	[mh "coal tar"] or [mh anthralin] or [mh budesonide] or [mh calcitriol] or [mh tacrolimus] or [mh pimecrolimus] or [mh "adrenal cortex hormones"] or [mh hydrocortisone] or [mh fludrocortisone] or [mh beclomethasone] or [mh betamethasone] or [mh desoximetasone] or [mh diflucortolone] or [mh "fluocinolone acetonide"] or [mh fluocinonide] or [mh fluocortolone] or [mh diflucortolone] or [mh flurandrenolone] or [mh halcinonide] or [mh triamcinolone] or [mh "triamcinolone acetonide"]	16607
48.	"coal tar" or "carbo dome" or alphosyl or clinitar or exorex or gelcosal or gelcotar or pragmatar or psorigel or balneum or polytar or polytar or psoriderm or tarcortin or co-cois or (t next gel) or capasal or ceanel or clinitar or ionil or meted or pentrax or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or emollient* or budesonide or (vitamin next analog*) or (vitamin next derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or dovonex or dovobet or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or (topical next retinoid*) or (topical next macrolactam*) or (topical next immunosuppressant*) or "adrenal cortex hormones" or corticosteroid* or (cortico next steroid*) or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or corrfair or cortril or fludrocortisone or cobadex or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or "hydrocortisone butyrate" or locoid or "alclometasone dipropionate" or modrasone or beclomethasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or bettamousse or "clobetasol propionate" or dermovate or "clobetasone butyrate" or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or stiedex or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or "fluticasone propionate" or cutivate or halcinonide or halciderm or "mometasone furoate" or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or "tri-adcortyl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34587
49.	4 OR 5 OR 6	36597
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
50.	[mh phototherapy] or [mh photochemotherapy] or [mh "ultraviolet rays"] or [mh "ultraviolet therapy"] or [mh "puva therapy"] or [mh "laser therapy"] or [mh "lasers, excimer"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreenor]	6638
51.	(phototherap* or photochemotherap* or ultraviolet* or (ultra next violet*) or actinotherapies or UV or UVB or UVA or PUVA* or "narrow band" or psoralen* or laser or lasers or heliotherap* or sunbed* or (sun next bed*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18627
52.	8 OR 9	18712
Intervention: Synthetic systemic therapies		
53.	[mh methotrexate] or [mh cyclosporine] or [mh acitretin]	5417
54.	methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isotretin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14940

55.	11 OR 12	14940
Intervention: Biological systemic therapies		
56.	[mh "biological therapy"] or [mh "biological products"] or [mh "tumor necrosis factor-alpha"] or [mh fumarates] or [mh "dimethyl fumarate"] or [mh "phosphodiesterase 4 inhibitors"] or [mh "antibodies, monoclonal"] or [mh infliximab] or [mh "anti-inflammatory agents, non-steroidal"] or [mh etanercept] or [mh ustekinumab] or [mh adalimumab]	49389
57.	("biological therapy" or "biological therapies" or biotherap* or biologics or fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or "phosphodiesterase type 4 inhibitors" or "PDE 4 inhibitors" or apremilast or "monoclonal antibodies" or infliximab or "MAb cA2" or "monoclonal antibody cA2" or remicade or "non-steroidal anti-inflammatory agents" or etanercept or enbrel* or "CNTO-1275" OR "CNTO 1275" or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or "D2E7 antibody" or humira or secukinumab or cosentyx or "AIN 457" or "AIN-457" or "interleukin-12" or "interleukin-17" or "interleukin-23" or "il-12" or "il-17" or "il-23" or "tumor necrosis factor-alpha" or tnfalpa or "tnf-alpha");:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18584
58.	14 OR 15	62565
Combined sets		
59.	3 AND 7 =1424 – not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/21 DARE/18 Central/1365 CRM/ HTA/5 EED/15
60.	3 AND 10 = 784 - not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/6 DARE/14 Central/741 CRM/2 HTA/10 EED/11
61.	3 AND 13 =798	CDSR/21 DARE/20 Central/731 CRM/0 HTA/14 EED/12
62.	3 AND 16 = 1960	CDSR/12 DARE/42 Central/1799 CRM/2 HTA/64 EED/41

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[ti] = Title

[ab] = Abstract

[kw] = Key Words

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
63.	'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	77,840
64.	(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	64,412
65.	1 OR 2	81,869
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
66.	'emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de	215,537
67.	(topical or antipsoria* OR emollient* OR moisturizer*):ti OR ((dermatologic NEXT/1 agent*) OR keratolytic OR salicylic acid* OR urea):ab,ti	235,670
68.	4 OR 5	417,632
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
69.	'coal tar'/exp OR 'dithranol'/exp OR 'tazarotene'/exp OR 'vitamin d derivative'/exp OR 'calcipotriol'/exp OR 'calcitriol'/exp OR 'tacalcitol'/exp OR 'budesonide'/exp OR 'pimecrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'clobetasol'/exp OR 'betamethasone'/exp OR 'beclometasone'/exp OR 'dithranol plus salicylic acid'/exp OR 'bergapten'/exp OR 'psoradexan'/exp OR 'psorin'/exp OR 'hydrocortisone butyrate'/exp OR 'hydrocortisone plus urea'/exp OR 'alclometasone dipropionate'/exp OR 'betamethasone valerate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'clobetasone butyrate'/exp OR 'desoximetasone'/exp OR 'diflucortolone'/exp OR 'fluocinonide'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'fluocinolone'/exp OR 'halcinonide'/exp OR 'mometasone furoate'/exp OR 'fluocortolone'/exp OR 'fluocinolone acetate'/exp OR 'fludroxycortide'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone acetate'/exp	888,988
70.	('coal tar' OR 'carbo dome' OR alphosyl OR clinitar OR exorex OR cocois OR 't gel' OR capasal OR ceanel OR ionil OR meted OR pentrax OR gelcosal OR gelcotar OR pragmatar OR psoriderm OR psorigel OR balneum OR polytar OR tarcortin OR dithranol OR dithrocream OR anthralin OR micanol OR psorin OR 'vitamin d analogue' OR 'vitamin d derivative' OR betesil OR clarelux OR etrivex OR xamiol or pinetarsol OR sebco OR emollient* OR calcipotriol OR calcipotriene OR dovonex OR dovobet OR daivobet or daivonex OR tacalcitol OR curatoderm OR tazarotene OR zorac OR silkis OR paricalcitol OR maxacalcitol OR budesonide OR tacrolimus OR protopic OR pimecrolimus OR elidel OR (topical NEXT/1 retinoid*) OR (topical NEXT/1 macrolactam*) OR (topical NEXT/1 immunosuppressant*) OR corticosteroid* OR corticoid* OR (cortico NEXT/1 steroid*) OR hydrocortison* OR cobadex OR dioderm OR efcortelan OR hydrocortisyl OR mildison OR alphaderm OR calmurid OR locoid or modrasone or (beclomethasone NEXT/1 dipropionate) OR 'alclometasone dipropionate' OR propaderm OR betamethasone OR 'betamethasone esters' OR betacap OR betnovate OR diprosone OR diprosalic OR bettamousse OR 'clobetasol propionate' OR dermovate OR clobetasol OR 'clobetasone butyrate' OR eumovate OR trimovate OR desoxymethasone OR desoxymetasone OR desoximetasone OR stiedex OR 'diflucortolone valerate' OR nerisone OR 'fluocinolone acetate' OR synalar OR fluocinonide or metosyn OR ultralanum or flurandrenolone or fludroxycortid* or haelan or 'fluticasone propionate' or cutivate or halcinonide or halciderm OR 'mometasone furoate' or elocon or ad cortyl or aureocort or nystadermal OR triadcortyl OR 'tri ad cortyl'):ab,ti	183,173
71.	7 OR 8	913,908
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
72.	'phototherapy'/exp OR 'PUVA'/exp OR 'psoralen'/exp OR 'ultraviolet radiation'/exp OR 'excimer laser'/exp OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreen'/exp	215,537
73.	((radiation NEXT/1 therap*) OR phototherap* OR heliotherap* OR (light NEXT/1 therap*) OR photochemotherap* OR ultraviolet* OR (ultr NEXT/1 violet*) OR actinotherapies OR UV OR UVB OR UVA OR PUVA*OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*) OR (narrow-band NEXT/1 imag*) OR psoralen* OR laser OR lasers OR heliotherap* OR tanning OR sunbath* OR (sun NEXT/1 bath*) OR sunbed* OR (sun NEXT/1 bed*) OR (sun NEXT/1 screen*)):ab,ti	235,670
74.	10 OR 11	417,632
Intervention: Synthetic systemic therapies		
75.	'methotrexate'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'etretin'/exp	278,969

76.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or 'antipsoriasis agent' or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin):ab,ti	122,632
77.	13 OR 14	291,169
Intervention: Biological systemic therapies		
78.	('biological therapy'/exp AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'clinical trial'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug dose'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'pharmacology'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk)) OR 'biological product'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_cb,dd_do,dd_dt OR ((biological NEXT/1 therap*) OR biotherap* OR biologics):ti	785,038
Intervention: Biological systemic therapies		
79.	'fumaric acid derivative'/exp OR 'phosphodiesterase iv inhibitor'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'etanercept'/exp	1,109,503
80.	((FAE OR DMF OR MMF OR 'interleukin-12' OR 'interleukin-17' OR 'interleukin-23' OR 'il-12' OR '-17' OR 'il-23' OR 'tumor necrosis factor-alpha' OR tnfalp OR 'tnf-alpha') NEAR/15 (psori* OR pustulo*)):ti OR (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* OR 'phosphodiesterase type 4 inhibitors' or 'PDE 4 inhibitors' OR apremilast OR secukinumab OR 'monoclonal antibodies' or infliximab OR 'MAb cA2' OR 'monoclonal antibody cA2' OR remicade OR 'non-steroidal anti-inflammatory agents' or etanercept or enbrel* or 'CNTO-1275' OR 'CNTO 1275' or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or 'D2E7 antibody' or humira or secukinumab or cosentyx or 'AIN 457' or 'AIN-457'):ab,ti	157,473
81.	16 OR 17 OR 18	1,812,293
Combined sets		
82.	3 AND 6 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	7079
83.	3 AND 9 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	16,417
84.	3 AND 12 - original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches	10,303
85.	3 AND 15	15,575
86.	3 AND 19	28,109
Study types:		
87.	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) ¹	1,602,588
Limits:		
88.	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
89.	('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
Studies		
90.	(20 AND 25 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	802
91.	(21 AND 26 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	1510
92.	(22 AND 25 AND 26) NOT 27 - not updated, not included in the final SBU searches	1021
93.	(23 AND 25 AND 26) NOT 27	2273
94.	(24 AND 25 AND 26) NOT 27	5012
95.	31 OR 32	5230

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title

¹ Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CRD databases: DARE & NHS EED Between 1994 and March 2015, HTA database, Prospero, and PubMed Health
Title: Psoriasis 07 December 2017

Search terms			Items found
CRD databases			
96.	DARE:	psoria* - database not updated since March 2015	135
97.	HTA database	psoria*	92
98.	NHS EED	psoria* - database not updated since March 2015	76
99.	Prospero	psoria*	130
PubMed Health and NICE https://www.nice.org.uk/			
100.	Browsing conducted by project manager and		

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Referenser

1. Ho SG, Yeung CK, Chan HH. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. *Clinical & Experimental Dermatology* 2010;35:717-22.
2. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *British Journal of Dermatology* 2008;158:558-66.
3. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):528-37.
4. Papp K, Thaci D, Marcoux D, Weibel L, Philipp S, Ghislain PD, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10089):40-9.

Rad: 13

Tillstånd: Psoriasis, svår

Åtgärd: Apremilast

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas		Endast i forskning och utveckling	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra		FoU	

Hälso- och sjukvården kan erbjuda apremilast till personer med svår psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har måttlig effekt, och risk för suicid kan inte uteslutas. Numera finns dessutom flera TNF-hämmare med en väsentligt lägre total behandlingskostnad per år än för apremilast till listpris.

Kommentar: Klinisk erfarenhet talar för att åtgärden kan ge nytta för vissa multisjuka patienter.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erythroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av hudytan som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Svår psoriasis definieras oftast som psoriasis med PASI ≥ 10 , DLQI ≥ 10 .

Åtgärden avser behandling med apremilast.

Frågeställningen är om behandling med apremilast är en effektiv behandling vid svår psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår psoriasis vulgaris har systemisk behandling med apremilast i dosen 60 mg per dag jämfört med placebo

- större effekt på psoriasis mätt som andelen som uppnått PASI ≥ 50 –90 efter 16 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- större effekt (38,8 procentenheter fler, RR 3,07 och 95 % KI, 2,54 till 3,72) mätt som andelen som uppnått PASI $\geq$ 50 efter 16 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (27,1 procentenheter fler, RR 5,97 och 95 % KI, 4,12 till 8,67) mätt som andelen som uppnått PASI $\geq$ 75 efter 16 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (8,1 procentenheter fler, RR 7,09 och 95 % KI, 2,22 till 22,63) mätt som andelen som uppnått PASI $\geq$ 90 efter 16 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt på livskvalitet mätt som förändring på DLQI, EQ-5D eller SF-36 efter 16 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (-3,63 skalsteg och 95 % KI, -4,41 till -2,86) mätt som förändring på DLQI-skalan efter 16 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (0,05 skalsteg och 95 % KI, 0,03 till 0,07) mätt som förändring på EQ-5D efter 16 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (3,25 skalsteg och 95 % KI, 2,20 till 4,29) mätt som förändring på SF-36 mental component summary score efter 16 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (0,98 skalsteg och 95 % KI, 0,22 till 1,73) mätt som förändring på SF-36 physical component summary score efter 16 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Resultaten visar att apremilast har måttlig effekt på svår psoriasis, och en andel patienter uppnår en kliniskt relevant förbättring efter 16 veckors behandling. Även livskvaliteten förbättras på ett för patienten betydelsefullt sätt.

I uppdraget för undersökningen ingick att jämföra effekterna av etanerceptbehandling med behandlingsalternativen metotrexat och TNF-alfahämmare. För de jämförelserna saknades randomiserade kontrollerade studier av tillräckligt god kvalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

En möjlig risk för självmordstankar och självmordshandlingar gör att försiktighet bör iaktas vid behandling av personer med psykiska symtom. Sådana biverkningar rapporterades inte i de studier som ligger till grund för våra resultat, men risken har uppmärksamats av tillverkaren av Otezla (apremilast) [8].

De medtagna studierna rapporterade behandlingsrelaterade händelser inom uppföljningstiden 16 veckor efter det att behandlingen inleddes. Andelen patienter som drabbades av åtminstone en behandlingsrelaterad händelse varierade mellan 52 och 83 procent bland dem som behandlades med apremilast, att jämföra med en variation mellan 42 och 65 procent bland dem som behandlades med placebo [1–3, 5–7]. Förekomsten av allvarliga behandlingsrelaterade händelser varierade mellan cirka 0 och 4 procent, utan någon märkbar skillnad mellan behandlingsgrupperna. Behandlingsavbrott till följd av behandlingsrelaterade händelser var vanligare i interventionsgrupperna i 4 av 6 studier (4–11 procent), jämfört med kontrollgrupperna (2–6 procent).

De vanligaste behandlingsrelaterade händelserna var gastrointestinala biverkningar som illamående (11–18 procent i interventionsgrupperna och 1–10 procent i kontrollgrupperna rapporterade illamående [1–3, 5–7]) och diarré (9–29 procent i interventionsgrupperna jämfört med 1–16 procent i kontrollgrupperna rapporterade diarré [1–3, 5–7]). Även spänningshuvudvärk förekom oftare i interventionsgrupperna [1–3, 6–7]).

Av patienterna i interventionsgrupperna drabbades 5–16 procent av övre luftvägsinfektioner, jämfört med 2–7 procent i kontrollgrupperna [1–3, 6–7], och i en studie anges att en dubbelt så hög andel patienter (6 procent) i interventionsgruppen drabbades av gastroenterit jämfört med kontrollgruppen [1]. I övrigt ger studierna inte någon entydig bild av om förekomsten av infektioner eller inflammation skiljde sig mellan behandlingsgrupperna [1–3].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen av systemisk behandling med apremilast jämfört med placebo ingår sex randomiserade kontrollerade studier från sju publikationer. I en publikation [4] presenterades effektmått relaterade till livskvalitet från två olika studier [2, 3]. De medtagna studierna utfördes i Nordamerika [1–3, 6–7], Europa [3, 7], Australien [7] och Japan [5].

Studiepopulationerna utgjordes av vuxna patienter med måttlig till svår psoriasis vulgaris. Svårighetsgraden skulle uppgå till minst 12 enligt PASI-skalan, med involvering av minst 10 procent av hudytan [1–5, 7] och minst 3 enligt bedömningsskalan PGA [2, 3, 7]. En av studierna undersökte enbart vuxna personer med måttlig psoriasis, definierat som ett PGA-värde på 3 och involvering av mellan 5 och 10 procent av hudytan [6]. Både för psoriasis och för livskvalitet baseras slutsatserna på 1 988 personer [1–7]. Andelen kvinnor varierade mellan 16,5 och 56 procent i behandlingsgrupperna, där den lägsta siffran hittades i den japanska studien [5]. Mellan 89 och 95 procent av patienterna i behandlingsgrupperna hade en ljus hudtyp ("caucasian"), med undantag för den japanska studien [5], där deltagarna var av asiatiskt ursprung. Genomsnittligt BMI-värde i studierna varierade mellan 25 och 31.

Interventionsgrupperna behandlades, efter en inledande vecka med successiv doshöjning, med apremilast i dosen 30 mg i tablettform 2 gånger per dag (60 mg per dag). *Jämförelsegrupperna* fick placebo. Behandlingseffekterna utvärderades efter 16 veckor i samtliga studier.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Jämfört med frågeställningarna saknas information om effekter av behandling med apremilast jämfört med metotrexat och med TNF-alfahämmare.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsens bedömning av kostnadseffektivitet av apremilast utgår från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets, TLV:s, beslutsunderlag, där apremilast har en begränsad subvention. Årskostnaden för apremilast är ungefär 97 000 kronor. TLV har tidigare bedömt att apremilast är kostnadseffektivt som ett behandlingssteg innan användning av TNF-alfahämmare jämfört med

att med att använda TNF-alfahämmare direkt. Kostnadsbilden i jämförelsen mellan apremilast och etanarcept i TLV:s beslut är inte uppdaterad sedan 2015. Det finns numera flera TNF-alfahämmare med en total behandlingskostnad per år som är väsentligt lägre än den årliga behandlingskostnaden för apremilast till listpris. För mer information se bilaga Hälsoekonomiskt underlag.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur.

Resultat från litteratursökning som genomfördes i oktober 2016 och april 2018.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	17 764
Abstracts som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1 817
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	6 studier rapporterade i 7 publikationer

Tabellering av inkluderade studier.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Papp et al 2012 [1] Multicentre study, 35 sites in USA and Canada RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> ≥18 years of age Plaque psoriasis PASI ≥12, BSA ≥10%, for ≥6 months, eligible for phototherapy or sys- temic therapy <i>Baseline characteris- tics</i> <i>Female/Male, (%)</i> I: 43.2%/56.8% C: 39.8%/60.2%	Intervention (I) Apremilast for 24 weeks, orally 30 mg twice daily (60 mg/day). Dose titrated for 5 days <i>Allocation – pla- cebo controlled phase, n</i> I: 88	Comparison (C) Placebo for 16 weeks, orally, twice daily (C) <i>Allocation – pla- cebo controlled phase, n</i> C: 88 <i>Drop-out rate – pla- cebo controlled phase, n (%)</i> C: 16 (18.2%)	Analysis model ITT <i>Missing data</i> LOCF Results – 16 weeks <i>PASI ≥50, n (%)</i> I: 53/88 (60.2%) C: 22/88 (25.0%) I vs C: p<0.001 <i>Primary endpoint</i> <i>PASI ≥75, n (%)</i> I: 36/88 (40.9%)	Adverse events – dur- ing 16 weeks placebo controlled phase <i>Patients w ≥1 AE, n (%)</i> I: 72/88 (82%) C: 57/88 (65%) <i>Serious AE, n (%)</i> I: 2/88 (2%), (1 myo- cardial infarction, 1 prostate cancer) C: 2/88 (1 drug erup- tion, 1 death)	Risk of bias <u>Acceptable</u> Comment <i>Conflict of inter- est study funded by Celgene. Study designed by sponsor. Data analysed by sponsor</i>

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	<i>Ethnicity – Caucasian</i> I: 90.9% C: 94.3% <i>Body mass index (kg/m²), mean±SD</i> I: 31.1±7.7 C: 30.8±6.7 Study period September 2008 - October 2009 Follow-up 16 weeks placebo-controlled phase (presented here). Followed by 8 weeks active phase dose blinded OLE. Patients who discontinued or did not enrol in OLE were followed for 4 weeks post treatment	The study also included intervention groups treated with 20 mg and 40 mg per day <i>Drop-out rate – placebo controlled phase</i> I: n=18 (20.5%)		C: 5/88 (5.7%) I vs C: OR 11.5 (95% CI, 4.24 to 31.16), p<0.0001 <i>PASI ≥90, n (%)</i> I: 10/88 (11.4%) I3 vs C: p=0.005 C: 1/88 (1.1%) <i>DLQI improvement</i> I: mean improvement 10.6–6.0; mean difference -4.4; SD: 5.1 C: mean improvement 10.7–8.6; mean difference -1.9; SD: 5.2. I vs C: p=0.0047 <i>SF-36, mean change ±SD</i> Physical component summary score I: 0.8 ±7.5 C: 0.7 ±8.5 I vs C: p=0.95 Mental component summary score I: 2.9 ±9.2 C: -0.8 ±10.0 I vs C: p=0.005	<i>Patients with AE leading to drug withdrawal, n (%)</i> I: 10/88 (11.4%) C: 5/88 (5.7%) Treatment-emergent adverse events ≥5% of patients in any treatment groups <i>Nausea, n (%)</i> I: 16 (18%) C: 7 (8%) <i>URTI, n (%)</i> I: 14 (16%) C: 5 (6%) <i>Diarrhoea, n (%)</i> I: 12 (14%) C: 4 (5%) <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I: 5 (6%) C: 7 (8%) <i>Headache*, n (%)</i> I: 9 (10%) C: 5 (6%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
					<i>Tension headache, n (%)</i> I: 14 (16%) C: 6 (7%) <i>Viral URTI, n (%)</i> I: 7 (8%) C: 7 (8%) <i>Gastroenteritis, n (%)</i> I: 5 (6%) C: 3 (3%) <i>Dyspepsia, n (%)</i> I: 4 (5%) C: 2 (2%) <i>Arthralgia, n (%)</i> I: 2 (2%) C: 6 (7%) <i>Vomiting, n (%)</i> I: 4 (5%) C: 1 (1%) *migraine, sinus, and tension headaches were captured separately 0–16 weeks	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Papp <i>et al</i> 2015 [2] Study name Esteem 1 Multicentre study, per- formed at 72 sites RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> Patients with plaque psoriasis of ≥18 years of age w. PASI score ≥12, BSA involvement ≥10%, sPGA ≥3 (mod- erate to severe), and eligible for photother- apy/systemic therapy <i>Baseline characteris- tics</i> <i>Female/Male</i> I: 32.6%/67.4% C: 31.2%/68.8% <i>Bodyweight, mean (kg) ±SD</i> I: 93.2±21.4 C: 93.7±23.2 <i>BMI, mean±SD</i> I: 31.2±6.7 C: 31.3±7.4 <i>Ethnicity (Caucasian)</i> I: 90.2% C: 88.7% Study period	Intervention (I) 30 mg apremilast twice daily, 1 week titration period <i>Randomisation</i> n=562 <i>Drop-out rate, n (%)</i> 59/562 (10.5%)	Comparison (C) Placebo to match active treatment <i>Randomisation</i> C: n=282 <i>Drop-out rate, n (%)</i> 33/282 (11.7%)	Analysis model Efficacy <i>Efficacy outcomes</i> ITT <i>Safety outcomes</i> mITT (all randomised patients who received ≥1 dose of study medi- cation) <i>Missing data</i> LOCF and NRI Results – 16 weeks PASI ≥75 (LOCF)* – pri- mary endpoint I: 186 (33.1%) C: 15 (5.3%) Difference (LOCF) I vs C: 27.8% (95% CI, 23.1 to 32.5), p<0.0001 PASI ≥75 (NRI)* I: 183 (32.6%) C: 14 (5.0%) Difference (NRI) I vs C: p<0.0001 PASI ≥50, n (%) I: 330, (58.7%)	Adverse Events <i>AEs reported during placebo controlled trial (week 0–16)</i> I: n=560 C: n282 <i>Patients w. AE ≥1 AE, n (%)</i> I: 388 (69.3%) C: 157 (55.7%) <i>Patients with ≥1 Severe AE, n (%)</i> I: 20 (3.6%) C: 9 (3.2%) <i>Patients with ≥1 Serious AE, n (%)</i> I: 12 (2.1%) C: 8 (2.8%) <i>Patients with ≥1 AE leading to drug with- drawal, n (%)</i> I: 29 (5.2%) C: 9 (3.2%)	Risk of bias Acceptable Comment Conflict of inter- est, study spon- sored and sup- ported by Celgene

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	September 2010–December 2012 Follow-up Placebo controlled phase 0–16 weeks (presented here). Followed by maintenance phase (week 16–32), and treatment withdrawal phase (week 32–52)			C: 48 (17.0%) I vs C: $p < 0.0001$ <i>DLQI change, mean $\pm$SD (also presented in #4)</i> I: -6.6 ± 6.66 C: -2.1 ± 5.69 I vs C: $p < 0.0001$ <i>Descriptive endpoints w.o. statistical analysis</i> PASI ≥ 90, n (%) C: 1 (0.4%) I: 55 (9.8%)	<i>Patients with ≥ 1 AE leading to death, n (%)</i> I: 1 (0.2%) C: 1 (0.4%) <u><i>AE reported by $\geq 5\%$ of patients in any treatment group</i></u> <i>Diarrhoea, n (%)</i> I: 105 (18.8%) C: 20 (7.1%) <i>URTI, n (%)</i> I: 57 (10.2%) C: 21 (7.4%) <i>Nausea, n (%)</i> I: 88 (15.7%) C: 19 (6.7%) <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I: 41 (7.3%) C: 23 (8.2%) <i>Tension headache, n (%)</i> I: 41 (7.3%) C: 12 (4.3%) <i>Headache, n (%)</i> I: 31 (5.5%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Paul et al 2015 [3] Study name ESTEEM 2 Multicentre study carried out at 40 sites in Austria, Canada, Denmark, France, Ger- many, Italy, Spain, Switzer- land, and USA RCT	Population <i>Inclusion criteria:</i> Patients ≥18 years of age, with plaque pso- riasis ≥12 months PASI score ≥12, BSA ≥10%, sPGA ≥3 (mod- erate to severe), and were eligible for pho- totherapy/systemic therapy. Patients pre- viously treated with phototherapy or sys- temic therapy (con- ventional or biologic), including treatment failures, were permit- ted to enrol Study period November 2010-De- cember 2012 Baseline variables: <i>Female (%) / Male (%)</i> I: 35.8% / 64.2% C: 27.0% / 73.0% <i>Bodyweight (kg),</i> <i>mean ± SD</i>	Intervention (I) 30 mg apremilast twice daily, 1 week titration period <i>Randomised pop</i> n=274 <i>Drop-out rate at</i> <i>16 weeks</i> 35/274 (12.8%)	Comparison (C) Placebo to match active treatment <i>Randomised pop.</i> n=137 <i>Drop-out rate at</i> <i>16 weeks:</i> 25/137 (18.2%)	Analysis model <i>Modified intention to treat (mITT):</i> excluding patients randomized in error and did not re- ceive test substance <i>Safety population:</i> randomised patients who received ≥1 dose test substance Missing data: LOCF, NRI Results – 16 weeks <i>Primary endpoint</i> PASI ≥75 LOCF: I: 28.8% C: 5.8% I vs C: p<0.001 NRI: C: 5.1% I: 28.1% I vs C: p<0.001 <u>Other endpoints</u> PASI ≥50 LOCF I: 55.5%	C: 13 (4.6%) Adverse events <i>Adverse events –</i> <i>0–16 weeks</i> I: n=272 C: n=136 <i>Patients with ≥1 AE, n</i> <i>(%)</i> I: 185 (68.0%) C: 82 (60.3%) <i>Patients with ≥1 severe</i> <i>AE, n (%)</i> I: 12 (4.4%) C: 6 (4.4%) <i>Patients with ≥1 serious</i> <i>AE, n (%)</i> I: 5 (1.8%) C: 3 (2.2%) <i>AEs leading to drug</i> <i>withdrawal, n (%)</i> I: 15 (5.5%) C: 7 (5.1%)	Risk of bias Acceptable Comment <i>Conflict of inter-</i> <i>est, study spon-</i> <i>sored and sup-</i> <i>ported by the</i> <i>Celgene corpo-</i> <i>ration</i>

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	I: 91.4±23.0 C: 90.5±22.5 <i>BMI (kg/m²), mean±SD</i> I: 30.9±6.7 C: 30.7±7.1 <i>Ethnicity (Caucasian)</i> I: 91.2% C: 93.4% Follow-up Treatment periods A: 0-16 weeks, placebo-controlled phase (presented here) B: 16-32 weeks, maintenance phase C: 32-52 weeks, treatment withdrawal phase			C: 19.7% I vs C: p<0.001 NRI I: 53.6% C: 17.5% I vs C: p<0.001 PASI ≥90 LOCF I: 8.8% C: 1.5% I vs C: p=0.0042	<i>AE leading to death, n (%)</i> I: 0 (0.0%) C: 0 (0.0%) <i>AEs reported by ≥5% of patients in any treatment group – placebo controlled period (0–16 weeks)</i> <i>Nausea, n (%)</i> I: 50 (18.4%) C: 9 (6.6%) <i>Diarrhoea, n (%)</i> I: 43 (15.8%) C: 8 (5.9%) <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I: 20 (7.4%) C: 6 (4.4%) <i>URTI, n (%)</i> I: 13 (4.8%) C: 6 (4.4%) <i>Tension headache, n (%)</i> I: 20 (7.4%) C: 2 (1.5%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
					Vomitting, n (%) I: 14 (5.1%) C: 5 (3.7%) Headache, n (%) I: 17 (6.3%) C: 1 (0.7%) Back pain, n (%) I: 6 (2.2%) C: 2 (1.5%) Psoriasis, n (%) I: 4 (1.5%) C: 7 (5.1%)	
Thaçi et al 2016 [4] Study names ESTEEM 1 (Papp et al 2015, #2) and ESTEEM 2 (Paul et al 2015, #3)	Population Reported in [2] and [3] Follow-up Placebo-controlled phase 0–16 weeks (presented here) Maintenance phase 16–32 weeks	Intervention (I) ESTEEM 1 I1: n=562 For the DLQI out- come n=459 ESTEEM 2 I2: n=274 For the DLQI out- come: n=226	Comparison (C) For 0–16 weeks ESTEEM 1 C1: n=282 For the DLQI out- come n=236 ESTEEM 2 C2: n=137 For the DLQI out- come n=119	Analysis model Full analysis set (FAS): all patients random- ised as specified in the protocols. <i>Missing data</i> LOCF Results – week 16 <i>Secondary endpoints (for primary outcomes see main publications)</i>	Adverse events Reported in [2] and # [3]	Risk of bias Acceptable Comment Study sponsored and supported by the Celgene corporation

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
This article presents patient-reported outcomes (PRO) of Health-related quality of life (HRQOL) from the ESTEEM 1 and ESTEEM 2 trials				<i>DLQI change (results from ESTEEM 1 are also presented in #2, mean $\pm$SD</i> I1: -6.6 ± 6.66 C1: -2.1 ± 5.69 I1 vs C1: $p < 0.0001$ I2: -6.7 ± 6.95 C2: -2.8 ± 7.22 I2 vs C2: $p < 0.0001$ <i>SF-36v2 MCS score</i> I1: 2.4 ± 9.50 C1: -1.0 ± 9.16 I1 vs C1: $p < 0.0001$ I2: 2.6 ± 10.13 C2: 0.0 ± 10.50 I2 vs C2: $p < 0.0095$ <i>SF-36v2 PCS, mean change $\pm$SD</i> I1: 1.15 ± 7.20 C1: 0.17 ± 6.22 I1 vs C1: ns I2: 1.60 ± 7.24 C2: $0.28 (7.29)$ I2 vs C2: ns Exploratory endpoints		

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
				EQ-5D change, mean±SD I1: 0.038±0.166 C1: -0.014±0.171 I1 vs C1: p<0.0001 I2: 0.051±0.178 C2: -0.0005±0.184 I2 vs C2: p≤0.0095		
Ohtsuki et al 2017 [5] Multicentre study in Ja- pan RCT	Population Inclusion criteria ≥20 years of age Plaque psoriasis PASI ≥12, BSA ≥10%, for ≥6 months, eligible for phototherapy or sys- temic therapy Baseline characteris- tics Female/Male, (%) I: 16.5%/83.5% C: 26.2%/73.8% Ethnicity: Asian (Ja- pan) Body mass index (kg/m ²), mean±SD I: 24.9±3.7 C: 24.7±4.7 Study period	Intervention (I) Apremilast for 16 weeks, orally 30 mg twice daily (60 mg/day). Dose ti- trated (10-mg daily increments) for 6 days Allocation – pla- cebo controlled phase, n I: 85 The study also in- cluded interven- tion groups treated with 20 mg per day Drop-out rate – placebo con- trolled phase	Comparison (C) Placebo for 16 weeks (C) Allocation – pla- cebo controlled phase, n C: 84 Drop-out rate – pla- cebo controlled phase, n (%) C: 12 (14.3%)	Analysis model mITT and safety popu- lation Missing data LOCF Results – 16 weeks PASI ≥50, n (%) I: 43/85 (50.6%) C: 18/84 (21.4%) I vs C: p<0.0001 Primary endpoint PASI ≥75, n (%) I: 24/85 (28.2%) C: 6/84 (7.1%) I vs C: p<0.0003 PASI ≥90, n (%) I: 12/85 (14.1%) C: 1/84 (1.2%) I vs C: p<0.006	Adverse events – dur- ing 16 weeks placebo controlled phase Patients w ≥1 AE, n (%) I: 44/85 (51.8%) C: 35/84 (41.7%) Severe AE, n (%) I: 0/85 (0%), C: 1/84 (1.2%) Patients with AE lead- ing to drug with- drawal, n (%) I: 6/85 (7.1%) C: 4/84 (4.8%) Adverse events re- ported by ≥5% of pa- tients in any treatment groups Diarrhoea, n (%)	Risk of bias Acceptable Comment Conflict of inter- est: study funded by Celgene

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	July 2013 – December 2015 Follow-up 16 weeks placebo-controlled phase (presented here). Followed by 52 weeks active phase dose OLE, and a four-week post-treatment observational follow-up	I: n=9 (10.6%)		DLQI improvement, mean (SD) I: -2.2 (SD: 5.0) C: +1.3 (SD: 5.7) I vs C: p<0.0001	I: 8 (9.4%) C: 1 (1.2%) Nasopharyngitis, n (%) I: 10 (11.8%) C: 7 (8.3%) Abdominal discomfort, n (%) I: 6 (7.1%) C: 1 (1.2%)	
Strober et al 2017 [6] Multicentre study, conducted at 25 study sites in USA RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> ≥18 years of age Moderate chronic plaque psoriasis, BSA 5-10%, and sPGA=3, for ≥6 months, no prior exposure to conventional systemics, biologic naïve <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, (%)</i> I: 50%/50% C: 43.8%/56.2% <i>Ethnicity – Caucasian</i> No information	Intervention (I) Apremilast, orally 30 mg twice daily (60 mg/day). Dose titrated for the first week. <i>Allocation – placebo controlled phase, n</i> I: 148 <i>Drop-out rate – placebo controlled phase</i> I: n=27 (18.2%)	Comparison (C) Placebo orally, twice daily (C) <i>Allocation – placebo controlled phase, n</i> C: 73 <i>Drop-out rate – placebo controlled phase, n (%)</i> C: 9 (12.3%)	Analysis model ITT <i>Missing data</i> LOCF Results – 16 weeks <i>PASI ≥50, n (%)</i> I: 79/148 (53.4%) C: 18/73 (24.7%) I vs C: p<0.0001 <i>PASI ≥75, n (%)</i> I: 32/148 (21.6%) C: 6/73 (8.2%) I vs C: p=0.0136 <i>DLQI improvement, mean (SD)</i>	Adverse events – during 16 weeks placebo controlled phase <i>Patients w ≥1 AE, n (%)</i> I: 92/148 (62.6%) C: 35/73 (47.9%) <i>Patients w ≥1 serious AE, n (%)</i> I: 3/148 (2.0%), C: 0/73 (0.0%) <i>Patients with AE leading to drug withdrawal, n (%)</i> I: 5/148 (3.4%) C: 3/73 (4.1%)	Risk of bias Acceptable Comment Conflict of interest: study funded by Celgene. Study information found mainly at https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02425826

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Body mass index (kg/m²), mean±SD I: 30.5±7.4 C: 30.8±6.5 Study period April 2015 - February 2016 Follow-up 16 weeks placebo-controlled phase (presented here). At week 16 placebo patients were switched to apremilast. The OLE phase was maintained until week 52.			I: -4.8 (SD: 5.80) C: -2.4 (SD: 6.62) I vs C: p=0.0008	Treatment-emergent adverse events ≥5% of patients in any treatment groups <i>Nausea, n (%)</i> I: 26 (17.7%) C: 7 (9.6%) <i>URTI, n (%)</i> I: 10 (6.8%) C: 3 (4.1%) <i>Diarrhoea, n (%)</i> I: 43 (29.3%) C: 12 (16.4%) <i>Headache, n (%)</i> I: 30 (20.4%) C: 8 (11.0%) <i>Decreased appetite, n (%)</i> I: 6 (4.1%) C: 4 (5.5%) <i>Vomiting, n (%)</i> I: 9 (6.1%) C: 2 (2.7%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Reich et al 2017 [7] Multicentre study carried out at 82 sites in the USA, Australia, Canada and Europe. RCT	Population Inclusion criteria ≥18 years of age, Plaque psoriasis PASI ≥12, sPGA ≥3, BSA ≥10%, for ≥12 months, eligible for photother- apy or systemic ther- apy, inadequate re- sponse to one or two conventional systemic agents, and biologic naïve. Baseline characteris- tics Female/Male, (%) I: 41%/59% C: 29.8%/70.2% Ethnicity – Caucasian I: 95.2% C: 95.2% Body mass index (kg/m²), mean±SD I: 29.2±5.8 C: 29.5±6.6 Study period October 2012 - July 2014	Intervention (I) Apremilast for 16 weeks, orally 30 mg twice daily (60 mg/day). Dose titrated for the first week. <i>Allocation – pla- cebo controlled phase, n</i> I: 83 <i>Drop-out rate – placebo con- trolled phase</i> I: n=6 (7.2%) The study also in- cluded interven- tion groups treated with etanercept	Comparsion (C) Placebo for 16 weeks, orally, twice daily <i>Allocation – pla- cebo controlled phase, n</i> C: 84 <i>Drop-out rate – pla- cebo controlled phase, n (%)</i> C: 9 (10.7%)	Analysis model mITT Missing data LOCF Results – 16 weeks Primary endpoint PASI ≥75, n (%) I: 33/83 (39.8%) C: 10/84 (11.9%) I vs C: p<0.0001 PASI ≥90, n (%) I: 12/83 (14.5%) C: 3/84 (3.6%) I vs C: p=0.0169 DLQI improvement, mean (SD) I: -8.3 (SD: 7.7) C: -3.8 (SD: 5.6) I vs C: p<0.0001 DLQI patients receiv- ing a DLQI score of 0 or 1, n (%) I: 22/83 (26.5%) C: 13/84 (15.5%)	Adverse events – dur- ing 16 weeks placebo controlled phase <i>Patients w ≥1 AE, n (%)</i> I: 59/83 (71.1%) C: 45/84 (53.6%) <i>Patients w ≥1 serious AE, n (%)</i> I: 3/83 (3.6%) C: 0/84 (0%) <i>Patients with AE lead- ing to drug with- drawal, n (%)</i> I: 3/83 (3.6%) C: 2/84 (2.4%) Treatment-emergent adverse events ≥5% of patients in any treat- ment groups <i>Nausea, n (%)</i> I: 9/83 (10.8%) C: 1/84 (1.2%) <i>URTI, n (%)</i> I: 6/83 (7.2%) C: 2/84 (2.4%)	Risk of bias Acceptable Comment <i>Conflict of inter- est: study funded by Celgene. Edi- torial support by sponsor</i> The study was not powered for apremilast vs etanercept comparisons. A post hoc com- parison yielded a calculated power of 19% for detecting the observed differ- ence. <i>Information about study pe- riod found at https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01690299</i>

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Follow-up 16 weeks placebo-controlled phase (presented here). At week 16 placebo patients were switched to apremilast. The OLE phase was maintained until week 104. Results for up to 52 weeks presented in the publication. Patients who did not achieve PASI 50 at week 32 could add complementary therapies to their treatments				<i>Diarrhoea, n (%)</i> I: 9/83 (10.8%) C: 3/84 (3.6%) <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I: 4/83 (4.8%) C: 8/84 (9.5%) <i>Headache*, n (%)</i> I: 11/83 (13.3%) C: 3/84 (3.6%) <i>Tension headache, n (%)</i> I: 5/83 (6.0%) C: 4/84 (4.8%)	

AE – adverse events; BMI – body mass index; BSA – body surface area; DLQI – dermatology quality of life index; HRQOL – health-related quality of life; ITT – intention-to-treat; LOCF – last observation carried forward; MCS – mental component summary score; mITT – modified-ITT; NRI – non-responder imputation; PASI – psoriasis area and severity index; PCS – physical component summary score; PGA – physician's global assessment; PRO – patient reported outcome; SD – standard deviation; URTI – upper respiratory tract infection

Övergripande summering av effekt

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka för systemisk behandling apremilast 60 mg/dag jämfört med placebo

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50–90 efter 16 veckor	1 988 (6 RCT-studier, #1-3 och 5-7)	Behandling med apremilast har bättre effekt än placebo på psoriasis	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Samtliga effektmått visar att behandling med apremilast har bättre effekt än placebo på psoriasis
Livskvalitet: Förändring på DLQI, EQ-5D respektive SF-36 efter 16 veckor	1 988 (6 RCT-studier, #1 och 4 – där 4 motsvarar #2 och 3, samt 5-7)	Behandling med apremilast har bättre effekt än placebo på livskvalitet	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Samtliga effektmått visar att behandling med apremilast har bättre effekt än placebo på livskvalitet

Summering av enskilda resultat

Summering av effekt och evidensstyrka, apremilast 60 mg/dag jämfört med placebo

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referenser #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: andel som uppnått PASI ≥50 efter 16 veckor	n=1 821 (5 RCT-studier, #1, 3 och 5-7)	20,0 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥50	36,8 procentenheter fler i apremilastgruppen uppnådde PASI ≥50	RR: 2,74 (95 % KI, 2,29 till 3,29) <i>För metaanalys: se Figur 1</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studie-kvalitet (-1)	Samtliga studier är företagssponsrade av Celgene
Psoriasis: andel som uppnått PASI ≥75 efter 16 veckor	n=1 988 (6 RCT-studier, #1-3 och 5-7)	6,7 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥75	27,1 procentenheter fler i apremilastgruppen uppnådde PASI ≥75	RR: 4,60 (95 % KI, 3,43 till 6,18) <i>För metaanalys: se Figur 2</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studie-kvalitet (-1)	Samtliga studier är företagssponsrade av Celgene
Psoriasis: andel som uppnått PASI ≥90 efter 16 veckor	n=925 (4 RCT-studier, #1, #3, 5 och 7)	1,8 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥90	9,1 procentenheter fler i apremilastgruppen uppnådde PASI ≥90	RR: 6,11 (95 % KI, 2,80 till 13,34) <i>För metaanalys: se Figur 3</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studie-kvalitet (-1)	Båda studier är företagssponsrade av Celgene
Livskvalitet: genomsnittlig förändring på DLQI-skalan efter 16 veckor	n=1 737 (6 RCT-studier, #1-3 och 5-7)	Den genomsnittliga förändringen på DLQI-skalan i placebo-gruppen var -2,02	Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var -3,63 (95 % KI, -4,41 till -2,86) – till fördel för apremilast	Standardiserad medelvärdeskillnad (SMD) mellan grupperna: -0,61 (95 % KI, -0,70 till -0,51) <i>För metaanalys: se Figur 4</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studie-kvalitet (-1)	Samtliga studier är företagssponsrade av Celgene

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referenser #)	Effekt i kontroll- gruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag en- ligt GRADE	Kommentar
Livskvalitet: ge- nomsnittlig för- ändring på EQ- 5D efter 16 veckor	n=1 255 (2 RCT-studier, #4 – 4 motsvarar #2 och #3)	Den genomsnitt- liga förändringen på EQ-5D i pla- cebogruppen var -0,01 (SD 0,18)	Skillnaden mel- lan jämförelse- grupperna var 0,05 (95 % KI, 0,03 till 0,07) – till för- del för apremil- ast	Standardiserad medelvär- desskillnad (SMD) mellan grupperna: 0,30 (95 % KI, 0,18 till 0,42) <i>För metaanalys: se Figur 5</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studie-kva- litet (-1)	Båda studier är fö- retagssponsrade av Celgene och utförda i samma forskarnätverk
Livskvalitet: ge- nomsnittlig för- ändring på SF- 36, Mental Com- ponent Sum- mary Score, ef- ter 16 veckor	n=1 431 (3 RCT-studier, #1 och #4 – 4 motsva- rar #2 och #3)	Den genomsnitt- liga förändringen på SF-36 (MCS) i placebo-grup- pen var -0,7 (SD 9,68)	Skillnaden mel- lan jämförelse- grupperna var 3,25 (95 % KI, 2,20 till 4,29) – till för- del för apremil- ast	Standardiserad medelvär- desskillnad (SMD) mellan grupperna: 0,33 (95 % KI: 0,22– 0,44) <i>För metaanalys: se Figur 6</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studie-kva- litet (-1)	Samtliga studier är företagssponsrade av Celgene och utförda i samma forskarnätverk
Livskvalitet: ge- nomsnittlig för- ändring på SF- 36, Physical Component Summary Score, efter 16 veckor	n=1 431 (3 RCT-studier, #1 och #4 – 4 motsva- rar #2 och #3)	Den genomsnitt- liga förändringen på SF-36 (PCS) i placebogrup- pen var 0,29 (SD 6,94)	Skillnaden mel- lan jämförelse- grupperna var 0,98 (95 % KI, 0,22 till 1,73) – till för- del för apremil- ast	Standardiserad medelvär- desskillnad (SMD) mellan grupperna: 0,14 (95 % KI, 0,03 till 0,24) <i>För metaanalys: se Figur 7</i>	Begränsat ve- tenskapligt un- derlag ⊕⊕○○	Studie-kva- litet (-1) Precision (-1)	Samtliga studier är företagssponsrade av Celgene och utförda i samma forskarnätverk. Variationer i effekt och inkonklusiva re- sultat i 2 av 3 stu- dier

Litteratursökning

Medline via OvidSP 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	35469
2.	(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	45081
3.	1 OR 2	47960
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	exp Dermatologic Agents/or antipruritics/ or astringents/ or emollients/ or keratolytic agents/ or exp Hydroxy Acids/ or Urea/or Salicylic Acid/	1010814
5.	(topical or antipsoriatic* or emollient* or moisturizer*).ti,kw or (dermatologic agent* or keratolytic or salicylic acid* or urea).ti,ab,kw.	108548
6.	4 OR 5	1059213
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU HTA report		
7.	exp Steroids/	792803
8.	steroid*.ti,kw.	71472
9.	7 OR 8	815300
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
10.	coal tar/ or anthralin/ or budesonide/or calcitriol/ or tacrolimus/ or pimecrolimus/ or exp adrenal cortex hormones/ or exp hydrocortisone/ or fludrocortisone/ or beclomethasone/ or betamethasone/ or betamethasone valerate/ or desoximetasone/ or diflucortolone/ or exp fluocinolone acetonide/ or fluocinonide/ or fluocortolone/ or diflucortolone/ or flurandrenolone/ or halcinonide/ or triamcinolone/ or triamcinolone acetonide/ or clobetasol/or Vitamin D/	396736
11.	(coal tar or carbo dome or alphosyl or clinitar or exorex or psorigel or balneum or polytar or tarcortin or cocois or (t adj gel) or clinitar or ionil or meted or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or budesonide or vitamin d or (vitamin adj2 analog*) or (vitamin adj2 derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or daivobet or daivonex or mometasone or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or paricalcitol or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or topical retinoid* or topical macrolactam* or topical immunosuppressant* or adrenal cortex hormones or corticoid* or corticosteroid* or cortico steroid* or hydrocortison*or cortisol or epicortisol or cortril or fludrocortisone or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or locoid or alclometasone dipropionate or modrasone or beclometasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or clobetasol* or clobetasone butyrate or dermovate or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or fluticasone propionate or cutivate or halcinonide or halciderm or mometasone furoate or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or tri-adcortyl or cignolin or liquor carbonis detergens).ti,ab,kw.	179657
12.	9 OR 10 OR 11	491757
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
13.	exp phototherapy/ or color therapy/ or heliotherapy/ or intense pulsed light therapy/ or Laser Therapy/ or exp low-level light therapy/ or photochemotherapy/ or hemato-porphyrin photoradiation/ or ultraviolet therapy/ or exp puva therapy/ or photophoresis/ or Lasers, Excimer/ or optical imaging/ or exp narrow band imaging/ or tomography, optical/ or transillumination/ or photosensitizing agents/ or sunscreensing agents/	97412
14.	radiation therap*.ti,kw or (phototherap*or heliotherap* or light therap* or photochemotherap* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheres* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	466487
15.	13 OR 14	506396
Intervention: Synthetic systemic therapies		
16.	methotrexate/ or exp cyclosporine/ or acitretin/	63549
17.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin).ti,ab,kw.	86227

18.	16 OR 17	103419
Intervention: Biological systemic therapies		
19.	exp Biological Therapy/ or exp Biological Products/	1029944
20.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw	4476
21.	19 OR 20	1032412
Intervention: Biological systemic therapies		
22.	exp Biological Therapy/ae, mt or exp Biological Products/pd, tu, th or Tumor Necrosis Factor-alpha/ or fumarates/ or dimethyl fumarate/ or phosphodiesterase inhibitors/ or phosphodiesterase 4 inhibitors/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/ or Ustekinumab/ or Adalimumab/ or infliximab/ or Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or Etanercept/ or exp interleukin-12/ or interleukin-17/ or exp interleukin-23/	719639
23.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw or (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or phosphodiesterase type 4 inhibitors or PDE 4 inhibitor* or apremilast or secukinumab or monoclonal antibodies or infliximab or MAb cA2 or monoclonal antibody cA2 or remicade or non-steroidal anti-Inflammatory agent* or etanercept or enbrel* or CNTO-1275 OR CNTO 1275 or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or D2E7 antibody or humira or secukinumab or cosentyx or AIN 457 or AIN-457 or interleukin-12 or interleukin-17 or interleukin-23 or il-12 or il-17 or il-23 or tumor necrosis factor-alpha or tnfalpa or tnfa).ti,ab,kw.	316630
24.	22 OR 23	860370
Combined sets		
25.	3 AND 6 not updated not included in the final SBU searches	9157
26.	3 AND 9 not updated not included in the final SBU searches	3294
27.	3 AND 12 not updated not included in the final SBU searches	5472
28.	3 AND 15 not updated not included in the final SBU searches	4857
29.	3 AND 18	4656
30.	3 AND 21	2476
31.	3 AND 24	9937
Study types		
32.	(exp clinical trial/ or controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp Controlled Clinical Trials as Topic) or randomi#ed.ti,ab,kw. or placebo.ab,kw. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial*.ti,ab,kw. or groups.ab	4534380
Limits:		
33.	danish or english or norwegian or swedish	
34.	(Animals/ not (Humans/ and Animals/) or (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or canine or canines or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,kw.)	5599093
Studies:		
35.	(25 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	1700
36.	(26 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	784
37.	(27 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	3137
38.	(28 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	2190
39.	(29 AND 32 AND 33) NOT 34	3316
40.	(30 AND 32 AND 33) NOT 34	1248
41.	(31 AND 32 AND 33) NOT 34	5706
42.	39 OR 40 OR 41	8222

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab.ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)
* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)
.mp=text, heading word, subject area node, title

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
43.	[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]	2298
44.	(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5459
45.	1 OR 2	5459
Intervention: Topical therapies –original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches		
46.	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or (topical or antisporiat* or emollient* or moisturizer*):kw or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*)):ti,ab,kw	14956
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
47.	[mh ^"coal tar"] or [mh anthralin] or [mh budesonide] or [mh calcitriol] or [mh tacrolimus] or [mh pimecrolimus] or [mh "adrenal cortex hormones"] or [mh hydrocortisone] or [mh fludrocortisone] or [mh beclomethasone] or [mh betamethasone] or [mh desoximetasone] or [mh diflucortolone] or [mh "fluocinolone acetonide"] or [mh fluocinonide] or [mh fluocortolone] or [mh diflucortolone] or [mh flurandrenolone] or [mh halcinonide] or [mh triamcinolone] or [mh "triamcinolone acetonide"]	16607
48.	"coal tar" or "carbo dome" or alphosyl or clinitar or exorex or gelcosal or gelcotar or pragmatar or psorigel or balneum or polytar or polytar or psoriderm or tarcortin or co-cois or († next gel) or capasal or ceanel or clinitar or ionil or meted or pentrax or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or emollient* or budesonide or (vitamin next analog*) or (vitamin next derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or dovonex or dovobet or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or (topical next retinoid*) or (topical next macrolactam*) or (topical next immunosuppressant*) or "adrenal cortex hormones" or corticosteroid* or (cortico next steroid*) or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortifair or cortril or fludrocortisone or cobadex or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or "hydrocortisone butyrate" or locoid or "alclometasone dipropionate" or modrasone or beclomethasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or bettamousse or "clobetasol propionate" or dermovate or "clobetasone butyrate" or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or stiedex or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or "fluticasone propionate" or cutivate or halcinonide or halciderm or "mometasone furoate" or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or "tri-adcortyl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34587
49.	4 OR 5 OR 6	36597
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
50.	[mh phototherapy] or [mh photochemotherapy] or [mh "ultraviolet rays"] or [mh "ultraviolet therapy"] or [mh "puva therapy"] or [mh "laser therapy"] or [mh "lasers, excimer"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreenor]	6638
51.	(phototherap* or photochemotherap* or ultraviolet* or (ultra next violet*) or actinotherapies or UV or UVB or UVA or PUVA* or "narrow band" or psoralen* or laser or lasers or heliotherap* or sunbed* or (sun next bed*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18627
52.	8 OR 9	18712
Intervention: Synthetic systemic therapies		
53.	[mh methotrexate] or [mh cyclosporine] or [mh acitretin]	5417
54.	methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14940
55.	11 OR 12	14940

Intervention: Biological systemic therapies		
56.	[mh "biological therapy"] or [mh "biological products"] or [mh "tumor necrosis factor-alpha"] or [mh fumarates] or [mh "dimethyl fumarate"] or [mh "phosphodiesterase 4 inhibitors"] or [mh "antibodies, monoclonal"] or [mh infliximab] or [mh "anti-inflammatory agents, non-steroidal"] or [mh etanercept] or [mh ustekinumab] or [mh adalimumab]	49389
57.	("biological therapy" or "biological therapies" or biotherap* or biologics or fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or "phosphodiesterase type 4 inhibitors" or "PDE 4 inhibitors" or apremilast or "monoclonal antibodies" or infliximab or "MAb cA2" or "monoclonal antibody cA2" or remicade or "non-steroidal anti-inflammatory agents" or etanercept or enbrel* or "CNTO-1275" OR "CNTO 1275" or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or "D2E7 antibody" or humira or secukinumab or cosentyx or "AIN 457" or "AIN-457" or "interleukin-12" or "interleukin-17" or "interleukin-23" or "il-12" or "il-17" or "il-23" or "tumor necrosis factor-alpha" or tnfalpa or "tnf-alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18584
58.	14 OR 15	62565
Combined sets		
59.	3 AND 7 =1424 – not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/21 DARE/18 Central/1365 CRM/ HTA/5 EED/15
60.	3 AND 10 = 784 - not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/6 DARE/14 Central/741 CRM/2 HTA/10 EED/11
61.	3 AND 13 =798	CDSR/21 DARE/20 Central/731 CRM/0 HTA/14 EED/12
62.	3 AND 16 = 1960	CDSR/12 DARE/42 Central/1799 CRM/2 HTA/64 EED/41

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[ti] = Title

[ab] = Abstract

[kw] = Key Words

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
63.	'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	77,840
64.	(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	64,412
65.	1 OR 2	81,869
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
66.	'emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de	215,537
67.	(topical or antipsoria* OR emollient* OR moisturizer*):ti OR ((dermatologic NEXT/1 agent*) OR keratolytic OR salicylic acid* OR urea):ab,ti	235,670
68.	4 OR 5	417,632
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
69.	'coal tar'/exp OR 'dithranol'/exp OR 'tazarotene'/exp OR 'vitamin d derivative'/exp OR 'calcipotriol'/exp OR 'calcitriol'/exp OR 'tacalcitol'/exp OR 'budesonide'/exp OR 'pimecrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'clobetasol'/exp OR 'betamethasone'/exp OR 'beclometasone'/exp OR 'dithranol plus salicylic acid'/exp OR 'bergapten'/exp OR 'psoradexan'/exp OR 'psorin'/exp OR 'hydrocortisone butyrate'/exp OR 'hydrocortisone plus urea'/exp OR 'alclometasone dipropionate'/exp OR 'betamethasone valerate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'clobetasone butyrate'/exp OR 'desoximetasone'/exp OR 'diflucortolone'/exp OR 'fluocinonide'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'fluocinolone'/exp OR 'halcinonide'/exp OR 'mometasone furoate'/exp OR 'fluocortolone'/exp OR 'fluocinolone acetate'/exp OR 'fludroxycortide'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone acetate'/exp	888,988
70.	('coal tar' OR 'carbo dome' OR alphosyl OR clinitar OR exorex OR cocois OR 't gel' OR capasal OR ceanel OR ionil OR meted OR pentrax OR gelcosal OR gelcotar OR pragmatar OR psoriderm OR psorigel OR balneum OR polytar OR tarcortin OR dithranol OR dithrocream OR anthralin OR micanol OR psorin OR 'vitamin d analogue' OR 'vitamin d derivative' OR betesil OR clarelux OR etrivex OR xamiol or pinetarsol OR sebco OR emollient* OR calcipotriol OR calcipotriene OR dovonex OR dovobet OR daivobet or daivonex OR tacalcitol OR curatoderm OR tazarotene OR zorac OR silkis OR paricalcitol OR maxacalcitol OR budesonide OR tacrolimus OR protopic OR pimecrolimus OR elidel OR (topical NEXT/1 retinoid*) OR (topical NEXT/1 macrolactam*) OR (topical NEXT/1 immunosuppressant*) OR corticosteroid* OR corticoid* OR (cortico NEXT/1 steroid*) OR hydrocortison* OR cobadex OR dioderm OR efcortelan OR hydrocortisyl OR mildison OR alphaderm OR calmurid OR locoid or modrasone or (beclomethasone NEXT/1 dipropionate) OR 'alclometasone dipropionate' OR propaderm OR betamethasone OR 'betamethasone esters' OR betacap OR betnovate OR diprosone OR diprosalic OR bettamousse OR 'clobetasol propionate' OR dermovate OR clobetasol OR 'clobetasone butyrate' OR eumovate OR trimovate OR desoxymethasone OR desoxymetasone OR desoximetasone OR stiedex OR 'diflucortolone valerate' OR nerisone OR 'fluocinolone acetate' OR synalar OR fluocinonide or metosyn OR ultralanum or flurandrenolone or fludroxycortid* or haelan or 'fluticasone propionate' or cutivate or halcinonide or halciderm OR 'mometasone furoate' or elocon OR ad cortyl or aureocort or nystadermal OR triadcortyl OR 'tri ad cortyl'):ab,ti	183,173
71.	7 OR 8	913,908
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
72.	'phototherapy'/exp OR 'PUVA'/exp OR 'psoralen'/exp OR 'ultraviolet radiation'/exp OR 'excimer laser'/exp OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreen'/exp	215,537
73.	((radiation NEXT/1 therap*) OR phototherap* OR heliotherap* OR (light NEXT/1 therap*) OR photochemotherap* OR ultraviolet* OR (ultr NEXT/1 violet*) OR actinotherapies OR UV OR UVB OR UVA OR PUVA*OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*) OR (narrow-band NEXT/1 imag*) OR psoralen* OR laser OR lasers OR heliotherap* OR tanning OR sunbath* OR (sun NEXT/1 bath*) OR sunbed* OR (sun NEXT/1 bed*) OR (sun NEXT/1 screen*)):ab,ti	235,670
74.	10 OR 11	417,632
Intervention: Synthetic systemic therapies		
75.	'methotrexate'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'etretin'/exp	278,969

76.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or 'antipsoriasis agent' or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin):ab,ti	122,632
77.	13 OR 14	291,169
Intervention: Biological systemic therapies		
78.	('biological therapy'/exp AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'clinical trial'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug dose'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'pharmacology'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk)) OR 'biological product'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_cb,dd_do,dd_dt OR ((biological NEXT/1 therap*) OR biotherap* OR biologics):ti	785,038
Intervention: Biological systemic therapies		
79.	'fumaric acid derivative'/exp OR 'phosphodiesterase iv inhibitor'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'etanercept'/exp	1,109,503
80.	((FAE OR DMF OR MMF OR 'interleukin-12' OR 'interleukin-17' OR 'interleukin-23' OR 'il-12' OR '-17' OR 'il-23' OR 'tumor necrosis factor-alpha' OR tnfalpa OR 'tnf-alpha') NEAR/15 (psori* OR pustulo*)):ti OR (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* OR 'phosphodiesterase type 4 inhibitors' or 'PDE 4 inhibitors' OR apremilast OR secukinumab OR 'monoclonal antibodies' or infliximab OR 'MAb cA2' OR 'monoclonal antibody cA2' OR remicade OR 'non-steroidal anti-inflammatory agents' or etanercept or enbrel* or 'CNTO-1275' OR 'CNTO 1275' or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or 'D2E7 antibody' or humira or secukinumab or cosentyx or 'AIN 457' or 'AIN-457'):ab,ti	157,473
81.	16 OR 17 OR 18	1,812,293
Combined sets		
82.	3 AND 6 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	7079
83.	3 AND 9 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	16,417
84.	3 AND 12 - original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches	10,303
85.	3 AND 15	15,575
86.	3 AND 19	28,109
Study types:		
87.	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) ¹	1,602,588
Limits:		
88.	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
89.	('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
Studies		
90.	(20 AND 25 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	802
91.	(21 AND 26 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	1510
92.	(22 AND 25 AND 26) NOT 27 - not updated, not included in the final SBU searches	1021
93.	(23 AND 25 AND 26) NOT 27	2273
94.	(24 AND 25 AND 26) NOT 27	5012
95.	31 OR 32	5230

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title

¹ Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Referenser

1. Papp K, Cather JC, Rosoph L, Sofen H, Langley RG, Matheson RT, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:738-46.
2. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RG, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015;73:37-49.
3. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *British Journal of Dermatology* 2015;173:1387-99.
4. Thaci D, Kimball A, Foley P, Poulin Y, Levi E, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, improves patient-reported outcomes in the treatment of moderate to severe psoriasis: Results of two phase III randomized, controlled trials. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2016;18:18.
5. Ohtsuki M, Okubo Y, Komine M, Imafuku S, Day RM, Chen P, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy, safety and tolerability results from a phase 2b randomized controlled trial. *Journal of Dermatology*. 2017;44(8):873-84.
6. Strober B, Bagel J, Lebwohl M, Stein Gold L, Jackson JM, Chen R, et al. Efficacy and Safety of Apremilast in Patients With Moderate Plaque Psoriasis With Lower BSA: Week 16 Results from the UNVEIL Study. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. 2017;16(8):801-8.
7. Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 2017;31(3):507-17.
8. Meddelande till hälso- och sjukvårdspersonal ▼ Otezla (apremilast): Nya viktiga råd angående självmordstankar och självmordsbeteende (<https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/DHPC/Otezla-DHPC-2016-11-07.pdf>)

CRD databases: DARE & NHS EED Between 1994 and March 2015, HTA database, Prospero, and PubMed Health
Title: Psoriasis 07 December 2017

Search terms			Items found
CRD databases			
96.	DARE:	psoria* - database not updated since March 2015	135
97.	HTA database	psoria*	92
98.	NHS EED	psoria* - database not updated since March 2015	76
99.	Prospero	psoria*	130
PubMed Health and NICE https://www.nice.org.uk/			
100.	Browsing conducted by project manager and		

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

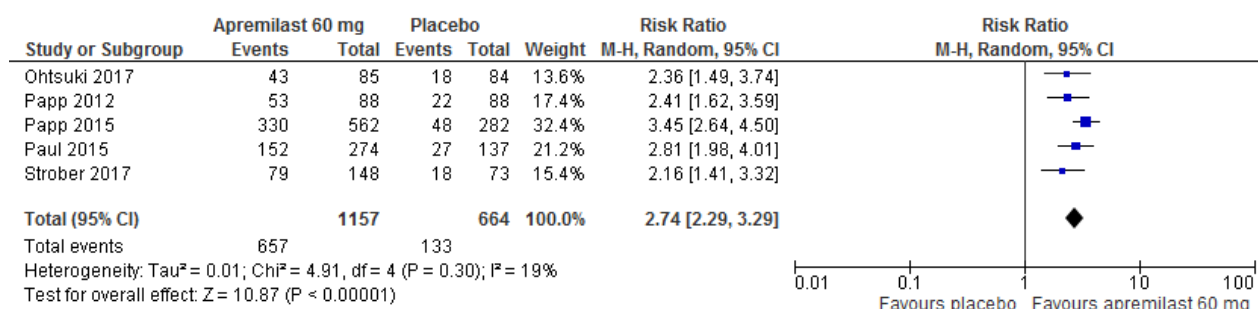
EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Bilaga: sammanvägda resultat

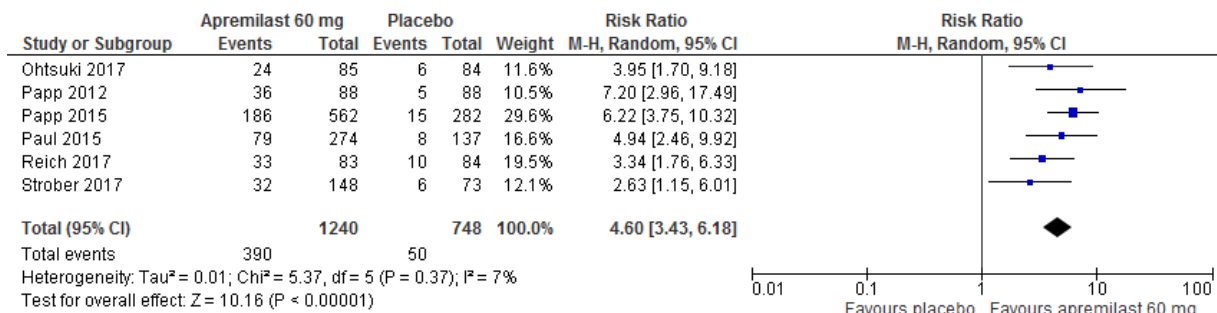
Figur 1. Andel patienter som uppnådde PASI ≥ 50 efter 16 veckor

Sammanvägda resultat från studie #1-3, 5-7



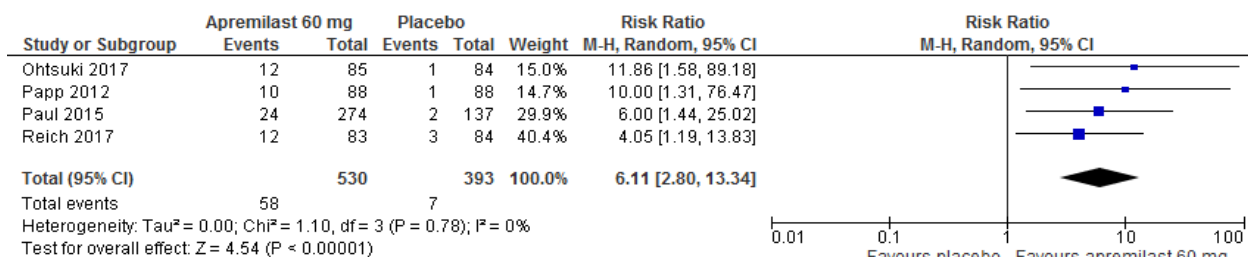
Figur 2. Andel patienter som uppnådde PASI ≥ 75 efter 16 veckor

Sammanvägda resultat från studie #1-3, 5-7



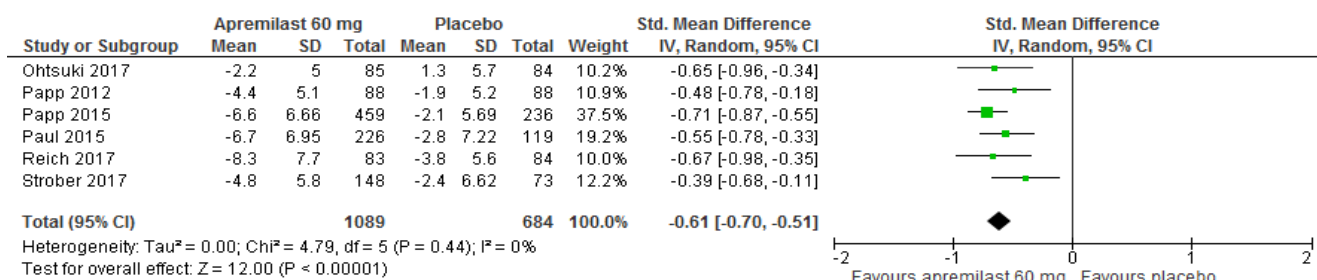
Figur 3. Andel patienter som uppnådde PASI ≥ 90 efter 16 veckor

Sammanvägda resultat från studie #1,3,5 och 7



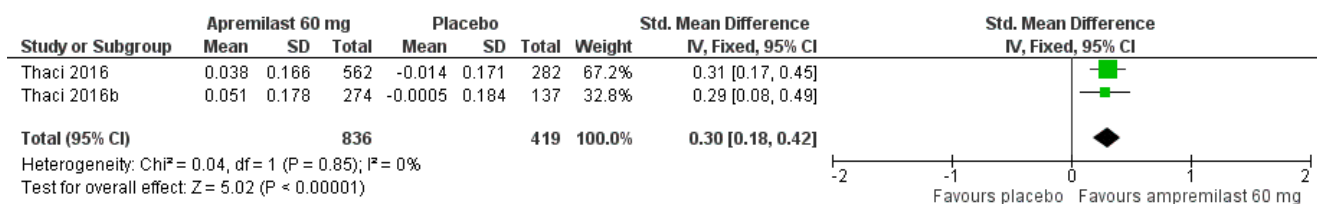
Figur 4. Genomsnittlig förändring på DLQI-skalan efter 16 veckor (medelvärde och standardavvikelse)

Sammanvägda resultat från studie #1-3, 5-7 (resultaten från studie 2 och 3 återfinns i publikation #4)



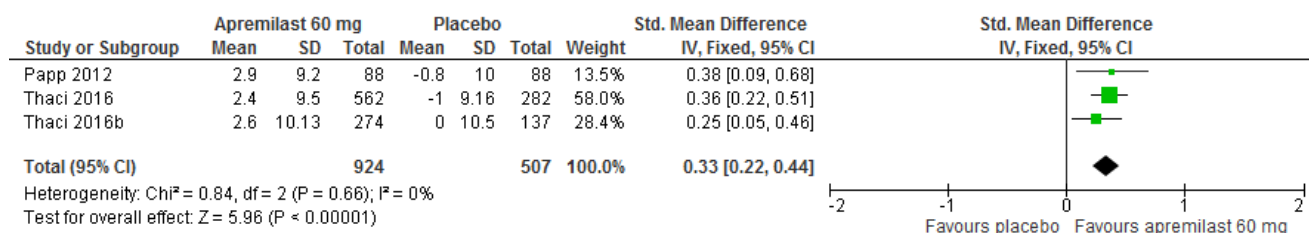
Figur 5. Genomsnittlig förändring på EQ-5D efter 16 veckor (medelvärde och standardavvikelse)

Sammanvägda resultat från studie #4 (samma populationer som i studie #2 och #3)



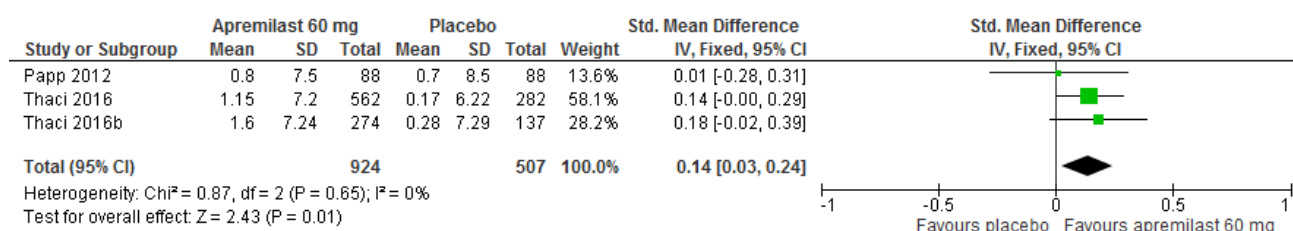
Figur 6. Genomsnittlig förändring på SF-36 (MCS) efter 16 veckor (medelvärde och standardavvikelse).

Sammanvägda resultat från studie #1 och #4 (#4 redovisar resultat från samma populationer som studie #2 och #3)



Figur 7. Genomsnittlig förändring på SF-36 (PCS) efter 16 veckor

Sammanvägda resultat från studie #1 och #4 (#4 redovisar resultat från samma populationer som studie #2 och #3)



Rad: 14A

Tillstånd: Psoriasis, svår

Åtgärd: TNF-hämmare etanercept

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda etanercept till personer med svår psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på psoriasissymtom. Upphandlingar och avtal om återbäring för flera TNF-hämmare innebär också att skillnaden i behandlingskostnad per år kan vara liten mellan biologisk systemisk behandling, som denna, och konventionell systemisk behandling, om hälso- och sjukvården väljer de TNF-hämmare som har lägst kostnad. Socialstyrelsen bedömer att det är kostnadseffektivt att använda de läkemedel som har lägst total behandlingskostnad, inklusive hänsyn till återbäring, när behandlingseffekten anses likvärdig.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erythroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av hudytan som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Svår psoriasis definieras oftast som psoriasis med PASI ≥ 10 , DLQI ≥ 10 .

Åtgärden avser behandling med TNF-hämmaren etanercept. Frågeställningen avser om behandling med TNF-hämmaren etanercept är en effektiv behandling vid svår psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår psoriasis vulgaris har systemisk behandling med TNF-hämmaren etanercept i dosen 50–100 mg per vecka jämfört med placebo följande effekter:

- större effekt på psoriasis mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 50 –100 efter 12–24 veckor (starkt vetenskapligt underlag).

Resultat för behandlingsdosen 50 mg per vecka efter 12 veckor:

- större effekt (52,5 procentenheter fler, RR 5,66 och 95 % KI, 4,33 till 7,41) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 50 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (31,2 procentenheter fler, RR 11,31 och 95 % KI, 6,61 till 19,34) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 75 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (11,1 procentenheter fler, RR 14,49 och 95 % KI, 5,09 till 41,21) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 90 (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Resultat för behandlingsdosen 50 mg per vecka efter 24 veckor:

- redovisas inte här eftersom det vetenskapliga underlaget för de enskilda resultaten är otillräckligt.

Resultat för behandlingsdosen 100 mg per vecka efter 12 veckor:

- större effekt (62,7 procentenheter fler, RR 5,30 och 95 % KI, 4,43 till 6,34) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 50 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (44,7 procentenheter fler, RR 10,62 och 95 % KI, 8,55 till 13,20) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 75 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (20,4 procentenheter fler, RR 14,94 och 95 % KI, 10,00 till 22,31) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 90 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (5,3 procentenheter fler, RR 14,65 och 95 % KI, 5,12 till 41,95) mätt som andelen patienter som uppnått PASI 100 (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Resultat för behandlingsdosen 100 mg per vecka efter 16 veckor:

- redovisas inte här eftersom det vetenskapliga underlaget för de enskilda resultaten är otillräckligt.

Vid svår psoriasis vulgaris har systemisk behandling med TNF-hämmaren etanercept i dosen 50–100 mg per vecka jämfört med placebo följande effekter:

- större effekt på livskvalitet mätt som förändring på DLQI eller CDLQI (mått för barn) efter 12–24 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Resultat för behandlingsdosen 50 mg per vecka efter 12 veckor:

- redovisas inte här eftersom det vetenskapliga underlaget för de enskilda resultaten är otillräckligt.

Resultat för behandlingsdosen 50 mg per vecka efter 24 veckor

- redovisas inte här eftersom det vetenskapliga underlaget för de enskilda resultaten är otillräckligt.

Resultat för behandlingsdosen 100 mg per vecka efter 12 veckor:

- större effekt (-6,09 och 95 % KI, -6,67 till -5,52) mätt som förändring på DLQI (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (47 procentenheter större förbättring och 95 % KI, 40 till 54) mätt som genomsnittlig procentuell förbättring på DLQI (begränsat vetenskapligt underlag)
- större effekt (15,4 procentenheter fler, RR 6,35 och 95 % KI, 2,34 till 17,22) mätt som andel patienter med 0 på DLQI (begränsat vetenskapligt underlag)
- större effekt (48,0 procentenheter fler, RR 2,69 och 95 % KI, 2,21 till 3,27) mätt som andel patienter med ≥ 5 skalstegs minskning på DLQI (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (28,0 procentenheter fler, RR 4,50 och 95 % KI, 2,56 till 7,90) mätt som andel patienter med 0 eller 1 på DLQI (begränsat vetenskapligt underlag).

För TNF-hämmaren etanercept jämfört med placebo visar effekterna av de två gängse behandlingsdoser av etanercept, 50 mg respektive 100 mg per vecka, att etanercept har stor effekt på svår psoriasis och att en relativt hög andel patienter uppnår förbättring efter 12 veckors behandling. Resultaten visar samtidigt att effektstorleken är dosberoende.

Flera studier har redovisat resultat för behandlingseffekter på livskvalitet, och sammantaget visar de att etanercept bidrar till en bättre livskvalitet efter 3–6 månader. 5 resultat har en tillräcklig tillförlitlighet för vi ska kunna uttala oss om en specifik effektstorlek, och även övriga resultat överensstämmer med och stärker bilden av en kliniskt relevant förbättring.

Etanercept är den enda TNF-alfahämmare som prövats i en randomiserad kontrollerad studie på barn med svår psoriasis. Resultaten överensstämmer med effekterna vid behandling av vuxna: Etanercept hade stor effekt på psoriasis och på livskvalitet efter 12 veckor hos studiedeltagarna som var mellan 4 och 17 år gamla. Studien var dock liten och räcker inte ensam för säkra slutsatser.

I uppdraget för undersökningen ingick att jämföra effekterna av etanerceptbehandling med behandlingsalternativet metotrexat. För den jämförelsen saknades randomiserade kontrollerade studier av tillräckligt god kvalitet.

Etanercept ges som subkutan injektion, antingen med förfylld penna eller med spruta som efter kort upplärning kan fyllas och ges av patienten själv i hemmet. En marginellt högre andel patienter kan få hudreaktioner vid insticksstället jämfört med behandling med övriga TNF-alfahämmare.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Mellan 0,6 och 2,8 procent av de patienter som behandlades med etanercept drabbades av en allvarlig behandlingsrelaterad händelse under studieperioden. Motsvarande andelar i kontrollgrupperna var 1,0–8,8 procent i de

studier som rapporterade uppgiften [1, 2, 5, 10, 11, 13-17]. Andelen studieavbrott till följd av biverkningar var 0–3,5 procent i interventionsgrupperna, och 0–10,9 procent i kontrollgrupperna [1, 2, 5, 6, 9, 11, 13-17].

Nedan rapporteras de vanligaste behandlingsrelaterade händelserna (i flertalet studier definierat som förekomst hos minst 5 procent av deltagarna i någon av jämförelsegrupperna) med fokus på händelser som rapporterats i fler än en studie och med högre frekvens i interventionsgrupperna jämfört med placebo (för mer detaljerad information, se Tabell 2). Rapporteringen täcker som längst 24 veckors behandling och uppföljning.

Insticksstället för den subkutana injektionen

13–17 procent av de patienter som behandlades med etanercept i dosen 50 mg per vecka fick en reaktion vid insticksstället för den subkutana injektionen [1, 6, 7, 9]. För dosen 100 mg per vecka var andelen 9,0–18 procent [2, 6, 7, 9, 10, 16], medan motsvarande andelar i kontrollgrupperna var 0,7–12 procent [1, 2, 6, 7, 9, 10, 16]. Hos 2–12 procent i etanerceptgrupperna uppstod hudrodnader eller blåmärken, jämfört med 1,2–11 procent i kontrollgrupperna.

Infektioner

Fler patienter i etanerceptgrupperna rapporterade influensaliknande symtom jämfört med dem i kontrollgrupperna (5–10,2 procent respektive 0–2 procent) [1, 6]. Men resultaten bygger på rapporter från enbart 2 studier. I övrigt angav 15,4–28,1 procent i etanerceptgrupperna någon infektion, jämfört med 13,9–28,1 procent i kontrollgrupperna [2, 10, 13, 14, 17]. Även förekomsten av specifika infektioner som övre luftvägsinfektioner var ungefär densamma i båda jämförelsegrupperna [1, 6, 7, 9, 10, 17].

Andra behandlingsrelaterade händelser

Huvudvärk förekom hos 12–16 procent av de patienter som behandlades med 50 mg etanercept per vecka [1, 6, 7, 9] och hos 2,9–11 procent hos dem som behandlades med 100 mg per vecka [6, 7, 10, 15]. Motsvarande siffror för placebobehandlade patienter var 2,2–13 procent. Något fler patienter i etanerceptgrupperna rapporterade trötthet (2–5,2 procent, jämfört med 0–3 procent i kontrollgrupperna) [1, 7]. Förekomsten av ledsmärta var ungefär densamma i båda jämförelsegrupperna i de studier som rapporterade uppgiften [10].

Barn

I den studie som undersökte etanerceptbehandling av barn och unga var den totala andelen behandlingsrelaterade händelser lägre i interventionsgruppen jämfört med i kontrollgruppen [3]. Dock avbröt fler deltagare i interventionsgruppen studien på grund av biverkningar, och förekomsten av infektioner och hudreaktioner vid insticksstället för den subkutana injektionen var högre [3].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 15 randomiserade kontrollerade studier, varav två publicerades i samma artikel [10]. Studierna utfördes i Europa [1, 6, 10, 12, 17], Nordamerika [2–4, 6–10, 12, 14, 17], Sydamerika [10], Australien [10],

Ryssland [10] eller vid center spridda över världen [5, 11, 15, 16]. I två publikationer redogjordes för en studie där patientpopulationen utgjordes av barn i åldern 4–17 år [3, 4]. Slutsatserna för effekter på psoriasis baseras på 5 983 personer från samtliga 15 randomiserade kontrollerade studier, och för livskvalitet på 5 424 patienter från 14 randomiserade kontrollerade studier.

I vuxna patientpopulationer behandlades *interventionsgrupperna* med subkutan injektion med 50 mg etanercept per vecka fördelat på ett eller två behandlingstillfällen (Tabell 3), eller med 100 mg etanercept per vecka fördelat på ett eller två behandlingstillfällen (Tabell 4). I studien med barn och unga var behandlingsdosen 0,8 mg per kilogram kroppsvikt och vecka. Maxdosen fick dock inte överstiga 50 mg per vecka (Tabell 5). *Jämförelsegrupperna* behandlades med placebo. I samtliga studier var uppföljningstiden 12 veckor, undantaget två studier med 16 [15] respektive 24 veckors uppföljningstid [7].

För inklusion krävdes måttlig till svår psoriasis definierat som påverkan på minst 10 procent av kroppsytan [9, 15–17], i kombination med PASI ≥ 10 [1–5, 7, 8, 10, 11]. I några studier krävdes dessutom ≥ 3 på bedömningsskalan PGA och PASI ≥ 12 [3–7, 10–17]. Samtliga studier ställde krav på att deltagarna var behandlingsnaiva för TNF-alfahämmare och för etanercept. Två studier krävde behandlingsnaivitet för IL 12/23-hämmare [13, 14]. Flertalet studier inkluderade enbart patienter som annars hade varit kandidater för annan systemisk behandling eller för ljusbehandling [2–4, 6–9, 12, 15–17]. Två studier inkluderade enbart patienter som tidigare inte svarat på eller tolererat annan systemisk behandling eller ljusbehandling [1, 5].

Saknas någon information i studierna?

Ja. Jämfört med frågeställningarna saknas information om effekter av etanercept jämfört med metotrexat.

Hälsoekonomisk bedömning

TNF-alfahämmare har funnits i hälso- och sjukvården i cirka 20 år och omkring 10 år som godkända för psoriasis och betydande erfarenhet av användning av läkemedlen. Det finns nu även biosimilarer tillgängliga. Det saknas dock tillräckligt med underlag från randomiserade och direkt jämförande studier för att göra direkta jämförelser mellan de fyra TNF-alfahämmare. Socialstyrelsens har använt underlag från Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) samt fört en dialog med Landstingens samverkansmodell för läkemedel. Socialstyrelsen har även genomfört egna kostnadsberäkningar.

För TNF-alfahämmarna etanercept och adalimumab finns både originalpreparat och biosimilarer. Inom ramen för landstingens samverkansmodell för läkemedel finns avtal om återbäring som innebär att den beräknade genomsnittliga läkemedelskostnaden per år är betydligt lägre än officiellt redovisade listpriser (apotekens utförsäljningspris, AUP). För några av dessa läkemedel är återbäringen mycket stor jämfört med listpriset.

Avtalen för etanercept och adalimumab gäller med samma villkor för alla landsting. Däremot varierar återbäringens storlek betydligt mellan olika läkemedel. Infliximab upphandlas som slutenvårdsläkemedel av de enskilda

landstingen och dessa avtal kan medföra lägre läkemedelskostnader än listpriset. Landstingens egen upphandling innebär att läkemedelskostnaden för infliximab kan variera mellan landsting.

Det finns flera TNF-alfahämmare som har läkemedelskostnader mellan 30 000 kronor och 60 000 kronor per år enligt listpris per person med svår psoriasis. Samtidigt finns det andra som kostar över 140 000 kronor per år. Den totala behandlingskostnaden inkluderar även kostnader för läkarbesök, monitorering och produktionsbortfall. Dessa kostnader beräknas vara mindre än 10 000 kronor per år per behandlad person med adalimumab och etanercept. TNF-hämmaren infliximab ges däremot genom infusion på sjukhus var åttonde vecka och kostnader för läkarbesök, monitorering och produktionsbortfall beräknas vara över 30 000 kronor per år per behandlad person.

Socialstyrelsen bedömer att det är kostnadseffektivt att behandla med de läkemedel som har lägst total behandlingskostnad, inklusive hänsyn till återbäring, när behandlingseffekten anses likvärdig för dessa.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur.

Resultat från litteratursökning som genomfördes i oktober 2016 och april 2018.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	17 764
Abstrakt som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1 817
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	15

Tabellering av inkluderade studier.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
van de Kerkhof et al 2008 [1] Multicentre study performed in nine European countries (Belgium, France, Germany, Hungary, Italy, the Netherlands, Poland, Romania and Spain) RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> Adult patients with stable plaque psoriasis involving ≥10% of body surface area and PASI ≥10. Non-responders or intolerant to phototherapy or other systemic therapy BMI (inclusion criteria) <38 kg/m ² Treatment naive to any TNF-inhibitor	Intervention (I) Etanercept 50 mg per week for 24 weeks (subcutaneous injections, once weekly) n=96 <i>Drop-out rate at 12 weeks</i> 6/96 (6.3%)	Comparison (C) Placebo for 12 weeks, and etanercept 50 mg per week for 12 weeks thereafter (subcutaneous injections, once weekly). n=46 <i>Drop-out rate at 12 weeks</i> 10/46 (21.7%)	Analysis Model Modified ITT (all who received ≥1 dose test substance) <i>Missing data</i> LOCF Results PASI ≥50 I: 66/96 (68.8%) C: 4/46 (8.7%) I vs C: p<0.0001 PASI ≥75 (primary endpoint) I: 36/96 (37.5%) C: 1/46 (2.2%)	Adverse events AEs (week 0–12) <i>Patients with serious AEs, n (%)</i> I: 2.1% C: 6.5% <i>AEs leading to discontinuation, n (%)</i> I: 3/96 (3.1%) C: 3/46 (6.5%) <i>Reported treatment emergent adverse events occurring in >5% of participants,</i>	Risk of bias Acceptable Comment Conflict of interest Sponsored by Wyeth Pharmaceuticals, the manufacturer of the test substance. Several authors were employed by the study sponsor

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	<i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, (%)</i> I: 38.8%/61.5% C: 45.6%/54.4% <i>Ethnicity</i> No information <i>BMI (kg/m²), mean±SD</i> I: 27.5±4.1 C: 26.8±5.9 Study period June 2006–May 2007 Follow-up 12 weeks placebo controlled phase (plus 12 weeks OLE, not presented here)			I vs C: p<0.0001 <i>PASI ≥90</i> I: 13/96 (13.5%) C: 1/46 (2.2%) I vs C: p<0.05 <i>DLQI (mean improvement on DLQI-score)</i> I: 7,4 (54.5%) C: 1,2 (5.2%) I vs C: p<0.0001	<i>Headache, n (%)</i> I: 13/96 (13.5%) C: 1/46 (2.2%) I vs C: p=0.04 <i>Injection-site reaction, n (%)</i> I: 16/96 (16.7%) C: 1/46 (2.2%) I vs C: p=0.01 <i>Influenza-like syndrome, n (%)</i> I: 10/96 (10.4%) C: 0/46 (0%) I vs C: p=0.03 <i>Asthenia, n (%)</i> I: 5/96 (5.2%) C: 0/46 (0%) <i>Diarrhoea, n (%)</i> I: 5/96 (5.2%) C: 1/46 (2.2%) <i>Pruritus, n (%)</i> I: 14/96 (14.6%) C: 4/46 (8.7%) <i>Psoriasis, n (%)</i> I: 2/96 (2.1%) C: 3/46 (6.5%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
					Pharyngitis/laryngitis, n (%) I: 5/96 (5.2%) C: 1/46 (2.2%) URTI, n (%) I: 9/96 (9.4%) C: 5/46 (10.9%)	
Tyring et al 2006 [2] Multicentre study performed at 39 sites in the USA and in Canada RCT	Population Inclusion criteria Adult patients (>18 years) with active, stable psoriasis involving ≥10% body surface area and PASI ≥10. Earlier phototherapy or systemic treatment (or candidate for phototherapy) required <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, (%)</i> I: 34.7%/65.3% C: 29.6%/70.4% <i>Ethnicity (Caucasian), (%)*</i> I: 90.4% C: 87.9%	Intervention (I) Etanercept 100 mg/week (two injections of 25 mg per dose, twice weekly) n=311 <i>Drop-out rate</i> 6/311 (1.9%)	Comparison (C) Placebo (two injections, twice weekly) n=309 <i>Drop-out rate</i> 17/309 (5.5%)	Analysis model mITT (all who received ≥1 dose included) Results – week 12 <i>PASI ≥50, n (%)</i> I: 229/311 (74%) C: 43/306 (14%) I vs C mean difference [95% CI]: 60% [53, 66], p<0.0001 <i>PASI ≥75 (primary outcome)</i> I: 147/311 (47%) C: 15/306 (5%) I vs C mean difference [95% CI]: 42% [36, 48], p<0.0001 <i>PASI ≥ 90</i> I: 65/311 (21%)	Adverse events <i>At least one adverse event (headache, injections site bruising, fatigue or arthralgia)</i> I: 153/312 (49.0%) C: 137/306 (44.8%) <i>Withdrew due to adverse event</i> I: 4/312 (1.3%) C: 5/306 (1.6%) <i>At least 1 serious adverse event</i> I: 6/312 (1.9%) C: 3/306 (1.0%) <i>Reported treatment emergent adverse events occurring in >5% of participants</i>	Risk of bias Acceptable Comment Conflict of interest Sponsored by the Immunex/Amgen the manufacturer of the test substance. Immunex was involved in the design of the study and Amgen in the analysis of data and the writing of the manuscript

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Bodyweight (kg), mean* I: 92.6 C: 91.0 *Information from Tying et al 2008 Treatment naive to any TNF-inhibitor. Study period June 2003–January 2004 Follow-up 12-week placebo-controlled trial, followed by an 84-week OLE			C: 4/306 (1%) I vs C mean difference: 20% [15, 24], $p < 0.0001$ DLQI (mean improvement on DLQI-score) I: 69.1% C: 22.1% I vs C mean difference [95% CI]: 47% [40, 54]	At least one infection (nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, sinusitis) I: 87/312 (27.9%) C: 71/306 (23.2%) At least one injections site reaction I: 34/312 (10.9%) C: 2/306 (0.7%)	
Paller et al 2008 Etanercept Psoriasis Study Group [3] Multicentre study performed at 42 sites in the USA and in Canada RCT	Population Inclusion criteria Children aged 4–17, with stable plaque psoriasis for at least 6 months involving >10% body surface area, PGA score ≥ 3, and with PASI >12. Earlier or current phototherapy or systemic treatment, or poorly controlled	Intervention (I) Etanercept, 0.8 mg/kg up to a maximum dose of 50 mg/week (subcutaneous injections, once weekly) n=106 (of which 38 aged 4–11 and 68 aged 12–17) Drop-out rate at 12 weeks 6/100 (6.0%)	Comparison (C) Placebo for 12 weeks, and thereafter etanercept, 0.8 mg/kg up to a maximum dose of 50 mg/week (subcutaneous injections) n=105 (of which 38 aged 4–11 and 67 aged 12–17)	Analysis model ITT (all randomised patients) Missing data NRI Results – week 12 PASI ≥ 50 I: 79/106 (75%) C: 24/105 (23%) I vs C: $p < 0.001$	Adverse events Exposure adjusted adverse events through week 48 (occurring ≥ 10 times in the etanercept group/100 patient years) Total n of adverse events (infections) I: 554.5/100 years C: 765.4/100 years	Risk of bias Acceptable Comment Conflict of interest Sponsored by pharmaceutical company (Immunex/Amgen and by Wyeth Pharmaceuticals) which contributed in data collection, analysis and interpretation of data,

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	disease with topical treatment BMI (median at baseline) was 18.1 in age group 4–11 (36% of patients) and 25.2 in age group 12–17 (64% of patients) Baseline characteristics Female/Male, (%) I: 48.1%/51.9% C: 49.5%/50.5% Ethnicity (Caucasian), (%) I: 78.3% C: 71.4% Bodyweight (kg), median [range] I: 59.6 [17.7, 168.3] C: 59.8 [17.2, 131.5] Treatment naive to any TNF-inhibitor Study period September 2004–November 2005 Follow-up		Drop-out rate at 12 weeks 27/105 (25.7%)	<i>PASI</i> ≥ 75 (primary endpoint) I: 60/106 (57%) C: 12/105 (11%) I vs C: p <0.001 <i>PASI</i> ≥ 90 I: 29/106 (27%) C: 7/105 (7%) I vs C: p <0.001 CDLQI improvement I: 55/106 (52%) C: 19/105 (18%) I vs C: p <0.001	Selected events through week 48 (n exposure adjusted events/100 years) after etanercept exposure Adverse events leading to study withdrawal I: 2.4/100 years C: 0/100 years Adverse event excluding infection I: 287.6/100 years C: 430.5/100 years Infection I: 229.3/100 years C: 308.3/100 years Severe adverse event, excluding infection I: 1.8/100 years C: 15.9/100 years Severe infection I: 2.4/100 years C: 0 Injection site reaction	and in writing the report

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	12 weeks RCT plus 24 weeks OLE, plus 12 weeks with- drawal and re- treatment RCT				I: 37.6/100 years C: 26.6/100 years	
Langley et al 2011 [4] For main publica- tion, see Paller et al. 2008 [3] RCT	Population, study period and follow up See [3]	Intervention (I) See [3]	Comparison (C) See [3]	Analysis model See [3] Results – week 12 (not reported un- der [3]) <i>CDLQI, mean change on total score ±SD</i> I: 5.4±5.6 C: 3.1±5.1 I vs C: not given	Adverse events See [3]	Risk of bias Acceptable Comment Conflicts of interest See [3]
Bachelez et al 2015 [5] Multicentre study performed at 122 centres all over the world (excluding the USA and Can- ada) RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> Adult patients ≥18 yrs with chronic stable plaque pso- riasis for at least 12 months, involving at least 10% body surface area, with PASI ≥12 and PGA (physician's) as- sessed as moder- ate to severe. Non- responder or intol- erant to conven- tional systemic	Intervention (I) Etanercept 100 mg/week (sub- cutaneous injec- tions of 50 mg twice weekly) n=336 <i>Drop-out rate</i> 23/336 (6.8%) at 12 weeks	Comparison (C) Placebo injections twice weekly n=108 <i>Drop-out rate</i> 13/108 (12%) at 12 weeks	Analysis model ITT (all randomised who received at least 1 dose of study drug) <i>Missing data</i> NRI Results – week 12 <i>PASI ≥50</i> I: 269/335 (80.3%) C: 22/107 (20.6%) I vs C: p<0.0001	Adverse events AEs at 12 weeks <i>Treatment emer- gent adverse events (TEAE)*</i> Any TEAE I: 192/335 (57%) C: 55/107 (51%) <i>Serious TEAEs</i> I: 7/335 (2%) C: 2/107 (2%)	Risk of bias Acceptable Comment The study was de- signed primarily to investigate non-in- feriority of tofa- citinib vs etaner- cept or placebo. Conflict of interest Sponsored by pharmaceutical company (Pfizer)

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	therapy. No previous exposure to etanercept <i>Baseline characteristics</i> Female/Male, % I: 30%/70% C: 34%/66% Ethnicity (Caucasian), % I: 87% C: 84% Bodyweight (kg), median [range] I: 82.0 [48.0, 143.5] C: 80.2 [46.5, 130.0] Study period November 2010–September 2012 Follow-up 12 weeks treatment plus 2–4 weeks post treatment			<i>PASI ≥75 (co-primary outcome)</i> I: 197/335 (58.8%) C: 6/107 (5.6%) I vs C: $p<0.0001$ <i>PASI ≥90</i> I: 108/335 (32.2%) C: 1/107 (0.9%) I vs C: $p<0.0001$ <i>DLQI, ≥5 point reduction from baseline</i> I: 218/292 (74.7%)* C: 28/88 (31.8%)* I vs C: $p<0.0001$ *lower response rates	<i>Discontinuation due to TEAE</i> I: 11/335 (3%) C: 4/107 (4%) <i>Worsening of PASI score ≥25% during treatment</i> I: 6/335 (1.8%) C: 17/107 (15.9%) <i>Post treatment Worsening of PASI score ≥25% post treatment</i> I: 0/335 (0%) C: 1/107 (1%) *Most common TEAE was infection, in most cases respiratory infections	Inc.) which contributed in data collection, analysis and interpretation of data, and in writing the report
Papp et al 2005 Etanercept Psoriasis Study Group	Population Adult patients (≥18 years), with stable psoriasis involving ≥10% body surface area and PASI ≥10.	Intervention (I) Intervention 1 Etanercept 50 mg/week (in two	Comparison (C) Placebo for 12 weeks and etanercept 50 mg/week, weeks 13–24 (in	Analysis model ITT (all randomised who received at least 1 dose of study drug)	Adverse events Proportion afflicted by adverse events At 0–12 weeks	Risk of bias Acceptable Comment Conflict of interest

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
[6] Multicentre study performed at 50 sites in the USA, Canada and Western Europe RCT	At least 1 previous phototherapeutic or systemic treatment. Treatment naive to TNF-inhibitors <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, %</i> I1: 35%/65% I2: 33%/67% C: 36%/64% <i>Ethnicity (Caucasian), (%)</i> I1: 92% I2: 89% C: 91% <i>Bodyweight</i> No information Study period May 2002–July 2003 Follow-up 12 weeks RCT plus 12 weeks OLE (all patients received etanercept during the OLE)	25 mg subcutaneous injections per week) for 24 weeks n=194 <i>Drop-out rate</i> 5/196 (2.5%) at 12 weeks 11/196 (5.6%) at 24 weeks Intervention 2 Etanercept 100 mg/week for 12 weeks (in two 50 mg subcutaneous injections per week) and 50 mg/week, weeks 13–24 (in subcutaneous injections twice per week) n=196 <i>Drop-out rate</i> 4/194 (2%) at 12 weeks 9/194 (4.6%) at 24 weeks	subcutaneous injections twice per week) n=193 <i>Drop-out rate</i> 15/193 (7.8%) at 12 weeks 25/193 (12.9%) at 24 weeks	<i>Missing data</i> LOCF Results – week 12 <i>PASI ≥50</i> I1: 126/196 (64%) I2: 150/194 (77%) C: 18/193 (9%) I1, I2 vs C: p<0.0001 <i>PASI ≥75 (primary endpoint)</i> I1: 67/196 (34%) I2: 96/194 (49%) C: 6/193 (3%) I1, I2 vs C: p<0.0001 <i>PASI ≥90</i> I1: 21/196 (11%) I2: 40/194 (21%) C: 1/193 (1%) I1, I2 vs C: p<0.0001	<i>Withdrawal due to adverse events</i> I1: 3/196 (1.5%) I2: 2/194 (1%) C: 2/193 (1%) <i>Injection site reaction</i> I1: 26/196 (13%) I2: 35/194 (18%) C: 11/193 (6%) URTI I1: 26/196 (13%) I2: 25/194 (13%) C: 25/193 (13%) <i>Headache</i> I1: 23/196 (12%) I2: 21/194 (11%) C: 15/193 (8%) <i>Injection site ecchymosis</i> I1: 24/196 (12%) I2: 15/194 (8%) C: 22/193 (11%) <i>Accidental injury</i> I1: 8/196 (4%) I2: 13/194 (7%) C: 12/193 (6%)	The study was sponsored by a pharmaceutical company: Immunex Corporation and Amgen

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
					"Flu syndrome" I1: 9/196 (5%) I2: 8/194 (4%) C: 3/193 (2%)	
Krueger et al. 2005 [12] For main publica- tion, see [6] RCT	Population, study period and follow- up See [6] <u>Baseline character- istics (DLQI only)</u> DLQI-score at baseline, mean (SD) I1: 11.5 (7.2) I2: 11.4 (6.5) C: 12.2 (6.8)	Interventions See [6]	Comparison See [6]	Analysis model See [6] Results at 12 weeks DLQI, mean per- centage improve- ment: I1: 65% I2: 70% C: 6% I1 vs C: p<0.0001 I2 vs C: p<0.0001 Patients with ≥5 points improve- ment on the DLQI- score, n (%) I1: 140/194 (72.2%) I2: 150/194 (77.3%) C: 50/193 (25.9%)	Adverse events See [6]	Risk of bias and comment See [6]
Leonardi et al 2003 Etanercept Psoria- sis Study Group [7]	Population Adult patients (≥18 yrs) with stable plaque psoriasis in- volving ≥10% body surface area and PASI ≥10. At least 1 previous photo- therapeutic or sys- temic treatment.	Intervention (I) Intervention 1 Etanercept 50 mg/week (in 25 mg subcutane- ous injections twice weekly) for 24 weeks	Comparison (C) Placebo for 12 weeks and etanercept 50 mg/week, weeks 13–24 (in subcutaneous in- jections twice weekly)	Analysis model ITT (all randomised who received at least 1 dose of study drug) Missing data LOCF	Adverse events Proportion adverse events occurring in at least 5% of pa- tients in any treat- ment group AEs week 0–12	Risk of bias Acceptable Comment Drop-out rates per comparison groups not given

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Multicentre study performed at 47 sites in the USA RCT	Treatment naive to TNF-inhibitors or other biologic therapies. <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, (%)</i> I1: 33%/67% I2: 35%/65% C: 37%/63% <i>Ethnicity (Caucasian), (%)</i> I1: 85% I2: 87% C: 90% <i>Bodyweight</i> No information Study period December 2001–October 2002 Follow-up 12 weeks (placebo-controlled phase) plus 12 weeks of active treatment all groups <i>Drop-out rate (overall)</i>	Allocation n=167 <i>Drop-out rate</i> n.g./group Intervention 2 Etanercept 100 mg/week (in 50 mg subcutaneous injections twice weekly) for 24 weeks Allocation n=168 <i>Drop-out rate</i> Not given/group The trial also included a third intervention arm where patients received 25 mg etanercept per week	n=168 <i>Drop-out rate</i> Not given/group	Results – week 12 <i>PASI</i> ≥50 I1: 94/162 (58%) I2: 121/164 (74%) C: 24/166 (14%) I1, I2 vs C: p< 0.001 <i>PASI</i> ≥75 (primary endpoint) I1: 55/162 (34%) I2: 81/164 (49%) C: 6/166 (4%) I1, I2 vs C: p<0.001 <i>PASI</i> ≥90 I1: 19/162 (12%) I2: 36/164 (22%) C: 1/166 (1%) I1, I2 vs C: p<0.001 <i>DLQI, mean relative improvement, %±SE</i> I1: 50.8±3.8 I2: 61.0±4.3 C: 10.9±4.8 I1, I2 vs C: p<0.001	<i>Injection site reaction</i> I1: 17% I2: 13% C: 12% <i>Headache</i> I1: 12% I2: 7% C: 7% <i>URTI</i> I1: 9% I2: 5% C: 11% <i>Injection-site-ecchymosis</i> I1: 2% I2: 5% C: 4% <i>Asthenia</i> I1: 4% I2: 2% C: 3% <i>Myalgia</i> I1: 4% I2: 2% C: 2% <i>Accidental injury</i>	Withdrawal rates due to adverse events per comparison groups not given Conflict of interest The study was sponsored by a pharmaceutical company: Immunex Corporation and Amgen

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	6% at 12 weeks with "similar proportions of patients completing treatment in each group"				I1: 3% I2: 4% C: 4% <i>Sinusitis</i> I1: 0 I2: 0 C: 1% <i>Nausea</i> I1: 2% I2: 2% C: 1% <i>Rash</i> I1: 2% I2: 3% C: 2%	
Feldman et al 2005 Etanercept Psoriasis Study Group [8] Report on QoL (for main publication, see Leonardi et al 2003 [7])	Population and study period See Leonardi et al 2003 [7] Follow-up 2, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 weeks after initiation of therapy	Intervention (I) See Leonardi et al 2003 [7]	Comparison (C) See Leonardi et al 2003 [7]	Analysis model Results – week 12 <i>DLQI, mean relative (percentage) improvement</i> See Leonardi et al 2003 [7] <i>DLQI, proportion patients achieving 0 (0=not at all affected by psoriasis)</i> I1: ≈6%	Adverse events See Leonardi et al 2003 [7]	Risk of bias Acceptable Comment Conflict of interest The study was sponsored by a pharmaceutical company: Amgen and subsidiaries

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
				I2: ≈11% I3: ≈30% C: ≈2% I1–I3 vs C: p <0.001		
Gottlieb et al 2003 [9] Multicentre study performed in the USA RCT	Population Adult patients (≥18 years) with stable plaque psoriasis involving ≥10% body surface area. At least 1 previous systemic therapy or phototherapy <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, %</i> I: 42%/58% C: 33%/67% <i>Ethnicity (Caucasian), (%)</i> I: 89% C: 95% <i>Bodyweight (kg) mean</i> I: 91.8 C: 90.7 Study period August 2000–January 2001 Follow-up	Intervention (I) Etanercept 50 mg/week (in 25 mg subcutaneous injections twice weekly) for 24 weeks n=57 BMI: 30.9 <i>Drop-out rate, 12 weeks</i> 4/57 (7%) <i>Drop-out rate, 24 weeks</i> 9/57 (15.8%)	Comparison (C) Placebo (in subcutaneous injections twice weekly) for 24 weeks n=55 BMI: 29.8 <i>Drop-out rate</i> 15/55 (27.3%) at 12 weeks 43/55 (78.2%) at 24 weeks	Analysis model ITT (all randomised who received at least 1 dose of study drug). Missing values imputed by LOCF Results – week 12 PASI ≥50 I: 40/57 (70%) C: 6/55 (11%) I vs C: p <0.001 <i>PASI ≥75 (primary endpoint)</i> I: 17/57 (30%) C: 1/55 (2%) I vs C: p <0.001 <i>PASI ≥90</i> I: 7/57 (12%) C: 0/55 (0%) I vs C: p=0.03 Results – week 12 PASI ≥50 I: 44/57 (77%)	Adverse events AEs occurring in more than 10% or more during 24 weeks <i>Withdrawals due to adverse events</i> I: 2/57 (3.5%) C: 6/55 (10.9%) <i>URTI</i> I: 35% C: 20% <i>Headache</i> I: 16% C: 13% <i>Bruise at injection site</i> I: 11% C: 9% <i>Sinusitis</i> I: 14% C: 4%	Risk of bias Acceptable Comment Conflict of interest The study was sponsored by a pharmaceutical company: Immunex Corporation, a subsidiary of Amgen

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	24 weeks placebo controlled phase (primary endpoint after 12 weeks, but placebo controlled phase continued for an additional 12 weeks)			C: 7/55 (13%) I vs C: p <0.001 PASI ≥75 I: 32/57 (56%) C: 3/55 (5%) I vs C: p <0.001 PASI ≥90 I: 12/57 (21%) C: 0/55 (0%) I vs C: p <0.001 DLQI, % improvement mean±SE I: 64±5 C: 7±8	Pain I: 7% C: 7% Peripheral edema I: 2% C: 9% Hypertension I: 7% C: 4% Accidental injury I: 7% C: 4% 5 serious events occurred. None of them were considered as drug related	
Griffiths et al 2015 [10A] (UNCOVER-2) Multicentre study performed at 126 study sites in north	Population Adult patients (≥18 years) with chronic plaque psoriasis (diagnosis ≥6 months) involving ≥10% body surface area, PGA (physician's) ≥3 and PASI ≥12. Treatment naïve to etanercept	Intervention (I) Etanercept 100 mg/week (in 50 mg subcutaneous injections twice weekly) for 12 weeks n=358 <i>Drop-out rate</i>	Comparison (C) Placebo (in subcutaneous injections twice weekly) for 12 weeks n=168 <i>Drop-out rate</i> 10/168 (5.9%)	Analysis model ITT. Continuous measures analysed using a mixed model for repeated measures <i>Missing data</i> NRI Results – week 12	Adverse events, as reported <i>Any treatment emergent adverse event</i> I: 59.1% C: 53.3% <i>Death</i> I: 0	Risk of bias Acceptable Comment Study funded by Eli Lilly and Co. Study sponsor involved in the design of the study and carried out the data analysis

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
America, Europe and Australia RCT	<i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, %</i> I: 34%/66% C: 29%/71% <i>Ethnicity (Caucasian), %</i> I: 94% C: 89% <i>BMI (kg/m²), mean±SD</i> I: 31±7 C: 31±7 Study period May 2012–December 2013 Follow-up 12 weeks placebo-controlled trial	25/358 (7%)		<i>PASI ≥75</i> I: 149/358 (41.6%) C: 4/168 (2.4%) I vs C: p <0.0001 <i>PASI ≥90</i> I: 67/358 (18.7%) C: 1/168 (0.6%) I vs C: p <0.0001 <i>PASI-100</i> I: 19/358 (5.3%) C: 1/168 (0.6%) I vs C: p=0.0082 <i>DLQI, score change from baseline±SE</i> I: -7.7±0.3 C: -2.0±0.4 I vs C: p <0.0001	C: 0 <i>Non-fatal serious adverse event</i> I: 2.2% C: 1.2% <i>Any infection</i> I: 27.5% C: 27.5% <i>Nasopharyngitis</i> I: 10.1% C: 10.2% <i>Injection site reaction</i> I: 10.9% C: 0.6% <i>Injection site erythema</i> I: 5.0% C: 1.2% <i>Injection-site pain</i> I: 1.1% C: 1.2% <i>Pruritus</i> I: 1.1% C: 2.4%	The study was designed to compare ixekizumab with etanercept and placebo

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
					Headache I: 5.6% C: 1.8% Arthralgia I: 2.8% C: 2.4%	
Griffiths et al 2015 [10B] (UNCOVER-3) Multicenter study performed at 126 study sites in north and south America, Europe and Russia RCT	Population See [10A] <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, %</i> I: 30%/70% C: 29%/71% <i>Ethnicity (Caucasian), %</i> I: 92% C: 91% <i>BMI (kg/m²), mean±SD</i> I: 31±8 C: 30±6 Study period August 2012–February 2014 Follow-up 12 weeks placebo-controlled phase	Intervention (I) See [10A] n=382 <i>Drop-out rate</i> 13/382 (3.4%)	Comparison (C) See [10A] n=193 <i>Drop-out rate</i> 10/193 (5.2%)	Analysis model See [10A] Results – week 12 <i>PASI ≥75</i> I: 204/382 (53.4%) C: 14/193 (7.3%) I vs C: p<0.0001 <i>PASI ≥90</i> I: 98/382 (25.7%) C: 6/193 (3.1%) I vs C: p<0.0001 <i>PASI-100</i> I: 28/382 (7.3%) C: 0/193 I vs C: p<0.0001 <i>DLQI mean score change ±SE</i> I: -8.0±0.2 C: -1.7±0.3 I vs C: p<0.0001	Adverse events, as reported <i>Any treatment emergent adverse event</i> I: 49.0% C: 36.3% <i>Death</i> I: 0 C: 0 <i>Non-fatal serious adverse event</i> I: 1.3% C: 2.6% <i>Any infection</i> I: 15.4% C: 14.0% <i>Nasopharyngitis</i> I: 5.0% C: 5.7%	Risk of bias Acceptable Comment Conflict of interest Study was sponsored by a pharmaceutical company: Eli Lilly. Lilly also provided staff who helped analyse and interpret data

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
					<i>Injection site reaction</i> I: 10.7% C: 1.6% <i>Injection site erythema</i> I: 2.9% C: 0% <i>Injection-site pain</i> I: 1.3% C: 1.6% <i>Pruritus</i> I: 1.0% C: 0.5% <i>Headache</i> I: 2.9% C: 2.6% <i>Arthralgia</i> I: 1.8% C: 2.1%	
Langley et al 2014 [11] (FIXTURE)	Population Adult patients (≥18 years) with moderate to severe plaque diagnosed ≥6 months, involv-	Intervention (I) Etanercept 100 mg/week (in 50 mg subcutaneous injections twice weekly) weeks 0–12 and	Comparison (C) Placebo, (in subcutaneous injections twice weekly) for 12 weeks, n=326	Analysis model ITT, including all randomised patients. Missing values imputed as non-responders	Adverse events At 0–12 weeks (%) Any AE I: 57.5% C: 49.8%	Risk of bias Acceptable Comment The main purpose of the study was to

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
RCT	ing ≥10% body surface area, with ≥3 on modified investigator's global assessment scale and PASI ≥12. Treatment naive to etanercept <i>Baseline characteristics</i> Female/Male, % I: 28.8%/71.2% C: 27.3%/72.7% <i>Ethnicity (Caucasian), %</i> I: 67.5% C: 66.9% <i>BMI (kg/m²), mean±SD</i> I: 28.7±5.9 C: 27.9±6.1 Study period June 2011–June 2013 Follow-up 12 weeks placebo-controlled trial (induction period).	50 mg/week (once weekly injections) weeks 13–51 n=326 <i>Drop-out rate</i> 21/326 (6.4%) at 12 weeks	<i>Drop-out rate</i> 25/326 (7.7%) at 12 weeks	Results – week 12 <i>PASI ≥75</i> I: 142/323 (44.0%) C: 16/324 (4.9%) I vs C: not given <i>PASI ≥90</i> I: 67/323 (20.7%) C: 5/324 (1.5%) I vs C: Not given <i>PASI 100</i> I: 14/323 (4.3%) C: 0/324 I vs C: Not given <i>DLQI, mean absolute change</i> I: -7.9 C: -1.9 I vs C: Not given	<i>Death</i> I: 0 C: 0 <i>Non-fatal serious event</i> I: 0.9% C: 1.8% <i>Discontinuation due to AE</i> I: 1.9% C: 0.9% <i>Infection or infestation</i> I: 24.5% C: 19.3%	compare secukinumab with etanercept or placebo. Inferential statistics for comparison between etanercept and placebo were not calculated Conflicts of interest Study was sponsored by a pharmaceutical company: Novartis. Novartis also provided staff who helped design the study

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	After 12 weeks patients in placebo group with PASI improvement less than 75 were re-randomised. Efficacy assessments were made at the end of induction period and of maintenance period (week 52)					
Gottlieb et al 2011 [13] Multicentre study performed at 33 sites in the USA RCT	Population Adult patients (≥18 years) with moderate to severe plaque diagnosed ≥6 months, involving ≥10% body surface area, with ≥3 on Physician's Global Assessment scale and PASI ≥12 at baseline. Treatment naive to IL-12/23 inhibitor and to etanercept. <u>Baseline characteristics</u> Female/male I: 30.5%/69.5% C: 30.9%/69.1% Age yrs, mean (SD) I: 43.1 (12.5)	Intervention Etanercept 100 mg/week (in 50 mg subcutaneous injections twice weekly) week 0–11. n=141 Drop-out rate 7/141 (5%)	Comparison Placebo in s.c. injections matching active treatment. n=68 Drop-out rate 5/68 (7.3%)	Analysis model ITT – all randomised included. Missing values imputed as non-responders. Results at week 12 PASI ≥75 I: 56.0% C: 7.4% PASI ≥90 I: ca 10% C: ca 0% PASI 100 I: ca 4% C: ca 0% DLQI, patients with a score of 0 week 12 I: 30/141 (21.3%) C: 2/68 (2.9%)	Adverse events at week 12 Any adverse event I: 76/141 (53.9%) C: 31/68 (45.6%) Any serious adverse event I: 1/141 (0.7%) C: 1/68 (1.5%) Any AE leading to discontinuation I: 4/141 (2.8%) C: 0 Any infection I: 34/141 (24.1%) C: 13/68 (19.1%) Any serious infection I: 1/141 (0.7%) C: 0	Risk of bias Comment The study was primarily designed to investigate the effect of brikinumab compared to etanercept and to placebo. Only the comparison between etanercept and placebo is reported here. <i>Conflict of interest</i> The study was sponsored by Abbott Laboratories, the developer of brikinumab

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	C: 44.0 (13.6) Body weight, mean (SD) I: 94.5 kg (20.4) C: 96.5 kg (27.2) Ethnicity (caucasian) I: 95.6% C: 90.1% Study period June 2008–March 2009 Follow-up 12 weeks					
Strober et al 2011 [14] Multicentre study performed at 41 sites in the USA RCT	Population Adult patients (≥18 years) with moderate to severe plaque diagnosed ≥6 months, involving ≥10% body surface area, with ≥3 on Physician's Global Assessment scale and PASI ≥12 at baseline. Treatment naive to IL-12/23 inhibitor and to etanercept. <u>Baseline characteristics</u>	Intervention Etanercept 100 mg/week (in 50 mg subcutaneous injections twice weekly) week 0–11. n=139 Drop-out rate 12/139 (8.6%)	Comparison Placebo in s.c. injections matching active treatment. n=72 Drop-out rate 6/72 (8.3%)	Analysis model ITT – all randomised included. Missing values imputed as non-responders. Results at week 12 PASI ≥75 I: 39.6% C: 6.9% PASI ≥90 I: 13.7% C: 4.2% PASI 100 I: 5.8% C: 0	Adverse events at week 12 Any adverse event I: 69/139 (49.6%) C: 32/72 (44.4%) Any serious adverse event I: 1/139 (0.7%) C: 2/72 (2.8%) Any AE leading to discontinuation I: 4/139 (2.9%) C: 2/72 (2.8%) Any infection I: 39/139 (28.1%)	Risk of bias Comment The study was primarily designed to investigate the effect of brikinumab compared to etanercept and to placebo. Only the comparison between etanercept and placebo is reported here. Conflict of interest

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Female/male I: 38.9%/61.1% C: 36.1%/63.9% Age yrs, mean (SD) I: 45.2 (14.8) C: 45.0 (13.9) Body weight, mean (SD) I: 96.9 kg (24.9) C: 92.9 kg (25.2) Ethnicity (caucasian) I: 91.4% C: 93.1% Study period July 2008–April 2009 Follow-up 12 weeks			DLQI, patients with a score of 0 week 12 I: 21/139 (15.1%) C: 2/72 (2.8%)	C: 10/72 (13.9%) Any serious infection I: 0 C: 0	The study was sponsored by Abbott Laboratories, the developer of briakinumab.
Reich et al 2017 [15] Global multicentre study RCT	Population Inclusion criteria ≥18 years of age, Plaque psoriasis PASI ≥12, sPGA ≥3, BSA ≥10%, for ≥12 months, eligible for phototherapy or systemic therapy, inadequate response to one or two conventional	Intervention (I) Etanercept for 16 weeks, two subcutaneous injections, 25 mg each, twice a week Allocation placebo controlled phase, n I: 83	Comparison (C) Placebo: two subcutaneous injections, with saline placebo, twice a week Allocation placebo controlled phase, n C: 84	Analysis model mITT Missing data LOCF Results – 16 weeks Primary endpoint PASI ≥75, n (%) I: 40/83 (48.2%) C: 10/84 (11.9%) I vs C: p<0.0001	Adverse events – during 16 weeks placebo controlled phase Patients w ≥1 AE, n (%) I: 44/83 (53.0%) C: 45/84 (53.6%) Patients w ≥1 serious AE, n (%) I: 2/83 (2.4%) C: 0/84 (0%)	Risk of bias Acceptable Comment Conflict of interest: study funded by Celgene. Editorial support by sponsor The study was not powered for apremilast vs etanercept comparisons.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	systemic agents, and biologic naïve. <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, (%)</i> I: 41%/59% C: 29.8%/70.2% <i>Ethnicity – Caucasian</i> I: 90.4% C: 95.2% <i>Body mass index (kg/m²), mean±SD</i> I: 29.9±6.8 C: 29.5±6.6 Study period October 2012 - July 2014 Follow-up 16 weeks placebo-controlled phase (presented here). At week 16 etanercept and placebo patients were switched to apremilast. The OLE phase was maintained until week 104. Results for up to 52 weeks presented in the publication. Patients	<i>Drop-out rate placebo controlled phase</i> I: 2 (2.4%) The study also included intervention groups treated with Apremilast	<i>Drop-out rate placebo controlled phase, n (%)</i> C: 9 (10.7%)	<i>PASI ≥90, n (%)</i> I: 17/83 (20.5%) C: 3/84 (3.6%) I vs C: p=0.0009 <i>DLQI improvement, mean (SD)</i> I: -7.8 (SD: 6.5) C: -3.8 (SD: 5.6) I vs C: p=0.0004 <i>DLQI patients receiving a DLQI score of 0 or 1, n (%)</i> I: 27/83 (32.5%) C: 13/84 (15.5%)	<i>Patients with AE leading to drug withdrawal, n (%)</i> I: 2/83 (2.4%) C: 2/84 (2.4%) Treatment-emergent adverse events ≥5% of patients in any treatment groups <i>Nausea, n (%)</i> I: 4/83 (4.8%) C: 1/84 (1.2%) <i>URTI, n (%)</i> I: 2/83 (2.4%) C: 2/84 (2.4%) <i>Diarrhoea, n (%)</i> I: 1/83 (1.2%) C: 3/84 (3.6%) <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I: 8/83 (9.5%) C: 8/84 (9.5%) <i>Headache*, n (%)</i> I: 5/83 (6.0%) C: 3/84 (3.6%) <i>Tension headache, n (%)</i>	A post hoc comparison yielded a calculated power of 19% for detecting the observed difference. Information about study period found at https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01690299

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	who did not achieve PASI 50 at week 32 could add complementary therapies to their treatments				I: 3/83 (3.6%) C: 4/84 (4.8%)	
Reich et al 2017 [16] Multicentre study, reSURFACE 2 (at 132 sites in Europe, Canada, Israel and USA) RCT	Population Adult patients (age ≥18 years) with moderate to severe chronic plaque psoriasis, involving ≥10% of body surface area, PGA ≥3 and PASI ≥12. Candidates for phototherapy or other systemic therapy Randomisation was done by region and stratified for bodyweight (≤90 kg or >90 kg) and previous exposure to biologics therapy for psoriasis <i>Baseline characteristics</i> Female/Male, (%) I: 29%/71% C: 28%/72% <i>Ethnicity</i>	Intervention (I) Etanercept 100 mg/week (in 50 mg subcutaneous injections twice weekly) for 12 weeks. n=313 <i>Drop-out rate at 12 weeks</i> 24/313 (7.7%) The study also included intervention groups treated with tildrakizumab.	Comparison (C) Placebo in subcutaneous injections, matching active treatment. n=156 <i>Drop-out rate at 12 weeks</i> 14/156 (9.0%)	Analysis Model Modified ITT (all who received ≥1 dose test substance) <i>Missing data</i> NRI Results (12 weeks) <i>PASI 75</i> I: 151/313 (48%) C: 9/156 (6%) <i>PASI 90</i> I: 67/313 (21%) C: 2/156 (1%) <i>PASI 100</i> I: 15/313 (5%) C: 0/156 (0%) <i>DLQI (% patients receiving a score of 0 or 1 after 12 weeks treatment)</i> I: 108/300 (36%) C: 12/150 (8%)	Adverse events AEs (week 0–12) <i>Any adverse event</i> I: 169/313 (54%) C: 86/156 (55%) <i>Serious AEs, n (%)</i> I: 7/313 (2%) C: 4/156 (3%) <i>AEs leading to discontinuation, n (%)</i> I: 6/313 (2%) C: 2/156 (1%) <i>adverse events occurring in >5% of participants,</i> <i>Injection-site erythema, n (%)</i> I: 27/313 (9%) C: 1/156 (1%) <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I: 36/313 (12%) C: 12/156 (8%)	Risk of bias Acceptable Comment Funded by Merck & Co. The study funder had roles in study design, data analysis, and data interpretation.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	White (%) I: 289/313 (92%) C: 144/156 (92%) Weight (kg), mean (SD) I: 87.97 (21.48) C: 88.74 (22.73) Age (years), mean (SD) I: 45.8 (14.0) C: 46.4 (12.2) Study period Feb 12, 2013–Sep 28, 2015 Follow-up 12 weeks placebo controlled phase (plus up to 52 weeks OLE, not presented here)					
Lebwohl et al 2018 [17] 70 sites in the USA, Bulgaria, Czechia, France, Germany, Hungary, Netherlands, Poland and UK	Population Patients (≥18 years of age) with moderate to severe plaque psoriasis for ≥6 months, with baseline PASI ≥12, BSA ≥10%, PGA ≥3 and candidates for systemic therapy, phototherapy or	Intervention I: Etanercept 50 mg twice weekly for 12 weeks Randomised patients I: n=170	Comparison C: Placebo every other week for 16 weeks Randomised patients C: n=57 Drop-out rate, n (%)	Analysis model Week 12 results: All randomized participants. Adverse events: Safety set; all patients who received at least one dose of treatment.	Adverse Events Any TEAEs, n (%) of patients C: 32 (56.1) I: 78 (46.4) Serious TEAEs, n (%) of patients C: 5 (8.8) I: 1 (0.6)	Risk of bias Acceptable Comment Etanercept arm was unblinded Sponsored by UCB Biopharma S.P.R. L

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
RCT CIMPACT	photochemotherapy. <i>Baseline characteristics</i> Female/Male, % C: 40.4%/59.6% I: 25.3%/74.7% <i>Ethnicity</i> No information <i>Bodyweight, kg, mean (SD)</i> C: 93.7 (29.7) I: 88.6 (20.7) <i>BMI, kg/m², mean (SD)</i> C: 31.2 (8.5) I: 29.5 (6.3) <i>Age, years, mean (SD)</i> C: 46.5 (12.5) I: 44.6 (14.1) Study period February 2015-December 2016 Follow-up 16 weeks placebo controlled phase, and thereafter up to 48 weeks of maintenance	Drop-out rate, n (%) I: 11/170=6.5% <i>The study also included comparisons with Certolizumab</i>	C: 2/57=3.5%	<i>Missing values:</i> Imputation performed by Markov chain Monte Carlo method (12 weeks) Results 12 weeks <i>*PASI 75, achieved by number (%) of patients</i> C: 3/57 (5%) I: 90/170 (53%)	Discontinuation due to TEAEs, n (%) of patients C: 0 (0) I: 4 (2.4) <i>TEAE reported by more than 5% of the participants in any of the treatment groups, n (%) of patients</i> <i>Nasopharyngitis</i> C: 5 (8.8) I: 11 (6.5) <i>Upper respiratory tract infection</i> C: 6 (10.5) I: 11 (6.5) <i>Infections and infestations</i> C: 16 (28.1) I: 39 (23.2)	*The responder rate (%) of the efficacy outcomes were based on a logistic regression model in the publication. Is has been recalculated to number of patients, with corresponding percentage, in this table

AE – adverse event; BMI – body mass index; CDLQI – children's DLQI; CI – confidence interval; DLQI – dermatology life quality index; ITT – intention-to-treat; LOCF – last observation carried forward; n.g. – not given; NRI – non-responder imputation; OLE – open-label extension; PASI – psoriasis area and severity index; PGA – physician's global assessment; RCT – randomised controlled trial; SD – standard deviation; SE – standard error; TEAE – treatment emergent adverse events; TNF – tumour necrosis factor; URTI – upper respiratory tract infection

Övergripande summering av effekt

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka – etanercept jämfört med placebo.

Effekt	Antal deltagare (antal studier, re- ferenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50–100 efter 12–24 veckor	n=5 983 (15 RCT-studier, #1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10A, 10B och 11,13-17)	Behandling med etanercept har bättre effekt än placebo på psoriasis	Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕		Samtliga effektmått visar att behandling med etanercept har bättre effekt på psoriasis än behandling med placebo
Livskvalitet: förändring på DLQI eller CDLQI efter 12–24 veckor	n=5 424 (14 RCT-studier, #1, 2, 4, 7, 9, 10A, 10B och 11-16)	Behandling med etanercept har bättre effekt än placebo på psoriasis	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Precision (-1)	Sammantaget visar resultaten att behandling med etanercept har bättre effekt på psoriasis än behandling med placebo.

Summering av enskilda resultat

Summering av effekt och evidensstyrka – behandling med etanercept 50 mg per vecka jämfört med placebo.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referenser #)	Effekt i kontroll- gruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50 efter 12 veckor	n=976 (4 RCT-studier, #1, #6, #7 och #9)	11,3 % i placebo- gruppen uppnådde PASI ≥50	52,5 procenten- heter fler i etanerceptgruppen uppnådde PASI ≥50	RR: 5,66 (95 % KI, 4,33 till 7,41) <i>Se figur 1 i bi- laga för metaa- nals</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Enbart företags- sponsrade stu- dier.
Psoriasis: PASI ≥75 efter 12 veckor	n=976 (4 RCT-studier, #1, #6, #7 och #9)	3,0 % i placebo- gruppen uppnådde PASI ≥75	31,2 procenten- heter fler i etanerceptgruppen uppnådde PASI ≥75	RR: 11,31 (95 % KI, 6,61 till 19,34) <i>Se figur 2 i bi- laga för metaa- nals</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Enbart företags- sponsrade stu- dier.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referenser #)	Effekt i kontroll- gruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥90 efter 12 veckor	n=976 (4 RCT-studier, #1, #6, #7 och #9)	0,7 % i placebo- gruppen upp- nådde PASI ≥90	11,1 procenten- heter fler i eta- nerceptgruppen uppnådde PASI ≥90	RR: 14,49 (95 % KI, 5,09 till 41,21) <i>Se figur 3 i bi- laga för metaa- nals</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och precision (-1)	Enbart företags- sponsrade stu- dier. Konfidens- intervallen i 2 av 4 studier omfat- tar ingen effekt.
Psoriasis: andel som uppnått PASI ≥50 efter 24 veckor	n=112 (1 RCT-studie, #9)	12,7 % i place- bogruppen uppnådde PASI ≥50	64,5 procenten- heter fler i eta- nerceptgruppen uppnådde PASI ≥50	RR: 6,07 (95 % KI, 2,99 till 12,29)	Otillräckligt ve- tenskapligt un- derlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥75 efter 24 veckor	n=112 (1 RCT-studie, #9)	5,5 % i placebo- gruppen upp- nådde PASI ≥75	50,7 procenten- heter fler i eta- nerceptgruppen uppnådde PASI ≥75	RR 10,29 (95 % KI, 3,34 till 31,67)	Otillräckligt ve- tenskapligt un- derlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥90 efter 24 veckor	n=112 (1 RCT-studie, #9)	0,0 % i placebo- gruppen upp- nådde PASI ≥90	21,1 procenten- heter fler i eta- nerceptgruppen uppnådde PASI ≥90	RR 24,14 (95 % KI, 1,46 till 398,03)	Otillräckligt ve- tenskapligt un- derlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Livskvalitet: för- ändring på DLQI-skalan ef- ter 12 veckor	n=142 (1 RCT-studie, #1)	Den genomsnitt- liga förändring- en i placebo- gruppen var: -1,2	Skillnaden mel- lan jämförelse- grupperna var: -6,2, till för- mån för eta- nercept		Otillräckligt ve- tenskapligt un- derlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare Deskriptiva resul- tat (spridnings- mått saknas)
Livskvalitet: pro- centuell föränd- ring på DLQI- skalan efter 12 veckor	n=335 (1 RCT-studie, #7 deltagare)	Den genomsnitt- liga procentu- ella förbättri- ngen i placebo- gruppen var: 10,9 % (SE ±4,8)	Skillnaden mel- lan jämförelse- grupperna var: 39,9 procenten- heter (95 % KI, 27,9 till 51,9), till förmån för eta- nercept		Otillräckligt ve- tenskapligt un- derlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referenser #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Livskvalitet: ≥ 5 skalstegs minskning på DLQI-skalan efter 12 veckor	n=387 (1 RCT-studie, #12)	Den genomsnittliga procentuella förbättringen i placebogruppen var: 25,9 %	Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var: 46,3 procentenheter, till förmån för etanercept	RR 2,79 (2,16 till 3,59)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Livskvalitet: procentuell förändring på DLQI-skalan efter 24 veckor	112 (1 RCT-studie, #9)	Den genomsnittliga procentuella förbättringen i placebogruppen var 7 % (SE ± 5)	Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var: 57 % (95 % KI, 38,5 till 75,5), till förmån för etanercept		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare

Summering av effekt och evidensstyrka – behandling med etanercept 100 mg per vecka jämfört med placebo

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥ 50 efter 12 veckor	n=1 789 (4 RCT-studier, #2, #5, #6 & #7)	13,9 % i placebogruppen uppnådde PASI ≥ 50	62,7 procentenheter fler i etanerceptgruppen uppnådde PASI ≥ 50	RR: 5,30 (95 % KI, 4,43 till 6,34) Se figur 4 i bilaga för metaanalys	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Enbart företags-sponsrade studier
Psoriasis: PASI ≥ 75 efter 12 veckor	n=4 972 (11 RCT-studier, #2, #5, #6, #7, #10A och B & #11, 13-17)	4,5 % i placebogruppen uppnådde PASI ≥ 75	44,7 procentenheter fler i etanerceptgruppen uppnådde PASI ≥ 75	RR: 10,62 (95 % KI, 8,55 till 13,20) Se figur 5 i bilaga för metaanalys	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Enbart företags-sponsrade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥90 efter 12 veckor	n=4 413 (10 RCT-studier, #2, #5, #6, #7, #10A och B & #11, 13-16)	1,4 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥90	20,4 procenten heter fler i etanerceptgruppen uppnådde PASI ≥90	RR: 14,94 (95 % KI, 10,00 till 22,31) <i>Se figur 6 i bilaga för metaanalys</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Enbart företags-sponsrade studier, med kvalitetsbrister
Psoriasis: PASI 100 efter 12 veckor	n=2 637 (6 RCT-studier #10A och B & #11, 13, 14, 16)	0,1 % i placebo-gruppen uppnådde PASI 100	5,3 procenten heter fler i etanerceptgruppen uppnådde PASI 100	RR: 14,65 (95 % KI, 5,12 till 41,95) <i>Se figur 7 i bilaga för metaanalys</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Enbart företags-sponsrade studier, varav 2 med kvalitetsbrister.
Psoriasis: PASI ≥75 efter 16 veckor	n=167 (1 RCT-studie, #15)	11,9 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥75	36,3 procenten heter fler i etanerceptgruppen uppnådde PASI ≥75	RR: 4,05 (95 % KI, 2,17 till 7,55)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (-1)	Företagssponsrade studie, med kvalitetsbrister
Psoriasis: PASI ≥90 efter 16 veckor	n=167 (1 RCT-studie, #15)	3,6 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥90	16,9 procenten heter fler i etanerceptgruppen uppnådde PASI ≥90	RR: 5,73 (95 % KI, 1,75 till 18,84)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (-1)	Företagssponsrade studie, med kvalitetsbrister
Livskvalitet: förändring på DLQI-skalan efter 12 veckor	n=1 101 (2 RCT-studier, #10A och B)	Den genomsnittliga förändringen i placebo-gruppen var: -1,84 (95 % KI, -2,32 till -1,36)	Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var: -6,09 (95 % KI, -6,67 till -5,52) till förmån för etanercept	SMD: -1,30 (95 % KI, -1,44 till -1,16) <i>Se Figur 8 i bilaga för metaanalys</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Enbart företags-sponsrade studier.
Livskvalitet: procentuell förändring på DLQI-skalan efter 12 veckor	n=620 (1 RCT-studie, #2)	Den genomsnittliga procentuella förbättringen i	Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var: 47 procenten heter (95 % KI,		Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) Precision (-1)	En företags-sponsrad studie. Inget spridningsmått angivet för

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
		placebogruppen var: 22,1 %	40 till 54) till förmån för etanercept				procentuell förändring
Livskvalitet: förändring på DLQI-skalan efter 12 veckor Deskriptiva resultat (spridningsmått saknas)	n=652 (1 RCT-studie #11)	Den genomsnittliga förändringen i placebogruppen var -1,9	Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var: -6,0 till förmån för etanercept		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister. Enbart deskriptiva resultat (spridningsmått saknas)
Livskvalitet: procentuell förändring på DLQI-skalan efter 12 veckor	n=337 (1 RCT-studie #7)	Den genomsnittliga procentuella förbättringen i placebogruppen var: 10,9 % (SE ±4,8)	Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var: 50,1 procentenheter (95 % KI, 37,5 till 62,7) till förmån för etanercept		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister
Livskvalitet: Har 0 på DLQI-skalan efter 12 veckor	n=420 (2 RCT-studier)	Frekvensen med 0 på skalan i placebogruppen var: 2,9 % (SE ±4,8)	Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var: 15,4 procentenheter	RR 6,35 (2,34 till 17,22)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalité (-2)	Enbart företags-sponsrade studier, med kvalitetsbrister.
Livskvalitet: Har 0 eller 1 på DLQI-skalan efter 12 veckor	n=450 (1 RCT-studie)	Frekvensen med 0 eller 1 på skalan i placebogruppen var: 8,0 % (SE ±4,8)	Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var: 28,0 procentenheter	RR 4,50 (2,56 till 7,90)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalité (-2)	Enbart företags-sponsrade studier, med kvalitetsbrister.
Livskvalitet: ≥5 skalstegs minskning på DLQI-skalan efter 12 veckor	n=833 (2 RCT-studier)	Frekvensen med ≥5 skalstegs minskning i placebogruppen var: 27,8 % (SE ±4,8)	Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var: 48,0 procentenheter	RR 2,69 (2,21 till 3,27)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalité (-1)	Enbart företags-sponsrade studier, med kvalitetsbrister.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Livskvalitet: förändring på DLQI-skalan efter 16 veckor	n=167 (1 RCT-studie, #15)	Den genomsnittliga förändringen i placebogruppen var: -3,8	Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var: -4,0 (95 % KI, -5,84 till -2,16) till förmån för etanercept	SMD: -0,66 (95 % KI, -0,97 till -0,35)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (-1)	Företagssponsrad studie, med kvalitetsbrister
Livskvalitet: Har 0 eller 1 på DLQI-skalan efter 16 veckor	n=167 (1 RCT-studie, #15)	Frekvensen med 0 eller 1 på skalan i placebogruppen var: 15,5 % (SE ±4,8)	Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var: 17,0 procentenheter	RR 2,10 (1,17 till 3,78)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (-1)	Företagssponsrad studie, med kvalitetsbrister

Summering av effekt och evidensstyrka – behandling av barn (4–17 år) med etanercept 0,8 mg per kg och vecka (max 50 mg) jämfört med placebo.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50 efter 12 veckor	n=211 (1 RCT-studie #3)	22,9 % i placebogruppen uppnådde PASI ≥50	51,7 procentenheter fler i etanerceptgruppen uppnådde PASI ≥50	RR: 3,26 (95 % KI, 2,26 till 4,71)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥75 efter 12 veckor	n=211 (1 RCT-studie #3)	11,4 % i placebogruppen uppnådde PASI ≥75	45,2 procentenheter fler i etanerceptgruppen uppnådde PASI ≥75	RR: 4,95 (95 % KI, 2,83 till 8,65)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥90 efter 12 veckor	n=211 (1 RCT-studie #3)	6,7 % i placebogruppen uppnådde PASI ≥90	20,7 procentenheter fler i etanerceptgruppen uppnådde PASI ≥90	RR: 5,27 (95 % KI, 2,19 till 12,68)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Livskvalitet: genomsnittlig förändring på	n=211	Den genomsnittliga förändringen	Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var: -2,3 (95 % KI, -3,7	Standardiserad medelskillnad (SMD): -0,43	Otillräckligt vetenskapligt underlag	En studie	En studie med få deltagare

Effektått	Antal delta-gare (antal studier), samt referens #	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
CDLQI efter 12 veckor	(1 RCT-studie #4)	i placebogruppen var -3,1 (95 % KI, -4,09 till -2,11)	till -0,86) till förmån för etanercept.	(95 % KI, -0,70 till -0,15)	⊕○○○		

Litteratursökning

Medline via OvidSP 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	35469
2.	(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	45081
3.	1 OR 2	47960
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	exp Dermatologic Agents/or antipruritics/ or astringents/ or emollients/ or keratolytic agents/ or exp Hydroxy Acids/ or Urea/or Salicylic Acid/	1010814
5.	(topical or antipsoriatic* or emollient* or moisturizer*).ti,kw or (dermatologic agent* or keratolytic or salicylic acid* or urea).ti,ab,kw.	108548
6.	4 OR 5	1059213
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU HTA report		
7.	exp Steroids/	792803
8.	steroid*.ti,kw.	71472
9.	7 OR 8	815300
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
10.	coal tar/ or anthralin/ or budesonide/or calcitriol/ or tacrolimus/ or pimecrolimus/ or exp adrenal cortex hormones/ or exp hydrocortisone/ or fludrocortisone/ or beclomethasone/ or betamethasone/ or betamethasone valerate/ or desoximetasone/ or diflucortolone/ or exp fluocinolone acetonide/ or fluocinonide/ or fluocortolone/ or diflucortolone/ or flurandrenolone/ or halcinonide/ or triamcinolone/ or triamcinolone acetonide/ or clobetasol/or Vitamin D/	396736
11.	(coal tar or carbo dome or alphosyl or clinitar or exorex or psorigel or balneum or polytar or tarcortin or cocois or († adj gel) or clinitar or ionil or meted or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or budesonide or vitamin d or (vitamin adj2 analog*) or (vitamin adj2 derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or daivobet or daivonex or mometasone or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or paricalcitol or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or topical retinoid* or topical macrolactam* or topical immunosuppressant* or adrenal cortex hormones or corticoid* or corticosteroid* or cortico steroid* or hydrocortison*or cortisol or epicortisol or cortril or fludrocortisone or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or locoid or alclometasone dipropionate or modrasone or beclometasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or clobetasol* or clobetasone butyrate or dermovate or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or fluticasone propionate or cutivate or halcinonide or halciderm or mometasone furoate or elocon or triamcinolone or adacortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or tri-adcortyl or cignolin or liquor carbonis detergens).ti,ab,kw.	179657
12.	9 OR 10 OR 11	491757
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
13.	exp phototherapy/ or color therapy/ or heliotherapy/ or intense pulsed light therapy/ or Laser Therapy/ or exp low-level light therapy/ or photochemotherapy/ or hematoporphyrin photoradiation/ or ultraviolet therapy/ or exp puva therapy/ or photopheresis/ or Lasers, Excimer/ or optical imaging/ or exp narrow band imaging/ or tomography, optical/ or transillumination/ or photosensitizing agents/ or suncreening agents/	97412
14.	radiation therap*.ti,kw or (phototherap*or heliotherap* or light therap* or photochemotherap* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheres* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	466487
15.	13 OR 14	506396
Intervention: Synthetic systemic therapies		
16.	methotrexate/ or exp cyclosporine/ or acitretin/	63549
17.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin).ti,ab,kw.	86227

18.	16 OR 17	103419
Intervention: Biological systemic therapies		
19.	exp Biological Therapy/ or exp Biological Products/	1029944
20.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw	4476
21.	19 OR 20	1032412
Intervention: Biological systemic therapies		
22.	exp Biological Therapy/ae, mt or exp Biological Products/pd, tu, th or Tumor Necrosis Factor-alpha/ or fumarates/ or dimethyl fumarate/ or phosphodiesterase inhibitors/ or phosphodiesterase 4 inhibitors/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/ or Ustekinumab/ or Adalimumab/ or infliximab/ or Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or Etanercept/ or exp interleukin-12/ or interleukin-17/ or exp interleukin-23/	719639
23.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw or (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or phosphodiesterase type 4 inhibitors or PDE 4 inhibitor* or apremilast or secukinumab or monoclonal antibodies or infliximab or MAb cA2 or monoclonal antibody cA2 or remicade or non-steroidal anti-Inflammatory agent* or etanercept or enbrel* or CNTO-1275 OR CNTO 1275 or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or D2E7 antibody or humira or secukinumab or cosentyx or AIN 457 or AIN-457 or interleukin-12 or interleukin-17 or interleukin-23 or il-12 or il-17 or il-23 or tumor necrosis factor-alpha or tnfalpa or tnfa-alpha).ti,ab,kw.	316630
24.	22 OR 23	860370
Combined sets		
25.	3 AND 6 not updated not included in the final SBU searches	9157
26.	3 AND 9 not updated not included in the final SBU searches	3294
27.	3 AND 12 not updated not included in the final SBU searches	5472
28.	3 AND 15 not updated not included in the final SBU searches	4857
29.	3 AND 18	4656
30.	3 AND 21	2476
31.	3 AND 24	9937
Study types		
32.	(exp clinical trial/ or controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp Controlled Clinical Trials as Topic) or randomi#ed.ti,ab,kw. or placebo.ab,kw. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial*.ti,ab,kw. or groups.ab	4534380
Limits:		
33.	danish or english or norwegian or swedish	
34.	(Animals/ not (Humans/ and Animals/) or (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or canine or canines or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,kw.)	5599093
Studies:		
35.	(25 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	1700
36.	(26 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	784
37.	(27 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	3137
38.	(28 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	2190
39.	(29 AND 32 AND 33) NOT 34	3316
40.	(30 AND 32 AND 33) NOT 34	1248
41.	(31 AND 32 AND 33) NOT 34	5706
42.	39 OR 40 OR 41	8222

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab.ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
43.	[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]	2298
44.	(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5459
45.	1 OR 2	5459
Intervention: Topical therapies –original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches		
46.	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or (topical or antisporiat* or emollient* or moisturizer*):kw or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*)):ti,ab,kw	14956
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
47.	[mh ^"coal tar"] or [mh anthralin] or [mh budesonide] or [mh calcitriol] or [mh tacrolimus] or [mh pimecrolimus] or [mh "adrenal cortex hormones"] or [mh hydrocortisone] or [mh fludrocortisone] or [mh beclomethasone] or [mh betamethasone] or [mh desoximetasone] or [mh diflucortolone] or [mh "fluocinolone acetonide"] or [mh fluocinonide] or [mh fluocortolone] or [mh diflucortolone] or [mh flurandrenolone] or [mh halcinonide] or [mh triamcinolone] or [mh "triamcinolone acetonide"]	16607
48.	"coal tar" or "carbo dome" or alphosyl or clinitar or exorex or gelcosal or gelcotar or pragmatar or psorigel or balneum or polytar or polytar or psoriderm or tarcortin or co-cois or († next gel) or capasal or ceanel or clinitar or ionil or meted or pentrax or anthralin or diethanol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or emollient* or budesonide or (vitamin next analog*) or (vitamin next derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or dovonex or dovobet or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or (topical next retinoid*) or (topical next macrolactam*) or (topical next immunosuppressant*) or "adrenal cortex hormones" or corticosteroid* or (cortico next steroid*) or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortfair or cortril or fludrocortisone or cobadex or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or "hydrocortisone butyrate" or locoid or "alclometasone dipropionate" or modrasone or beclomethasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or bettamousse or "clobetasol propionate" or dermovate or "clobetasone butyrate" or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or stiedex or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or "fluticasone propionate" or cutivate or halcinonide or halciderm or "mometasone furoate" or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or "tri-adcortyl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34587
49.	4 OR 5 OR 6	36597
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
50.	[mh phototherapy] or [mh photochemotherapy] or [mh "ultraviolet rays"] or [mh "ultraviolet therapy"] or [mh "puva therapy"] or [mh "laser therapy"] or [mh "lasers, excimer"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreenor]	6638
51.	(phototherap* or photochemotherap* or ultraviolet* or (ultra next violet*) or actinotherapies or UV or UVB or UVA or PUVA* or "narrow band" or psoralen* or laser or lasers or heliotherap* or sunbed* or (sun next bed*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18627
52.	8 OR 9	18712
Intervention: Synthetic systemic therapies		
53.	[mh methotrexate] or [mh cyclosporine] or [mh acitretin]	5417
54.	methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14940
55.	11 OR 12	14940
Intervention: Biological systemic therapies		
56.	[mh "biological therapy"] or [mh "biological products"] or [mh "tumor necrosis factor-alpha"] or [mh fumarates] or [mh "dimethyl fumarate"] or [mh "phosphodiesterase 4 inhibitors"] or [mh "Antibodies, monoclonal"] or [mh infliximab] or [mh "Anti-inflammatory agents, non-steroidal"] or [mh etanercept] or [mh ustekinumab] or [mh adalimumab]	49389

57.	("biological therapy" or "biological therapies" or biotherap* or biologics or fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or "phosphodiesterase type 4 inhibitors" or "PDE 4 inhibitors" or apremilast or "monoclonal antibodies" or infliximab or "MAb cA2" or "monoclonal antibody cA2" or remicade or "non-steroidal anti-inflammatory agents" or etanercept or enbrel* or "CNTO-1275" OR "CNTO 1275" or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or "D2E7 antibody" or humira or secukinumab or cosentyx or "AIN 457" or "AIN-457" or "interleukin-12" or "interleukin-17" or "interleukin-23" or "il-12" or "il-17" or "il-23" or "tumor necrosis factor-alpha" or tnfallpha or "tnf-alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18584
58.	14 OR 15	62565
Combined sets		
59.	3 AND 7 =1424 – not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/21 DARE/18 Central/1365 CRM/ HTA/5 EED/15
60.	3 AND 10 = 784 - not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/6 DARE/14 Central/741 CRM/2 HTA/10 EED/11
61.	3 AND 13 =798	CDSR/21 DARE/20 Central/731 CRM/0 HTA/14 EED/12
62.	3 AND 16 = 1960	CDSR/12 DARE/42 Central/1799 CRM/2 HTA/64 EED/41

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[ti] = Title

[ab] = Abstract

[kw] = Key Words

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
63.	'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	77,840
64.	(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	64,412
65.	1 OR 2	81,869
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
66.	'emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de	215,537
67.	(topical or antipsoria* OR emollient* OR moisturizer*):ti OR ((dermatologic NEXT/1 agent*) OR keratolytic OR salicylic acid* OR urea):ab,ti	235,670
68.	4 OR 5	417,632
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
69.	'coal tar'/exp OR 'dithranol'/exp OR 'tazarotene'/exp OR 'vitamin d derivative'/exp OR 'calcipotriol'/exp OR 'calcitriol'/exp OR 'tacalcitol'/exp OR 'budesonide'/exp OR 'pimecrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'clobetasol'/exp OR 'betamethasone'/exp OR 'beclometasone'/exp OR 'dithranol plus salicylic acid'/exp OR 'bergapten'/exp OR 'psoradexan'/exp OR 'psorin'/exp OR 'hydrocortisone butyrate'/exp OR 'hydrocortisone plus urea'/exp OR 'alclometasone dipropionate'/exp OR 'betamethasone valerate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'clobetasone butyrate'/exp OR 'desoximetasone'/exp OR 'diflucortolone'/exp OR 'fluocinonide'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'fluocinolone'/exp OR 'halcinonide'/exp OR 'mometasone furoate'/exp OR 'fluocortolone'/exp OR 'fluocinolone acetate'/exp OR 'fludroxycortide'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone acetate'/exp	888,988
70.	('coal tar' OR 'carbo dome' OR alphosyl OR clinitar OR exorex OR cocois OR 't gel' OR capasal OR ceanel OR ionil OR meted OR pentrax OR gelcosal OR gelcotar OR pragmatar OR psoriderm OR psorigel OR balneum OR polytar OR tarcortin OR dithranol OR dithrocream OR anthralin OR micanol OR psorin OR 'vitamin d analogue' OR 'vitamin d derivative' OR betesil OR clarelux OR etrivex OR xamiol or pinetarsol OR sebco OR emollient* OR calcipotriol OR calcipotriene OR dovonex OR dovobet OR daivobet or daivonex OR tacalcitol OR curatoderm OR tazarotene OR zorac OR silkis OR paricalcitol OR maxacalcitol OR budesonide OR tacrolimus OR protopic OR pimecrolimus OR elidel OR (topical NEXT/1 retinoid*) OR (topical NEXT/1 macrolactam*) OR (topical NEXT/1 immunosuppressant*) OR corticosteroid* OR corticoid* OR (cortico NEXT/1 steroid*) OR hydrocortison* OR cobadex OR dioderm OR efcortelan OR hydrocortisyl OR mildison OR alphaderm OR calmurid OR locoid or modrasone or (beclomethasone NEXT/1 dipropionate) OR 'alclometasone dipropionate' OR propaderm OR betamethasone OR 'betamethasone esters' OR betacap OR betnovate OR diprosone OR diprosalic OR bettamousse OR 'clobetasol propionate' OR dermovate OR clobetasol OR 'clobetasone butyrate' OR eumovate OR trimovate OR desoxymethasone OR desoxymetasone OR desoximetasone OR stiedex OR 'diflucortolone valerate' OR nerisone OR 'fluocinolone acetate' OR synalar OR fluocinonide or metosyn OR ultralanum or flurandrenolone or fludroxycortid* or haelan or 'fluticasone propionate' or cutivate or halcinonide or halciderm OR 'mometasone furoate' or elocon or adacortyl or aureocort or nystadermal OR triadacortyl OR 'tri adacortyl'):ab,ti	183,173
71.	7 OR 8	913,908
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
72.	'phototherapy'/exp OR 'PUVA'/exp OR 'psoralen'/exp OR 'ultraviolet radiation'/exp OR 'excimer laser'/exp OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreen'/exp	215,537
73.	((radiation NEXT/1 therap*) OR phototherap* OR heliotherap* OR (light NEXT/1 therap*) OR photochemotherap* OR ultraviolet* OR (ultr NEXT/1 violet*) OR actinotherapies OR UV OR UVB OR UVA OR PUVA*OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*) OR (narrow-band NEXT/1 imag*) OR psoralen* OR laser OR lasers OR heliotherap* OR tanning OR sunbath* OR (sun NEXT/1 bath*) OR sunbed* OR (sun NEXT/1 bed*) OR (sun NEXT/1 screen*)):ab,ti	235,670
74.	10 OR 11	417,632
Intervention: Synthetic systemic therapies		
75.	'methotrexate'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'etretin'/exp	278,969

76.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or 'antipsoriasis agent' or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin):ab,ti	122,632
77.	13 OR 14	291,169
Intervention: Biological systemic therapies		
78.	('biological therapy'/exp AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'clinical trial'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug dose'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'pharmacology'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk)) OR 'biological product'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_cb,dd_do,dd_dt OR ((biological NEXT/1 therap*) OR biotherap* OR biologics):ti	785,038
Intervention: Biological systemic therapies		
79.	'fumaric acid derivative'/exp OR 'phosphodiesterase iv inhibitor'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'etanercept'/exp	1,109,503
80.	((FAE OR DMF OR MMF OR 'interleukin-12' OR 'interleukin-17' OR 'interleukin-23' OR 'il-12' OR '-17' OR 'il-23' OR 'tumor necrosis factor-alpha' OR tnfalpa OR 'tnf-alpha') NEAR/15 (psori* OR pustulo*)):ti OR (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* OR 'phosphodiesterase type 4 inhibitors' or 'PDE 4 inhibitors' OR apremilast OR secukinumab OR 'monoclonal antibodies' or infliximab OR 'MAb cA2' OR 'monoclonal antibody cA2' OR remicade OR 'non-steroidal anti-Inflammatory agents' or etanercept or enbrel* or 'CNTO-1275' OR 'CNTO 1275' or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or 'D2E7 antibody' or humira or secukinumab or cosentyx or 'AIN 457' or 'AIN-457'):ab,ti	157,473
81.	16 OR 17 OR 18	1,812,293
Combined sets		
82.	3 AND 6 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	7079
83.	3 AND 9 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	16,417
84.	3 AND 12 - original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches	10,303
85.	3 AND 15	15,575
86.	3 AND 19	28,109
Study types:		
87.	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) ¹	1,602,588
Limits:		
88.	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
89.	((('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
Studies		
90.	(20 AND 25 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	802
91.	(21 AND 26 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	1510
92.	(22 AND 25 AND 26) NOT 27 - not updated, not included in the final SBU searches	1021
93.	(23 AND 25 AND 26) NOT 27	2273
94.	(24 AND 25 AND 26) NOT 27	5012
95.	31 OR 32	5230

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

¹ Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

CRD databases: DARE & NHS EED Between 1994 and March 2015, HTA database, Prospero, and PubMed Health
Title: Psoriasis 07 December 2017

Search terms			Items found
CRD databases			
96.	DARE:	psoria* - database not updated since March 2015	135
97.	HTA database	psoria*	92
98.	NHS EED	psoria* - database not updated since March 2015	76
99.	Prospero	psoria*	130
PubMed Health and NICE https://www.nice.org.uk/			
100.	Browsing conducted by project manager and		

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Referenser

1. van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(5):1177-85.
2. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367(9504):29-35.
3. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(3):241-51.
4. Langley RG, Paller AS, Hebert AA, Creamer K, Weng HH, Jahreis A, et al. Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(1):64-70.
5. Bachelez H, Kerkhof PC, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee JH, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a

phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2015;386(9993):552-61.

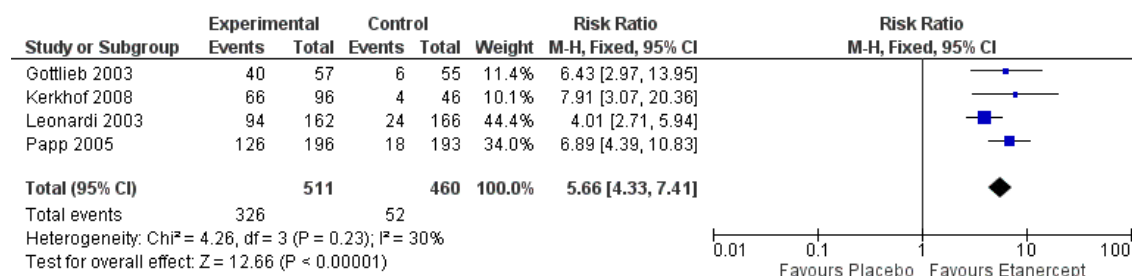
6. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *The British journal of dermatology*. 2005;152(6):1304-12.
7. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(21):2014-22.
8. 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*. 2005;53(5):887-9.
9. 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):1627-32; discussion 32.
10. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015;386(9993):541-51.
11. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(4):326-38.
12. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, Griffiths CE, Woolley JM, Lalla D, et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *British Journal of Dermatology*. 2005;153(6):1192-9.
13. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdell F, Mehlig S, Olds M, Williams DA, et al. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2011;165(3):652-60.
14. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA, Author A, et al. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2011;165(3):661-8.
15. Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 2017;31(3):507-17.
16. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaci D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials.[Erratum appears in *Lancet*. 2017 Jul 15;390(10091):230; PMID: 28721878]. *Lancet*. 2017;390(10091):276-88.
17. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Weglowska J, Piguat V, et al. Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results Through 48 Weeks of a Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Etanercept- and Placebo-Controlled Study (CIMPACT). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;13:13.

Bilaga: sammanvägda resultat

Metaanalyser och forest-plots för sammanvägda resultat

Figur 1. Andelen deltagare som uppnådde PASI ≥ 50 efter 12 veckors behandling med etanercept (50 mg/vecka)

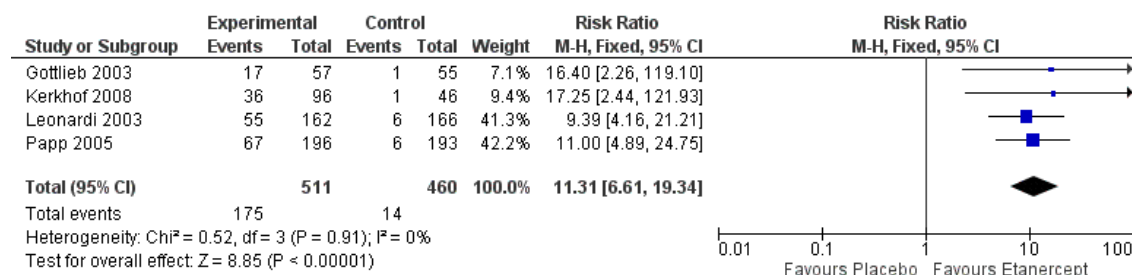
Sammanvägda resultat från studierna #1, #6, #7 och #9.



Andelen deltagare som uppnådde PASI ≥ 50 efter 12 veckors behandling med 50 mg etanercept eller placebo per vecka.

Figur 2. Andelen deltagare som uppnådde PASI ≥ 75 efter 12 veckors behandling med etanercept (50 mg/vecka)

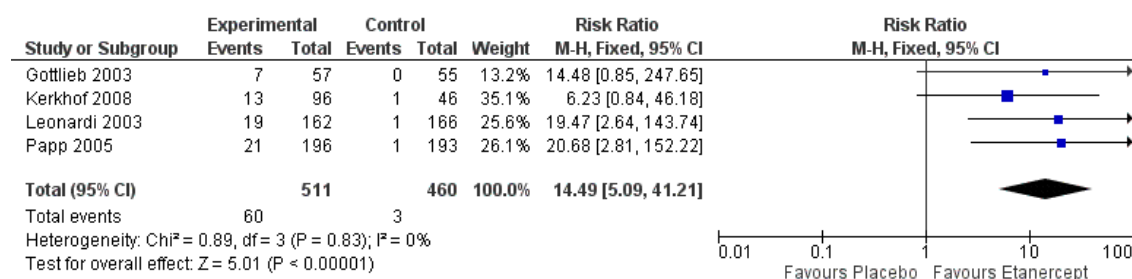
Sammanvägda resultat från studierna #1, #6, #7 och #9.



Andelen deltagare som uppnådde PASI ≥ 75 efter 12 veckors behandling med 50 mg etanercept per vecka eller placebo.

Figur 3. Andelen deltagare som uppnådde PASI ≥ 90 efter 12 veckors behandling med etanercept (50 mg/vecka)

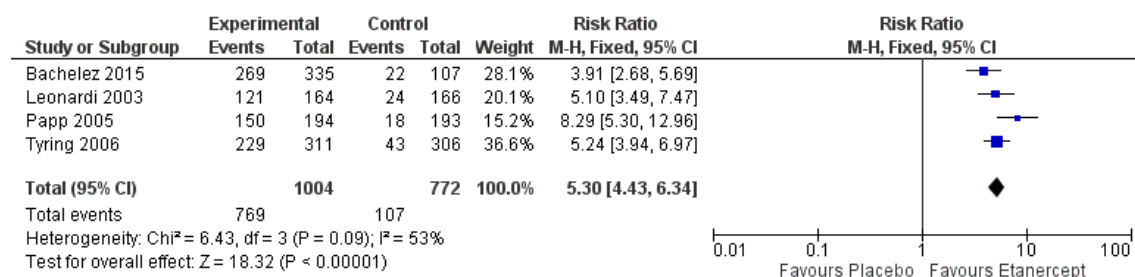
Sammanvägda resultat från studierna #1, #6, #7 och #9



Andelen deltagare som uppnådde PASI ≥ 90 efter 12 veckors behandling med 50 mg etanercept per vecka eller placebo.

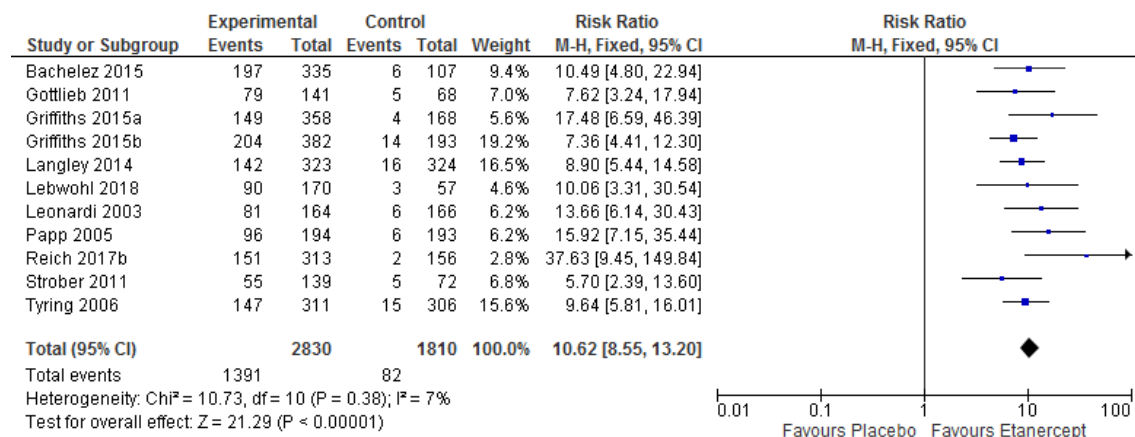
Figur 4. Andelen deltagare som uppnådde PASI ≥ 50 efter 12 veckors behandling med etanercept (100 mg/vecka)

Sammanvägda resultat från studierna #2, #5, #6 och #7.



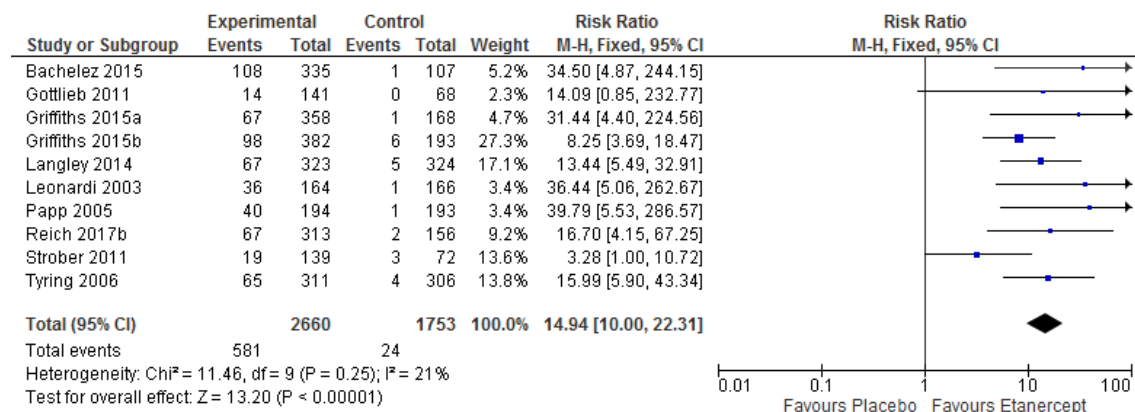
Andelen deltagare som uppnådde PASI ≥ 50 efter 12 veckors behandling med 100 mg etanercept per vecka eller placebo.

Figur 5. Andelen deltagare som uppnådde PASI ≥ 75 efter 12 veckors behandling med etanercept (100 mg/vecka)



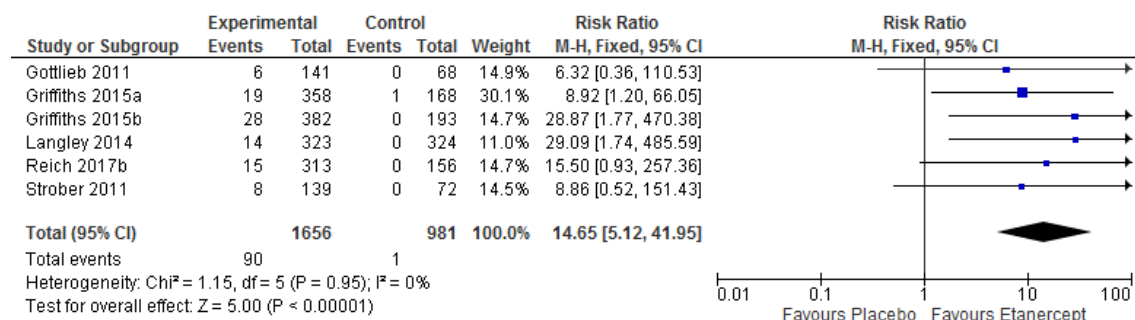
Andelen deltagare som uppnådde PASI ≥ 75 efter 12 veckors behandling med 100 mg etanercept per vecka eller placebo.

Figur 6. Andelen deltagare som uppnådde PASI ≥ 90 efter 12 veckors behandling med etanercept (100 mg/vecka)



Andelen deltagare som uppnådde PASI ≥ 90 efter 12 veckors behandling med 100 mg etanercept per vecka eller placebo.

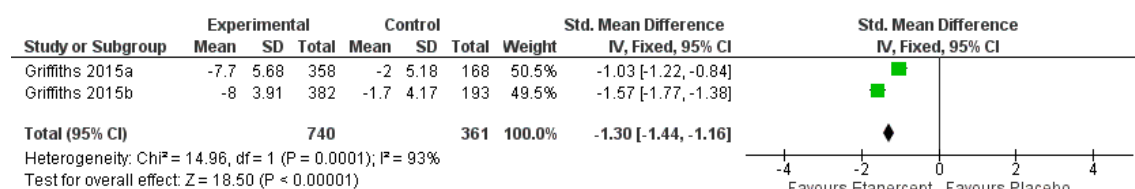
Figur 7. Andelen deltagare som uppnådde PASI 100 efter 12 veckors behandling med etanercept (100 mg/vecka)



Andelen deltagare som uppnådde PASI 100 efter 12 veckors behandling med 100 mg etanercept per vecka eller placebo.

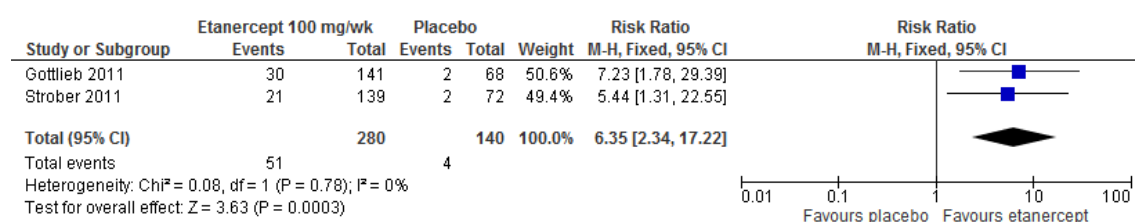
Figur 8. Genomsnittlig förändring på DLQI efter 12 veckors behandling med etanercept (100 mg/vecka)≥

Sammanvägda resultat från studierna #10A&B.

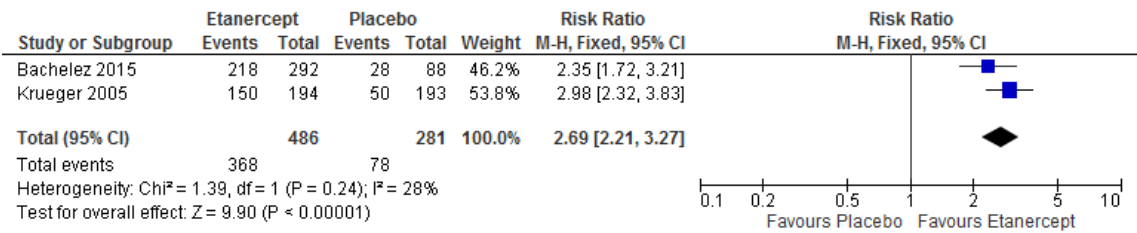


Genomsnittlig förbättring i DLQI efter 12 veckors behandling med 100 mg etanercept per vecka eller placebo. Negativa värden indikerar en förbättring i livskvalitet.

Figur 9. Andelen deltagare som skattade noll på DLQI efter 12 veckors behandling med etanercept (100 mg/vecka).



Figur 10. Andelen deltagare med ≥ 5 skalstegs minskning på DLQI-skalan efter 12 ugers behandling med etanercept (100 mg/vecka).



Rad: 14b

Tillstånd: Psoriasis, svår

Åtgärd: TNF-hämmare adalimumab

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda adalimumab till personer med svår psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på psoriasissymtom. Upphandlingar och avtal om återbäring för flera TNF-hämmare innebär också att skillnaden i behandlingskostnad per år är liten mellan biologisk systemisk behandling, som denna, och konventionell systemisk behandling, om hälso- och sjukvården väljer de TNF-hämmare som har lägst kostnad. Socialstyrelsen bedömer att det är kostnadseffektivt att använda de läkemedel som har lägst total behandlingskostnad, inklusive hänsyn till återbäring, när behandlingseffekten anses likvärdig.

Kommentar: Åtgärden har större effekt på sjukdomsaktivitet än etanercept, enligt klinisk erfarenhet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erythroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av huden som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Svår psoriasis definieras oftast som psoriasis med PASI ≥ 10 , DLQI ≥ 10 .

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

Frågeställningen avser om behandling med TNF-hämmaren adalimumab är en effektiv behandling vid svår psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår psoriasis vulgaris har systemisk behandling med TNF-hämmaren adalimumab (40 mg varannan vecka efter en inledande bolusdos på 80 mg) jämfört med placebo följande effekter:

- större effekt på psoriasis mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 50 –100 efter 12–16 veckor (starkt vetenskapligt underlag).

Efter 12 veckor:

- större effekt (64,2 procentenheter fler, RR 7,64 och 95 % KI, 3,44 till 16,98) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 75 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (41,6 procentenheter fler, RR 11,93 och 95 % KI, 4,95 till 28,76) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 90 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (12,8 procentenheter fler, RR 15,64 och 95 % KI, 6,45 till 37,90) mätt som andelen patienter som uppnått PASI 100 (begränsat vetenskapligt underlag).

Efter 16 veckor:

- större effekt (60,8 procentenheter fler, RR 3,27 och 95 % KI, 2,32 till 4,60) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 50 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
 - större effekt (63,7 procentenheter fler, RR 8,98 och 95 % KI, 6,24 till 12,90) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 75 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
 - större effekt (43,5 procentenheter fler, RR 14,20 och 95 % KI, 7,49 till 26,89) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 90 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
 - större effekt (17,9 procentenheter fler, RR 21,94 och 95 % KI, 8,64 till 55,69) mätt som andelen patienter som uppnått PASI 100 (begränsat vetenskapligt underlag).
- större effekt på livskvalitet mätt som genomsnittlig förändring på DLQI, SF-36 respektive EQ-5D efter 12–16 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Efter 12 veckor:

- redovisas inte här eftersom det vetenskapliga underlaget för enskilda effektmått var för sig är otillräckligt.

Efter 16 veckor:

- större effekt (-7,24 och 95 % KI, -8,24 till -6,24) mätt som genomsnittlig förändring på DLQI (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (3,48 och 95 % KI, 2,45 till 4,52) mätt som genomsnittlig förändring på SF-36, physical component summary score (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- större effekt (3,63 och 95 % KI, 2,38 till 4,87) mätt som genomsnittlig förändring på SF-36, mental component summary score (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

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

I uppdraget för undersökningen ingick också att jämföra effekterna av adalimumab med behandlingsalternativet metotrexat. Det vetenskapliga underlaget räcker inte för att dra säkra slutsatser av den jämförelsen. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av adalimumab jämfört med metotrexat vid svår psoriasis vulgaris.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Adalimumab jämfört med placebo

Uppgifterna är hämtade från de studier som ingår i underlaget och täcker som längst 19 veckors uppföljning.

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

Ungefär 2 procent av alla deltagare har rapporterat en allvarlig händelse, även det med undantag för två studier [2,8], oberoende av om de ingått i en adalimumab- eller en placebogrupp. I studien av Gordon och medarbetare [2] var andelen deltagare i adalimumabgruppen som rapporterade allvarliga händelser densamma som i övriga studier, men noll i placebogruppen. I Cai och medarbetares studie [8] rapporterade tvärtom fler i placebogruppen en allvarlig händelse. Båda studierna är dock förhållandevis små med få deltagare. Andelen deltagare som avbrutit på grund av en behandlingsrelaterad händelse har varierat mellan 0 och 7 procent oberoende av behandlingsgrupp. Undantaget är studien av Asahina och medarbetare [1] som har ett högre bortfall, men även det är jämnt fördelat mellan grupperna.

Adalimumab jämfört med metotrexat

Uppgifterna är hämtade från de studier som ingår i underlaget och täcker som längst 16 veckors uppföljning [6] för en vuxen studiepopulation, och 26 veckors uppföljning för barn [11].

Andelen deltagare som rapporterade någon form av behandlingsrelaterad händelse varierade mellan 68 och 77 procent i adalimumabgrupperna och mellan 76 och 82 procent i metotrexatgrupperna. Förekomsten av allvarliga händelser var jämförbar mellan jämförelsegrupperna (2–3 procent i adalimumabgruppen och 1–5 procent i metotrexatgruppen), förutom hos barn som fått 0,4 mg/kg adalimumab, där förekomsten låg på 13 procent. Studien med vuxna rapporterade hur stor andel av deltagarna som avbröt behandlingen till följd av en behandlingsrelaterad händelse. Denna andel var 0,9 procent i adalimumabgruppen och 5,5 procent i metotrexatgruppen [6].

Andra specifika behandlingsrelaterade händelser fördelade sig ganska jämnt mellan behandlingsgrupperna: Andelen som rapporterade någon infektion varierade mellan 45 och 56 procent i adalimumabgruppen och mellan

42 och 57 procent i metotrexatgruppen. Allvarliga infektioner förekom inte i någon av grupperna. Inflammation i näsa och svalg, reaktion vid injektionsstället, rinit, huvudvärk, klåda, ledvärk och illamående förekom i båda grupperna.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen av TNF-alfahämmare (adalimumab) jämfört med metotrexat ingår två randomiserade kontrollerade multicenterstudier med totalt 332 deltagare ingår i granskningen [6,11]. En studie (218 deltagare) genomfördes i Europa och Kanada, på vuxna personer över 18 år [6]. Andelen kvinnor var cirka 35 procent och andelen män 65 procent. De personer som inkluderades i studien hade kronisk plackpsoriasis av minst måttlig svårighetsgrad sedan minst ett år tillbaka vid baslinjen (definierat som minst 10 på PASI respektive BSA). Deltagarna skulle vara behandlingsnaiva för TNF-alfahämmare och för metotrexat. Den andra studien undersökte behandling av barn i åldern 4–18 år (den genomsnittliga åldern var 13 år) [11]. Inklusionskraven var svår plackpsoriasis sedan minst 6 månader (definierat som $\text{PGA} \geq 4$, $\text{BSA} \geq 20$ procent, $\text{PASI} \geq 20$, $\text{CDLQI} \geq 10$), samt otillräcklig effekt av topikal behandling, helioterapi och ljusbehandling.

Adalimumabgruppen i den vuxna studiepopulationen [72] behandlades med adalimumab i subkutan injektion, i dosen 40 mg varannan vecka, efter en inledande bolusdos på 80 mg. *Adalimumabgruppen i barnpopulationen* [11] fick antingen 0,8 mg/kg adalimumab i subkutan injektion (med en maximal dos på 40 mg) eller 0,4 mg/kg adalimumab i subkutan injektion (med en maximal dos på 20 mg). Den första injektionen gavs vecka 0, och därefter gavs behandling varannan vecka, med start vecka 1. *Metotrexatgrupperna* behandlades med metotrexat i tablettform. Gruppen med vuxna fick inledningsvis dosen 7,5 mg per vecka, en dos som därefter ökades gradvis beroende på respons och tolerans, till maxdosen 25 mg per vecka. Maxdos kunde uppnås först efter 12 veckors behandling. Barngruppen fick 0,1 mg/kg per vecka (maximal dos 7,5 mg per vecka). Dosen ökades därefter gradvis till 0,4 mg/kg per vecka (maximal dos 25 mg per vecka). Behandlingseffekterna i vuxenpopulationen utvärderades efter 12 och 16 veckor och i barnpopulationen efter 16 veckor.

I granskningen av TNF-alfahämmare (adalimumab) jämfört med placebo ingår åtta randomiserade kontrollerade multicenterstudier med totalt 3 074 deltagare. Två studier är genomförda i Japan respektive i Kina och innehåller enbart asiatiska studiepopulationer [1,8]. Tre studier (fem publikationer) är genomförda i Nordamerika [2-5,7]. En studie har en blandad europeisk och kanadensisk studiepopulation [6], och de två sista studierna beskrivs som globala [9,10]. Studierna är publicerade mellan 2006 och 2017. Tre studier undersöker huvudsakligen effekten av en annan substans, guselkumab, men innehåller även en jämförelse mellan adalimumab och placebo, och har därför tagits med i översikten [8,9,10].

I de nordamerikanska och europeiska studiepopulationerna hade åtminstone 89 procent av deltagarna en ljus hudtyp ("caucasian"), och i de globala studierna var andelen mellan 80 och 83 procent. Andelen kvinnor i behandlingsgrupperna varierade mellan 11 och 35 procent.

Gemensamma inklusionskriterier i samtliga studier var vuxen ålder, kronisk plackpsoriasis (kravet varierar från stabil sjukdom sedan minst sex månader upp till minst ett år), samt ett lägsta krav på BSA (som varierar från 5 till 10 procent mellan studierna). I alla studier utom en [2,4] fanns också ett krav på PASI (≥ 10 eller ≥ 12).

Interventionsgrupperna behandlades med adalimumab, 40 mg varannan vecka i subkutan injektion, efter en initial bolusdos på 80 mg. *Kontrollgruppen* fick placebo enligt samma behandlingsregim, förutom i två av studierna [9,10] där placebogruppen behandlades enligt behandlingsregimen för guselkumab, vilket innebär att behandlingsschemat för dessa placebogrupper skiljer sig något från den aktiva adalimumabbehandlingen. Effekten av behandlingen har följts upp efter 12 eller 16 veckor.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Jämfört med frågeställningarna saknas effekter på livskvalitet för jämförelsen adalimumab mot metotrexat, i en vuxen population.

Hälsoekonomisk bedömning

TNF-alfahämmare har funnits i hälso- och sjukvården i cirka 20 år och omkring 10 år som godkända för psoriasis och betydande erfarenhet av användning av läkemedlen. Det finns nu även biosimilarer tillgängliga. Det saknas dock tillräckligt med underlag från randomiserade och direkt jämförande studier för att göra direkta jämförelser mellan de fyra TNF-alfahämmare. Socialstyrelsens har använt underlag från Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) samt fört en dialog med Landstingens samverkansmodell för läkemedel. Socialstyrelsen har även genomfört egna kostnadsberäkningar.

För TNF-alfahämmarna etanercept och adalimumab finns både originalpreparat och biosimilarer. Inom ramen för landstingens samverkansmodell för läkemedel finns avtal om återbäring som innebär att den beräknade genomsnittliga läkemedelskostnaden per år är betydligt lägre än officiellt redovisade listpriser (apotekens utförsäljningspris, AUP). För några av dessa läkemedel är återbäringen mycket stor jämfört med listpriset.

Avtalen för etanercept och adalimumab gäller med samma villkor för alla landsting. Däremot varierar återbäringens storlek betydligt mellan olika läkemedel. Infliximab upphandlas som slutenvårdsläkemedel av de enskilda landstingen och dessa avtal kan medföra lägre läkemedelskostnader än listpriset. Landstingens egen upphandling innebär att läkemedelskostnaden för infliximab kan variera mellan landsting.

Det finns flera TNF-alfahämmare som har läkemedelskostnader mellan 30 000 kronor och 60 000 kronor per år enligt listpris per person med svår psoriasis. Samtidigt finns det andra som kostar över 140 000 kronor per år. Den totala behandlingsskostnaden inkluderar även kostnader för läkarbesök, monitorering och produktionsbortfall. Dessa kostnader beräknas vara mindre än 10 000 kronor per år per behandlad person med adalimumab och etanercept. TNF-hämmaren infliximab ges däremot genom infusion på sjukhus var åttonde vecka och kostnader för läkarbesök, monitorering och produktionsbortfall beräknas vara över 30 000 kronor per år per behandlad person.

Socialstyrelsen bedömer att det är kostnadseffektivt att behandla med de läkemedel som har lägst total behandlingskostnad, inklusive hänsyn till återbäring, när behandlingseffekten anses likvärdig för dessa.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i april 2018.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	1 817
Abstracts som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	17 764
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	9 studier rapporterade i 11 publikationer

Tabellering av inkluderade studier.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Asahina et al 2010 [1] Multicentre study carried out at 42 sites in Japan	Population Patients (≥20 years of age) with plaque psoriasis for ≥6 months, with PASI score ≥12, and BSA involvement ≥10% Baseline characteris- tics, (%) Female/Male, (%) I: 18.6%/81.4%	Intervention Subcutaneous in- jection of 40 mg adalimumab every two weeks, initial dose 80 mg Randomised pa- tients n=43 Drop-out, n (%)	Comparison Placebo Randomised pa- tients n=46 Drop-out, n (%) 6/46 (13.0%)	Analysis model mITT (i.e. all random- ised patients who re- ceived at least one dose of study drug, and had at least one assessment) Missing value LOCF Results Week 12	Adverse events AEs – week 0–24 <i>Patients with any AE, n (%)</i> I: 39/43 (90.7%) C: 41/46 (89.1%) <i>Patients with seri- ous AE, n (%)</i> I: 3/43 (7.0%) C: 2/46 (4.3%)	Risk of bias Acceptable Comments Funded by Abbott Ja- pan, writing support funded by Abbott La- boratories, USA

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	C: 10.9%/89.1% Bodyweight (kg), mean±SD I: 67.4±9.9 C: 71.3±15.3 All patients were Japanese Study period September 2005 – December 2006 Follow-up 16 weeks placebo controlled period, after which non-re- sponders had option of rescue therapy (topical steroids) un- til week 24. Thereaf- ter 28 weeks exten- sion period	8/43 (18.6%)		<i>PASI</i> ≥90, n (%) I: 13/43 (30.2%) C: 0/46 (0.0%) I vs C: p<0.01 Week 16 <i>PASI</i> ≥50, n (%) I: 35/43 (81.4%) C: 9/46 (19.6%) I vs C: p<0.001 <i>PASI</i> ≥75, n (%) – pri- mary endpoint I: 27/43 (62.8%) C: 2/46 (4.3%) I vs C: p<0.001 <i>PASI</i> ≥90, n (%) I: 17/43 (39.5%) C: 0/46 (0%) I vs C: p<0.001 DLQI change from baseline, mean±SD I: -5.1±5.73 C: 1.0±6.69 I vs C: p<0.001	<i>Patients with se- vere AEs, n (%)</i> I: 1/43 (2.3%) C: 1/46 (2.2%) <i>Patients with AEs leading to discon- tinuation, n (%)</i> I: 5/43 (11.6%) C: 5/46 (10.9%) <i>Patients with any infectious AEs, n (%)</i> I: 18/43 (41.9%) C: 23/46 (50.0%) <i>Patients with injec- tion site reactions, n (%)</i> I: 8/43 (18.6%) C: 3/46 (6.5%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
				SF-36 (PCS) change from baseline, mean±SD I: 4.6±7.62 C: -0.4±7.34 I vs C: p<0.01 SF-36 (MCS) change from baseline, mean±SD I: 2.4±10.24 C: -2.6±10.56 I vs C: p<0.05		
Gordon et al 2006 [2] Multicentre study at 18 sites in the US and Canada RCT	Population Patients (≥18-years of age), with plaque psoriasis (≥1 year), BSA involvement ≥5%. All patients were naïve to anti-TNF treatment. Patients were stratified according to body-weight (<70, 70–100, and >100 kg) <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male. (%)</i>	Intervention 80 mg of adalimumab at week 0, followed by 40 mg every other week starting week 1. Subcutaneous injection n =46 mITT: n =45 One patient did not receive study medication after randomization	Comparison Placebo to match intervention n=52 <i>Drop-out rate, n (%)</i> 2/52 (3.8%)	Analysis model mITT: all patients who received ≥1 dose of test substance <i>Safety analysis:</i> all patients who received ≥1 dose of medication <i>Missing data:</i> NRI for binary outcomes Results (12 weeks) PASI ≥75 – percent of patients, (%)	Adverse events AEs – week 0–12 <i>Patients reporting any AE, n (%)</i> I: 28/45 (62.2%) C: 35/52 (67.3%) <i>Any serious AE, n (%)</i> I: 1/45 (2.2%) C: 0/52 (0%) <i>Any infectious SAE</i> I and C: 0	Risk of bias Acceptable Comments Study supported by Abbott Laboratories. Several authors were affiliated or employed by Abbott

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	I: 29%/71% C: 35%/65% Bodyweight (kg), mean (range) I: 93 (63–159) C: 94 (50–147) Ethnicity (Caucasian), % I: 89% C: 92% Study period March 2003 – June 2004 Follow-up period Double-blind placebo-controlled phase (12 weeks), followed by double-blind active treatment phase (week 12–24), open-label phase (24–60 weeks)	Drop-out rate, n (%) 3/46 (6.5%)		I: 24/45 (53.3%) C: 2/52 (3.8%) I vs C: p<0.001 PASI 100 – percent of patients, (%) I: 5/45 (11.1%) C: 0/52 (0%) I vs C: p<0.001	Any AE leading to discontinuation, n (%) I: 2/45 (4.4%) C: 1/52 (1.9%) AEs occurring ≥5% of patients in any group and more frequent in I than C, n (%) Nausea, n (%) I: 3/45 (6.7%) C: 3/52 (5.8%) Injection site pain, n (%) I: 3/45 (6.7%) C: 3/52 (5.8%) Increasing blood triglycerides, n (%) I: 4/45 (8.9%) C: 2/52 (3.8%)	
Shikier et al 2007 [3]	Population Patients (≥18-years of age), with plaque psoriasis (≥1 year), BSA involvement	Intervention 80 mg of adalimumab at week 0, followed by 40 mg every other	Comparison Placebo to match intervention	Analysis model mITT: all patients randomized who received ≥1 dose of study medication	Adverse events Presented in Gordon et al 2006, [2]	Risk of bias Acceptable Comment

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
HRQOL outcomes. Efficacy results reported in Gordon K et al 2006 [2] Multicenter study at 18 sites in the US and Canada RCT	≥5%. All patients were naïve to anti-TNF treatment. Patients were stratified according to body-weight (<70, 70–100, and >100 kg) <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, (%)</i> I: 29%/71% C: 35%/65% <i>Ethnicity (Caucasian), (%)</i> I: 89% C: 92% Bodyweight (kg), mean (range) I: 93 (63–159) C: 94 (50–147) Study period March 2003 – June 2004 Follow-up period HRQOL outcomes were reported at the end of the double-	week starting week 1. Subcutaneous injection n=46 mITT: n=45 One patient did not receive study medication after randomization <i>Drop-out rate, n (%)</i> 3/46 (6.5%)	n=52 <i>Drop-out rate, n (%)</i> 2/52 (3.8%)	Results (12 weeks) <i>DLQI – total score change, mean (95% CI)</i> I: -10.8 (-13.1 to 8.5) C: -1.3 (-3.3 to 0.7) I vs C: p<0.001 <i>EQ-5D index score change, mean (95% CI)</i> I: 0.21 (0.11 to 0.31) C: 0.01 (-0.07 to 0.10) I vs c: p<0.001 <i>EQ-5D VAS change, mean (95% CI)</i> I: 17.9 (10.5 to 25.2) C: 0.5 (-5.7 to 6.8) I vs C: p<0.001 <i>SF-36 PCS score change, mean (95% CI)</i> I: 3.6 (0.2 to 7.0) C: 0.5 (-2.4 to 3.5) I vs C: p=0.118		Study funded by Abbott/Abbott Laboratories, carried out by United BioSource Corporation. Abbott/Abbott Laboratories involved in the analysis of data and preparation of the manuscript. Several authors had been or were employed by Abbott/Abbott Laboratories or United BioSource.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	blind placebo-controlled phase (12 weeks). Study continued with a double-blind active treatment phase (week 12–24), open-label phase (24–60 weeks)			SF-36 MCS score, mean (95% CI) I: 7.8 (3.9 to 11.8) C: -0.1 (-3.5 to 3.3) I vs C: p<0.001		
Menter A et al 2008 [4] Multicenter study conducted in 67 centers in the US and 14 centers in Canada RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> Patients (≥18 years of age) with clinical diagnosis of psoriasis (≥6 months) and stable plaque psoriasis (≥2 months). Patients had moderate to severe plaque psoriasis with BSA involvement of ≥10%, a PASI score ≥12, and a PGA of at least moderate severity at baseline Randomisation stratified by center	Intervention 80 mg of adalimumab week 0, 40 mg of adalimumab every other week starting from week 1 and continued through week 15 Adalimumab administered subcutaneously n=814 <i>Drop-out rate (week 16), n (%)</i> 31/814 (3.8%)	Comparison Placebo to match intervention n=398 <i>Drop-out rate (week 16), n (%)</i> 43/398 (10.8%)	Analysis model ITT during first 12 weeks <i>Missing data:</i> NRI for PASI/PGA LOCF for continuous variables (PASI score improvement) Results Week 12 PASI ≥75 (week 12), n (%) I: 554/814 (68.1%) C: 20/398 (5.0%) I vs C: p<0.001 PASI ≥90 (week 12), n (%) I: 37%	Adverse events <u>AEs (week 0–12)</u> <i>Patients with any AE, n (%)</i> I: 506/814 (62.2%) C: 221/398 (55.5%) <i>Patients with Serious AEs, n (%)</i> I: 15/814 (1.8%) C: 7/398 (1.8%) <i>Patients with serious infectious AEs, n (%)</i> I: 235/814 (28.9%) C: 89/398 (22.4%) I vs C: p<0.019 (Fisher's exact test)	Risk of bias Acceptable Comments Abbott Laboratories funded the agency, participated in the study design, data collection, data management, data analysis, and preparation of the manuscript. Authors affiliated with Abbott.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Baseline characteristics Female/Male, (%) I: 32.9%/67.1% C: 35.4%/64.6% Ethnicity (Caucasian), % I: 91.2% C: 90.2% Bodyweight (kg), mean±SD I: 92.3±23.0 C: 94.1±23.0 Study period Not stated Follow-up Placebo-controlled phase 0–15 weeks. Week 16–32 open-label active treatment phase. Week 33–52 withdrawal phase			C: 2% I vs C: p<0.001 PASI 100 (week 12), (%) I: 14% C: <1% I vs C: p<0.001 Week 16 PASI ≥75 (week 16) – primary endpoint, n (%) I: 578/814 (71.0%) C: 26/398 (6.5%) I vs C: p<0.001 PASI ≥90 (week 16), (%) I: 45% C: 2% I vs C: p<0.001	<i>Patients with AEs leading to withdrawals, n (%)</i> I: 14/814 (1.7%) C: 8/398 (2.0%) <i>AEs reported by ≥5% in treatment group</i> <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I: 43/814 (5.3%) C: 26/398 (6.5%) <i>URI, n (%)</i> I: 59/814 (7.2%) C: 14/398 (3.5%)	
Revicki et al 2007 [5]	Population <i>Inclusion criteria</i> Patients (≥18 years of age) with clinical	80 mg of adalimumab week 0,	Placebo to match intervention	mITT: all patients randomized who completed baseline and	Reported by Menter et al 2008 [4]	Risk of Bias Acceptable Comments

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
HRQOL outcomes. Efficacy results reported in Menter et al 2008 [4] Multicentre study conducted in 67 centres in the US and 14 centres in Canada RCT	diagnosis of psoriasis (≥6 months) and stable plaque psoriasis (≥2 months). Patients had moderate to severe plaque psoriasis with BSA involvement of ≥10%, a PASI score ≥12, and a PGA of at least moderate severity at baseline Randomisation stratified by center. Baseline characteristics Female/Male, (%) I: 32.9%/67.1% C: 35.4%/64.5% Ethnicity (Caucasian), % I: 91.3% C: 90.2% Bodyweight (kg), mean±SD I: 92.3±23.0 C: 94.1±23.0 Study-period	40 mg of adalimumab every other week starting from week 1 and continued through week 15 Adalimumab administered subcutaneously Efficacy outcomes (ITT) n=814 HRQOL outcomes (mITT) n=808 <i>ITT drop-out rate (week 16), n (%)</i> 31/814 (3.8%)	Efficacy outcomes (ITT) n=398 HRQOL outcomes (mITT) n=397 <i>ITT drop-out rate (week 16), n (%)</i> 43/398 (10.8%)	one follow-up DLQI assessment within 16 weeks Results (change from baseline at week 16) DLQI total, mean (95% CI) I: -8.4 (-8.8 to -7.9) C: -1.9 (-2.6 to -1.3) I vs C: p<0.001 SF-36 PCS, mean (95% CI) I: 3.7 (3.1 to 4.3) C: 0.4 (-0.5 to 1.2) I vs C: p<0.001 SF-36 MCS, mean (95% CI) I: 3.8 (3.1 to 4.5) C: 0.3 (-0.7 to 1.4) I vs C: p<0.001		Abbott Laboratories funded the study, participated in the study design, data collection, data management, data analysis, and preparation of the manuscript. Authors affiliated with Abbott. Writing support provided by JK Associates Inc.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Not stated Follow-up Placebo-controlled phase 0–15 weeks. Week 16–32 active treatment phase. Week 33–52 withdrawal phase					
Saurat et al 2008 [6] Multicenter study carried out at 28 sites in Europe and Canada Study name CHAMPION RCT	Population Patients (≥18 years of age), with moderate to severe psoriasis, with PASI score ≥10, BSA involvement ≥10%, diagnosed with plaque psoriasis (≥1 year), which was stable (≥2 months). All patients had to be naïve to TNF-antagonist therapy and methotrexate. Candidates for systemic or phototherapy	Intervention Adalimumab 80 mg initial dose, 40 mg every two weeks, from week 1 through week 15. Subcutaneous injection of adalimumab, oral placebo to match control Background treatment with 5 mg of oral folate weekly. <i>Randomised patients</i> n =108	Comparison <u>C1: methotrexate</u> Methotrexate (orally) titrated from 7.5 mg/week, increased to 10 mg week 2, and 15 mg week 4. If PASI ≥50 was reached by or after week 8 the dosage was maintained. Week 8, patients who did not achieve PASI-50 had their dosage increased to	Method of analysis ITT for efficacy outcomes <i>Missing data</i> NRI for efficacy analysis LOCF for mean PASI improvement Results (week 12) <i>PASI ≥50</i> I: 90.7% C1: 54.5% C2: 26.4% I vs C1, C2: p<0.001 <i>PASI ≥75</i> I: 76.9% C1: 24.5%	Adverse events AEs during placebo-controlled phase and follow-up period <i>Total adverse events, n (%)</i> I: 79/107 (73.8%) C1: 90/110 (81.8%) C2: 42/53 (79.2%) <i>Serious AEs, n (%)</i> I: 2/107 (1.9%) C1: 1/110 (0.9%) C2: 1/53 (1.9%) <i>Serious infections</i> None reported	Risk of bias Acceptable Comment Study funded by Abbott Laboratories, who also participated in designing, data collection / management / analysis and preparation of the manuscript. Several of the authors were affiliated with Abbott (employed/consultants) as well as other pharmaceutical companies.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	<i>Baseline characteristics</i> Female/Male, % I: 35.2%/64.8% C1: 33.6%/66.4% C2: 34.0%/66.0% Ethnicity, Caucasian, % I: 95.4% C1: 95.5% C2: 92.5% <i>Bodyweight (kg), mean±SD</i> I: 81.7±20.0 C1: 83.1±17.5 C2: 82.6±19.9 Study period Not reported Follow-up Placebo-controlled phase (16 weeks), 70 day follow-up period	Drop-out rate 4/108 (3.7%)	20 mg/week. By week 12, only patients who did not achieve PASI-50 and had PASI<50 at week 8 had dosage increased to 25 mg Background treatment with 5 mg of oral folate weekly <u>C2: placebo</u> Placebo administered to match active treatments Subcutaneous injections with placebo to match control Background treatment with 5 mg of oral folate weekly	C2: 15.1% I vs C1, C2: p<0.001 <i>PASI ≥90</i> I: 48.1% C1: 9.1% C2: 7.5% I vs C1, C2: p<0.001 <i>PASI 100</i> I: 11.1% C1: 0.9% C2: 0.0% I vs C1: p=0.001 I vs C2: p=0.009 Results (week 16) <i>PASI ≥50</i> I: 88.0% C1: 61.8% C2: 30.2% I vs C1, C2: p<0.001 <i>PASI ≥75 – primary endpoint</i> I: 79.6% C1: 35.5% C2: 18.9% I vs C1, C2: p<0.001	Adverse events leading to discontinuation, n (%) I: 1/107 (0.9%) C1: 6/110 (5.5%) C2: 1/53 (1.9%) Adverse events, (≥5% of patients in any treatment group) <i>Infections (nonserious), n (%)</i> I: 51/107 (47.7%) C1: 46/110 (41.8%) C2: 23/53 (43.4%) <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I: 30/107 (28.0%) C1: 26/110 (23.6%) C2: 11/53 (20.8%) <i>Headache, n (%)</i> I: 14/107 (13.1%) C1: 12/110 (10.9%) C2: 5/53 (9.4%) <i>Pruritus, n (%)</i>	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
			<i>Randomised patients</i> C1: n=110 C2: n=53 <i>Drop-out rate</i> C1: 6/110 (5.5%) C2: 5/53 (9.4%)	<i>PASI ≥90</i> I: 51.9% C1: 13.6% C2: 11.3% I vs C1, C2: p<0.001 <i>PASI 100</i> I: 16.7% C1: 7.3% C2: 1.9% I vs C1: p=0.04 I vs C2: p=0.004	I: 4/107 (3.7%) C1: 2/110 (1.8%) C2: 6/53 (11.3%) <i>Rhinitis, n (%)</i> I: 3/107 (2.8%) C1: 4/110 (3.6%) C2: 4/53 (7.5%) <i>Nausea, n (%)</i> I: 4/107 (3.7%) C1: 8/110 (7.3%) C2: 4/53 (7.5%) <i>Rhinorrhea, n (%)</i> I: 3/107 (2.8%) C1: 0/110 (0%) C2: 3/53 (5.7%) <i>Viral infection, n (%)</i> I: 0/107 (0%) C1: 6/110 (5.5%) C2: 1/53 (1.9%) <i>Arthralgia, n (%)</i> I: 6/107 (5.6%) C1: 5/110 (4.5%) C2: 1/53 (1.9%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Gordon et al 2015 [7] Multicenter study carried out at 43 sites in North America and in Europe Study name X-PLORE RCT	Adult patients (≥18 years) with chronique (≥6 months) moderate to severe plaque psoriasis defined as BSA ≥10%, ≥3 on PGA and a PASI score ≥12. Patients were to be treat- ment naïve to ada- limumab. Baseline characteris- tics Female/Male, % I: 30%/70% C: 33%/67% Age, mean yrs I: 50 C: 46.5 Ethnicity. % (cauca- sian/non-caucasian) I: 91%/9% C: 93%/7% Bodyweight (kg), mean±SD I: 91.6 kg (±19.88) C: 93.6 kg (±22.6) Psoriatic arthritis, % I: 26%	Intervention Adalimumab 80 mg week 0, and 40 mg every other week thereafter in subcutaneous in- jections. n=43 Drop-out 4/43 (9.3%)	Placebo in subcu- taneous injec- tions. n=42 Drop-out 3/42 (7.1%)	Analysis model ITT with missing val- ues assumed and imputed as non- responders. Results PASI 75 I: 25/43 (58.1%) C: 2/42 (4.8%) I vs C: p<0.001 PASI 90 I: 13/43 (30.2%) C: 1/42 (2.4%) I vs C: p<0.001 PASI 100 I: 11/43 (25.6%) C: 0/42 I vs C: p<0.001 DLQI, mean change in score post base- line (±SD) I: -10.1 (±9.0) C: -2.3 (±6.8) I vs C: p<0.001	Adverse events <i>Discontinued study drug due to AEs:</i> I: 3/43 (7%) C: 3/42 (7.1%) <i>More than 1 AE</i> I: 24/43 (55.8%) C: 22/42 (52.4%) <i>More than 1 serious AE</i> I: 1/43 (2.3%) C: 1/42 (2.4%) <i>Infections</i> I: 5/43 (11.6%) C: 6/42 (1.4%) <i>Serious infections</i> I: 0 C: 0 <i>Infections requiring treatment</i> I: 2/43 (4.6%) C: 3/42 (7.1%)	Risk of bias Acceptable Administration of ada- limumab was not blinded, but the evalu- ator of effect was blinded to study group assignment. Comment The main aim of the study was to investigate the effect of Guselku- mab as compared to adalimumab or pla- cebo. Only the com- parison between ada- limumab and placebo is reported here. <i>Conflict of interest</i> The study was spon- sored by Janssen Re- search and Develop- ment.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	C: 29% Study period October 2011–August 2013 Follow-up 16 weeks					
Cai et al 2016 [8] Multicentre study performed at 16 sites in China. RCT	Adult patients (≥18 yrs) with chronicle (≥6 months) moderate to severe plaque psoriasis and inadequate response or intolerance to prior systemic therapies. Patients were to be treatment naïve to prior biologic therapies. <u>Baseline characteristics</u> <u>PASI, mean (±SD)</u> <u>22.7 (±11.83)</u> <u>Female/Male, %</u> <u>33.3%/66.7%</u> <u>Age, mean yrs (±SD)</u> <u>43.2 (±12.0)</u> <u>BMI, mean (±SD)</u>	Intervention Adalimumab 80 mg week 0, and 40 mg every other week thereafter. n=338 <i>Drop-outs</i> 3/338 (0.9%)	Comparison Matching placebo n=87 <i>Drop-outs</i> 1/87 (1%)	Analysis model ITT – including all randomised and missing values assumed and imputed as non-responders. Results week 12 <i>PASI 75</i> I: 77.8% C: 11.5% I vs C: p<0.001 <i>PASI 90</i> I: 55.6% C: 3.4% I vs C: p<0.001 <i>PASI 100</i> I: 13.3% C: 1.1% I vs C: p=0.001	Adverse events At week 12 <i>Any adverse event</i> I: 158/338 (46.7%) C: 33/87 (37.9%) <i>AE leading to study discontinuation</i> I: 2/338 (0.6%) C: 0 <i>Any serious AE</i> I: 4/338 (1.2%) C: 3/87 (3.4%) <i>Any infection</i> I: 59/338 (17.5%) C: 14/87 (16.1%)	Risk of bias Acceptable Comment <i>Conflict of interest</i> The study was sponsored by AbbVie. Authors received help with design, protocol development and data interpretation and medical writing from AbbVie.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	24.3 (±3.38) Psoriatic arthritis, % 12.5% Study period August 2012–December 2013 Follow-up 12 weeks placebo controlled phase, followed by 7 weeks open label period			DLQI, change in core from baseline I: -9.07 C: -4.17 I vs C: p<0.05	At week 19 (all treated w ada-limumab after week 12) Any infection 128/423 (30.3%) Serious infection 5/423 (1.2%) Lung infection 2/423 (0.5%) Pneumonia 2/423 (0.5%) Tuberculosis 2/423 (0.5%)	
Blauvelt et al 2017 [9] The VOYAGE I study Multicentre study at 101 global sites RCT	Population Patients (≥18-years of age), with moderate to severe plaque psoriasis (≥6 months), BSA involvement ≥10%, IGA ≥3 and PASI ≥12. All patients were candidates for sys-	Intervention 80 mg of ada-limumab at week 0, followed by 40 mg every other week starting week 1, through week 47. Subcutaneous injection n=334	Comparison Placebo injection at week 0, 4 and 12 n=174 Drop-out rate, n (%) 7/174 (4%)	Analysis model ITT: all randomized patients included Missing data: NRI for binary outcomes, and LOCF for continuous endpoints. Results (16 weeks)	Adverse events AEs – week 0–16 Patients reporting any AE, n (%) I: 170/333 (51.1%) C: 86/174 (49.4%) Any AE leading to discontinuation, n (%)	Risk of bias Acceptable Comments Supported by Janssen Research & Development LLC, Spring House, PA

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	temic- or phototherapy, and had not had treatment with anti-TNF therapy within 3 months. They should never have been treated with guselkumab or adalimumab. <i>Baseline characteristics</i> Female/Male. (%) I: 25.4%/74.6% C: 31.6%/68.4% BMI (kg/m2), mean (SD) I: 29.8 (6.48) C: 28.9 (6.89) Ethnicity (White), % I: 277/334 (82.9%) C: 145/174 (83.3%) Age mean (SD) I: 42.9 (12.58) C: 44.9 (12.90) Study period December 2014-April 2016	<i>Drop-out rate, n (%)</i> 10/334 (3%) The study also included intervention groups treated with guselkumab		PASI 75 – received by percent of patients, (%) I: 244/334 (73.1%) C: 10/174 (5.7%) PASI 90, (%) I: 166/334 (49.7%) C: 5/174 (2.9%) PASI 100, (%) I: 57/334 (17.1%) C: 1/174 (0.6 %) DLQI, change in score from baseline, mean (SD): I: -9.3 (7.8) C: -0.6 (6.36)	I: 3/333 (0.9%) C: 2/174 (1.1%) <i>Serious Infections, n (%)</i> I: 2/333 (0.6%) C: 0/174 (0%) <i>AEs occurring ≥5% of patients in any treatment group, n (%)</i> <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I: 35/333 (10.5%) C: 17/174 (9.8%) <i>URTI, n (%)</i> I: 16/333 (4.8%) C: 9/174 (5.2%) <i>Infections, n (%)</i> I: 85/333 (25.5%) C: 44/174 (25.3%) <i>Pruritus, n (%)</i> I: 7/333 (2.1%) C: 10/174 (5.7%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Follow-up period Double-blind placebo-controlled phase (16 weeks), followed by active treatment phase until week 48, (open-label)				Injection site erythema, n (%) I: 15/333 (4.5%) C: 1/174 (0.6%)	
Reich et al 2017 [10] The VOYAGE II study Multicentre study at 115 global sites RCT	Population Patients (≥18-years of age), with moderate to severe plaque psoriasis (≥6 months), BSA involvement ≥10%, IGA ≥3 and PASI ≥12. All patients were candidates for systemic- or phototherapy, and had not had treatment with anti-TNF therapy within 3 months. They should never have been treated with guselkumab or adalimumab.	Intervention 80 mg of adalimumab at week 0, followed by 40 mg every other week starting week 1, through week 23. Subcutaneous injection n =248 <i>Drop-out rate, n (%)</i> 11/248 (4.4%) The study also included intervention groups	Comparison Placebo injection at week 0, 4 and 12 n=248 <i>Drop-out rate, n (%)</i> 15/248 (6%)	Analysis model ITT: all randomized patients included. <i>Missing data:</i> NRI. Results (16 weeks) PASI 75 – received by percent of patients, (%) I: 170/248 (68.5%) C: 20/248 (8.1%) PASI 90, (%) I: 116/248 (46.8%) C: 6/248 (2.4%) PASI 100, (%) I: 51/248 (20.6%) C: 2/248 (0.8%)	Adverse events AEs – week 0–16 <i>Patients reporting any AE, n (%)</i> I: 120/248 (48.4%) C: 111/248 (44.8%) Any AE leading to discontinuation, n (%) I: 4/248 (1.6%) C: 2/248 (0.8%) <i>Serious Infections, n (%)</i> I: 2/248 (0.8%) C: 1/248 (0.4%) <i>AEs occurring ≥5% of patients in any</i>	Risk of bias Acceptable Comments Supported by Janssen Research & Development LLC, Spring House, PA

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	<i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male. (%)</i> I: 31.5%/68.5% C: 30.2%/69.8% <i>BMI (kg/m2), mean (SD)</i> I: 29.6 (6.6) C: 29.6 (6.6) <i>Ethnicity (White), %</i> I: 200/248 (80.6%) C: 206/248 (83.1%) <i>Age mean (SD)</i> I: 43.2 (11.9) C: 43.3 (12.4) Study period November 2014-May 2016 Follow-up period Double-blind placebo-controlled phase (16 weeks), followed by active treatment phase until week 28, and a randomized withdrawal and retreatment	treated with guselkumab.		DLQI, change in score from baseline, mean (SD): I: -9.7 (6.8) C: -2.6 (6.9)	<i>treatment group, n (%)</i> <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I: 20/248 (8.1%) C: 16/248 (6.5%) <i>Headache, n (%)</i> I: 5/248 (2.0%) C: 7/248 (2.8%) <i>URTI, n (%)</i> I: 4/248 (1.6%) C: 10/248 (4.0%) <i>Infections, n (%)</i> I: 58/248 (23.4%) C: 46/248 (18.5%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	period (weeks 28-72).					
Papp et al 2017 [11] Multicenter study carried out at 38 clinics in 13 countries. RCT	Population Patients (≥4 and <18 years of age) with a bodyweight of at least 13 kg, with severe plaque psoriasis (PGA≥4, BSA≥20%, PASI ≥20, CDLQI≥10) for at least 6 months (stable for ≥2 months), and who had not responded to topical therapy or (if <12 years of age) heliotherapy or phototherapy. Randomisation was stratified by history of etanercept treatment. <i>Baseline characteristics</i> Female/Male, % I1: 55%/45% I2: 46%/54% C: 70%/30%	Intervention Adalimumab (I1) 0.8 mg/kg (up to 40 mg total dose), or (I2), 0.4 mg/kg (up to 20 mg total dose) subcutaneously at week 0, and then every other week, starting at week 1. Folic acid supplementation was provided as recommended in guidelines. <i>Randomised patients</i> I1: n =38 I2: n =39 <i>Drop-out rate</i> I1: 1/38 (2.6%) I2: 3/39 (7.7%)	Comparison Metotrexat (orally) titrated from 0.1 mg/kg (7.5 mg/week at base line, week 0), increased to 0.4 mg/kg (up to 25 mg/week total dose), once weekly. Folic acid supplementation was provided as recommended in guidelines. <i>Randomised patients</i> C: n=37 <i>Drop-out rate</i> C: 5/37 (13.5%)	Method of analysis ITT for efficacy outcomes <i>Missing data</i> NRI for categorical variables; LOCF for continuous variables. Results (week 16) <i>PASI 75</i> I1: 22/38 (57.9%) I2: 17/39 (43.6%) C: 12/37 (32.4%) I1 vs C, p=0.02679 <i>PASI 90</i> I1: 11/38 (29%) I2: 12/39 (31%) C: 8/37 (22%) I1 vs C, p=0.466 <i>PASI 100</i> I1: 7/38 (18%) I2: 4/39 (10%) C: 1/37 (3%) I1 vs C, p=0.056	Adverse events AEs during study periods 1 and 2 (16+26 weeks) <i>Total adverse events, n (%)</i> I1: 26/38 (68%) I2: 30/39 (77%) C: 28/37 (76%) <i>Severe AEs, n (%)</i> I1: 1/38 (3%) I2: 5/39 (13%) C: 2/37 (5%) <i>Serious AEs, n (%)</i> I1: 0/38 (0%) I2: 3/39 (8%) C: 0/37 (0%) <i>Serious infections, n (%)</i> I1: 0/38 (0%) I2: 1/39 (3%) C: 0/37 (0%)	Risk of bias Acceptable Comment Funded by AbbVie. Investigators gathered the data, the funder did the analysis, and the authors and the funder interpreted the data. AbbVie contributed to the study design and was involved in the collection, analysis, and interpretation of the data and in the writing, review, and approval of the publication

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	<i>Ethnicity, White, %</i> I1: 35/38 (92%) I2: 34/39 (87%) C: 34/37 (92%) <i>Bodyweight (kg), mean (SD)</i> I1: 50.8 (19.90) I2: 50.2 (22.5) C: 53.1 (18.7) <i>Age (years), mean (SD)</i> I1: 13.0 (3.3) I2: 12.6 (4.4) C: 13.4 (3.5) <i>Previous etanercept treatment</i> I1: 4/38 (11%) I2: 4/39 (10%) C: 3/37 (8%) Study period Dec 14, 2010 – Feb 5, 2015 Follow-up The study included four periods: (1) Placebo-controlled phase (16 weeks); (2) up to 36-week withdrawal; (3) 16-			<i>CDLQI, change from baseline, mean (SD)</i> I1: -6.6 (6.2) (n=38) I2: -4.9 (6.2) (n=38) C: -5.0 (7.1) (n=36) I1 vs C, p=0.304	<i>Adverse events, (≥5% of patients in any treatment group)</i> <i>Infections (non-serious), n (%)</i> I1: 17/38 (45%) I2: 22/39 (56%) C: 21/37 (57%) <i>Allergic reaction, n (%)</i> I1: 0/38 (0%) I2: 1/39 (3%) C: 2/37 (5%) <i>Injection site reaction, n (%)</i> I1: 4/38 (11%) I2: 3/39 (8%) C: 3/37 (8%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	week re-treatment; and (4) 52-week long-term follow-up.					

BSA – body surface area; DLQI – dermatology life quality index; HRQOL – health related quality of life; ITT – intention-to-treat; LOCF – last observation carried forward; MCS – mental component summary score; mITT – modified intention-to-treat; NRI – non-responder imputation; PASI – psoriasis area and severity index; PCS – physical component summary score; PGA – physician's global assessment; SD – standard deviation; VAS – visual analogue scale

Övergripande summering av effekt

Summering av effekt och evidensstyrka, adalimumab 40 mg varannan vecka efter initial bolusdos (80 mg) jämfört med metotrexat.

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50–100 efter 12–16 veckor	n=218 (2 RCT-studier, #6 och 11)	Behandling med adalimumab har bättre effekt på psoriasis än behandling med metotrexat	Otillräckligt vetenskap- ligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet och precision (-3).	Underlaget räcker inte för att dra slutsatser om skillnader i effekt mellan behandlingarna

Summering av effekt och evidensstyrka, adalimumab 40 mg varannan vecka efter initial bolusdos (80 mg) jämfört med placebo

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50–100 efter 12–16 veckor	n=3 074 (8 RCT-studier, #1, 2, 4, 6, 7, 8, 9 och 10)	Behandling med adalimumab har bättre effekt på psoriasis än placebo	Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕		Samtliga effektmått från 8 studier visar entydigt en bättre effekt för adalimumab.
Livskvalitet: Förändring på DLQI, EQ- 5D respektive SF-36 ef- ter 12–16 veckor	n=2 906 (6 RCT-studier, #1, 3, 5, 7, 9 och 10)	Behandling med adalimumab har bättre effekt på psoriasis än placebo	Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕		Samtliga effektmått från 6 studier visar entydigt en bättre effekt för adalimumab, studierna har vissa kvalitetsbrister.

Summering av enskilda resultat

Summering av effekt och evidensstyrka, adalimumab 40 mg varannan vecka efter initial bolusdos (80 mg) jämfört med metotrexat 12 veckor efter behandlingsstart.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontroll- gruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50 efter 12 veckor	n=218 (1 RCT-studie, #6)	54,5 % i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥50	36,2 procentenheter fler i adalimumabgruppen uppnådde PASI ≥50	RR: 1,66 (95 % KI, 1,39 till 1,99)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥75 efter 12 veckor	n=218 (1 RCT-studie, #6)	24,5 % i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥75	52,4 procentenheter fler i adalimumabgruppen uppnådde PASI ≥75	RR: 3,14 (95 % KI, 2,23 till 4,43)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥90 efter 12 veckor	n=218 (1 RCT-studie, #6)	9,1 % i metotrexatgruppen uppnådde PASI ≥90	39,0 procentenheter fler i adalimumabgruppen uppnådde PASI ≥90	RR: 5,29 (95 % KI, 2,84 till 9,85)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI 100 efter 12 veckor	n=218 (1 RCT-studie, #6)	0,9 % av metotrexatgruppen uppnådde PASI 100	10,2 procentenheter i adalimumabgruppen uppnådde PASI 100	RR: 12,33 (95 % KI, 1,62 till 94,13)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare

Summering av effekt och evidensstyrka, adalimumab 40 mg varannan vecka efter initial bolusdos (80 mg) jämfört med metotrexat, 16 veckor efter behandlingsstart.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontroll- gruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50 efter 12 veckor	n=218 (1 RCT-studie, #6)	61,8 % i metot- rexatgruppen uppnådde PASI ≥50	26,2 procenten- heter fler i adalimumab- gruppen upp- nådde PASI ≥50	RR: 1,42 (95 % KI, 1,21 till 1,68)	Otillräckligt veten- skapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥75 efter 12 veckor	n=218 (1 RCT-studie, #6)	35,5 % i metot- rexatgruppen uppnådde PASI ≥75	44,1 procenten- heter fler i adalimumab- gruppen upp- nådde PASI ≥75.	RR: 2,24 (95 % KI, 1,71 till 2,94)	Otillräckligt veten- skapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥90 efter 12 veckor	n=218 (1 RCT-studie, #6)	13,6 % av metot- rexatgruppen uppnådde PASI ≥90	38,3 procenten- heter fler i adalimumab- gruppen upp- nådde PASI ≥90.	RR: 3,82 (95 % KI, 2,30 till 6,32)	Otillräckligt veten- skapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI 100 efter 12 veckor	n=218 (1 RCT-studie, #6)	7,3 % av metot- rexatgruppen uppnådde PASI 100	9,4 procenten- heter fler i adalimumab- gruppen upp- nådde PASI 100.	RR: 2,29 (95 % KI, 1,04 till 5,03)	Otillräckligt veten- skapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare

Summering av effekt och evidensstyrka, adalimumab 0,8 mg/kg i subkutan injektion (med en maximal dos på 40 mg) jämfört med metotrexat, 16 veckor efter behandlingsstart. Behandling av barn.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontroll- gruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI 75 efter 16 veckor	n=75 (1 RCT-studie, #11)	32,4 % av metot- rexatgruppen uppnådde PASI 75	25,5 procenten- heter fler i adalimumab- gruppen upp- nådde PASI 75.	RR 1,79 (95% KI, 1,04 till 3,06)	Otillräckligt veten- skapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI 90 efter 16 veckor	n=75 (1 RCT-studie, #11)	22,0 % av metot- rexatgruppen uppnådde PASI 90	7 procenten- heter fler i adalimumab- gruppen upp- nådde PASI 90.	RR 1,34 (95% KI, 0,61 till 2,95)	Otillräckligt veten- skapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI 100 efter 16 veckor	n=75 (1 RCT-studie, #11)	3,0 % av metot- rexatgruppen uppnådde PASI 100	15 procenten- heter fler i adalimumab- gruppen upp- nådde PASI 90.	RR 6,82 (95% KI, 0,88 till 52,72)	Otillräckligt veten- skapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Livskvalitet: CDLQI efter 15 veckor	n=74 (1 RCT-studie, #11)	Den genomsnitt- liga föränd- ringen i me- totrexatgruppen var: 5,0	Skillnaden mel- lan gruppema var: -1,60 (95 % KI, -4,64 till 1,44) till fördel för adalimumab	SMD -0,24 (95% KI, -0,70 till 0,22)	Otillräckligt veten- skapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare

Summering av effekt och evidensstyrka, adalimumab 40 mg varannan vecka efter initial bolusdos 80 mg jämfört med placebo, 12 veckor efter behandlingsstart.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontroll- gruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50 efter 12 veckor	n=161 (1 RCT-studie, #6)	26,4 % i placebo- gruppen upp- nådde PASI ≥50	64,3 procenten- heter fler i adalimumab-grup- pen uppnådde PASI ≥50	RR: 3,44 (95 % KI, 2,50 till 4,72)	Otillräckligt ve- tenskapligt un- derlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥75 efter 12 veckor	n=1 895 (4 RCT-studier, #2, #4, #6, #8)	7,8 % i placebo- gruppen upp- nådde PASI ≥75	64,2 procenten- heter fler i adalimumab-grup- pen uppnådde PASI ≥75	RR: 7,64 (95 % KI, 3,44 till 16,98) <i>Metaanalys</i> <i>Se figur 1</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överensstämmelse (-1)	Samtliga studier är företagsspons- rade. Stor variat- ion i effekt mel- lan studier.
Psoriasis: PASI ≥90 efter 12 veckor	n=1 887 (4 RCT-studier, #1, #4, #6, #8)	3,2 % i placebo- gruppen upp- nådde PASI ≥90	41,6 procenten- heter fler i adalimumab-grup- pen uppnådde PASI ≥90	RR: 11,93 (95 % KI, 4,95 till 28,76) <i>Metaanalys</i> <i>Se figur 2</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överensstämmelse (-1)	Samtliga studier är företagsspons- rade. Stor variat- ion i effekt mel- lan studier.
Psoriasis: PASI 100 efter 12 veckor	n=1 895 (4 RCT-studier, #2, #4, #6, #8)	0,7 % i placebo- gruppen upp- nådde PASI 100.	12,8 procenten- heter fler i adalimumab-grup- pen uppnådde PASI 100.	RR: 15,64 (95 % KI, 6,45 till 37,90) <i>Metaanalys</i> <i>Se figur 3</i>	Begränsat ve- tenskapligt un- derlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Precision (-1)	Samtliga studier är företagsspons- rade. Konfi- densintervall om- fattar ingen effekt i 2 av 4 stu- dier.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontroll- gruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Livskvalitet: för- ändring på DLQI efter 12 veckor	n=523 (2 RCT-studier, #3)	Den genomsnitt- liga förändringen i placebogrup- perna var: -0,5 respektive -9,7	Skillnaden mellan jämförelsegrup- perna var: -9,50 (95 % KI, -12,55 till -6,45) respektive -4,9 till fördel för adalimumab	SMD: -1,23 (95 % KI, -1,67 till -0,80)* *Går att be- räkna enbart för en av studi- erna	Otillräckligt ve- tenskapligt un- derlag ⊕○○○	Studiekvalitet (-1) Precision och överensstämmelse (-1)	Två företags- sponsrade stu- dier. Brist på överensstäm- melse mellan re- sultat som inte går att väga samman.
Livskvalitet: för- ändring på SF- 36, Physical Component Summary Score, efter 12 veckor	n=98 (1 RCT-studie, #3)	Den genomsnitt- liga förändringen i placebogrup- pen var: -0,50 (SD 11,04)	Skillnaden mellan grupperna var: 3,10 (95 % KI, -1,44 till 7,64) till fördel för adalimumab	SMD: 0,27 (95 % KI, -0,13 till 0,67)	Otillräckligt ve- tenskapligt un- derlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister och få deltagare
Livskvalitet: för- ändring på SF- 36, Mental Component Summary Score, efter 12 veckor	n=98 (1 RCT-studie, #3)	Den genomsnitt- liga förändringen i placebogrup- pen var: -0,1 (SD 12,5)	Skillnaden mellan grupperna var: 7,90 (95 % KI, 3,08 till 12,72) till fördel för adalimumab	SMD: 0,64 (95 % KI, 0,24 till 1,05)	Otillräckligt ve- tenskapligt un- derlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister och få deltagare
Livskvalitet: för- ändring på EQ- 5D index score, efter 12 veckor	n=98 (1 RCT-studie, #3)	Den genomsnitt- liga förändringen i placebogrup- pen var: 0,01 (SD 0,33)	Skillnaden mellan grupperna var: 0,20 (95 % KI, 0,06 till 0,34) till fördel för adalimumab	SMD: 0,58 (95 % KI, 0,18 till 0,99)	Otillräckligt ve- tenskapligt un- derlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister och få deltagare
Livskvalitet: för- ändring EQ-5D	n=98	Den genomsnitt- liga förändringen	Skillnaden mellan grupperna var: 17,40 (95 % KI, 7,75	SMD: 0,71 (95 % KI, 0,30 till 1,12)	Otillräckligt ve- tenskapligt un- derlag	En studie	En studie med kvalitetsbrister och få deltagare

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontroll- gruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
VAS Score, ef- ter 12 veckor	(1 RCT-studie, #3)	i placebogrur- pen var: 0,5 (SD 23,2)	till 27,05) till fördel för adalimumab		⊕○○○		

Summering av effekt och evidensstyrka, adalimumab 40 mg varannan vecka efter initial bolusdos (80 mg), jämfört med placebo, 16 veckor efter behandlingsstart.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontroll- gruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50 efter 16 veckor	n=250 (2 RCT-studier, #1, #6)	25,3 % i place- bogruppen uppnådde PASI ≥50	60,8 procenten- heter fler i adalimumab- gruppen upp- nådde PASI ≥50	RR: 3,27 (95 % KI, 2,32 till 4,60) <i>Metaanalys</i> <i>Se figur 4</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Samtliga studier är företags- sponsrade. Bris- ter i studiekvali- tet i 1 av 2 studier.
Psoriasis: PASI ≥75 efter 16 veckor	n=2 551 (6 RCT-studier, #1, #4, #6, #7, #9, #10)	7,3 % i placebo- gruppen upp- nådde PASI ≥75	63,7 procenten- heter fler i adalimumab- gruppen upp- nådde PASI ≥75	RR: 8,98 (95 % KI, 6,24 till 12,90) <i>Metaanalys</i> <i>Se figur 5</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överens- stämmelse (-1)	Samtliga studier är företags- sponsrade. Stor variation i effekt mellan studier.
Psoriasis: PASI ≥90 efter 16 veckor	n=2 551 (6 RCT-studier, #1, #4, #6, #7, #9, #10)	2,7 % i placebo- gruppen upp- nådde PASI ≥90	43,5 procenten- heter fler i adalimumab- gruppen upp- nådde PASI ≥90	RR: 14,20 (95 % KI, 7,49 till 26,89) <i>Metaanalys</i> <i>Se figur 6</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överens- stämmelse (-1)	Samtliga studier är företags- sponsrade. Stor variation i effekt mellan studier.
Psoriasis: PASI 100 efter 16 veckor	n=1 250 (4 RCT-studier, #6, #7, #9, #10)	0,8 % i placebo- gruppen upp- nådde PASI 100	17,9 procenten- heter fler i adalimumab- gruppen upp- nådde PASI 100	RR: 21,94 (95 % KI, 8,64 till 55,69) <i>Metaanalys</i> <i>Se figur 6B</i>	Begränsat ve- tenskapligt un- derlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (- 1) Precision (-1)	Samtliga studier är företags- sponsrade. Stor variation i effekt mellan studier och stor sprid- ning inom stu- dier.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontroll- gruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Livskvalitet: för- ändring på DLQI efter 16 veckor	n=2 383 (5 RCT-studier, #1, #5, #7, #9, #10))	Den genomsnitt- liga föränd- ringen på DLQI i placebogrup- pen var: -1,71	Skillnaden mel- lan grupperna var: -7,24 (95 % KI -8,24 till -6,24), till för- del för adalimumab	SMD: -1,03 (95 % KI, -1,12 till -0,94) <i>Metaanalys</i> <i>Se figur 7</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Två studier har vissa kvalitets- brister. En är ut- förd i en asiatisk population
Livskvalitet: för- ändring på SF- 36, Physical Component Summary Score, efter 16 veckor	n=1 294 (2 RCT-studier, #1, #5)	Den genomsnitt- liga föränd- ringen i place- bogruppen var: 0,0 (SD 7,68)	Skillnaden mel- lan grupperna var: 3,48 (95 % KI 2,45 till 4,52), till fördel för adalimumab	SMD: 0,45 (95 % KI, 0,23 till 0,66) <i>Metaanalys</i> <i>Se figur 8</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överförbar- het (-1)	Båda studier har vissa kvalitets- brister. En är ut- förd i en asiatisk population
Livskvalitet: för- ändring på SF- 36, Mental Com- ponent Sum- mary Score, ef- ter 16 veckor	n=1 294 (2 RCT-studier, #1, #5)	Den genomsnitt- liga föränd- ringen i place- bogruppen var: -1,15 (SD 10,9)	Skillnaden mel- lan grupperna var: 3,63 (95 % KI 2,38 till 4,87), till fördel för adalimumab	SMD: 0,34 (95 % KI, 0,23 till 0,46) <i>Metaanalys</i> <i>Se figur 9</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överförbar- het (-1)	Båda studier har vissa kvalitets- brister. En är ut- förd i en asiatisk population

Litteratursökning

Medline via OvidSP 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	35469
2.	(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	45081
3.	1 OR 2	47960
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	exp Dermatologic Agents/ or antipruritics/ or astringents/ or emollients/ or keratolytic agents/ or exp Hydroxy Acids/ or Urea/ or Salicylic Acid/	1010814
5.	(topical or antipsoriatic* or emollient* or moisturizer*).ti,kw or (dermatologic agent* or keratolytic or salicylic acid* or urea).ti,ab,kw.	108548
6.	4 OR 5	1059213
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU HTA report		
7.	exp Steroids/	792803
8.	steroid*.ti,kw.	71472
9.	7 OR 8	815300
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
10.	coal tar/ or anthralin/ or budesonide/ or calcitriol/ or tacrolimus/ or pimecrolimus/ or exp adrenal cortex hormones/ or exp hydrocortisone/ or fludrocortisone/ or beclomethasone/ or betamethasone/ or betamethasone valerate/ or desoximetasone/ or diflucortolone/ or exp fluocinolone acetonide/ or fluocinonide/ or fluocortolone/ or diflucortolone/ or flurandrenolone/ or halcinonide/ or triamcinolone/ or triamcinolone acetonide/ or clobetasol/ or Vitamin D/	396736
11.	(coal tar or carbo dome or alphosyl or clinitar or exorex or psorigel or balneum or polytar or tarcortin or cocois or († adj gel) or clinitar or ionil or meted or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or budesonide or vitamin d or (vitamin adj2 analog*) or (vitamin adj2 derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or daivobet or daivonex or mometasone or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or paricalcitol or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or topical retinoid* or topical macrolactam* or topical immunosuppressant* or adrenal cortex hormones or corticoid* or corticosteroid* or cortico steroid* or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortril or fludrocortisone or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or al-phaderm or calmurid or locoid or alocmetasone dipropionate or modrasone or be-clometasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or clobetasol* or clobetasone butyrate or dermovate or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or fluticasone propionate or cutivate or halcinonide or hal-ciderm or mometasone furoate or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or tri-adcortyl or cignolin or liquor carbonis detergens).ti,ab,kw.	179657
12.	9 OR 10 OR 11	491757
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
13.	exp phototherapy/ or color therapy/ or heliotherapy/ or intense pulsed light therapy/ or Laser Therapy/ or exp low-level light therapy/ or photochemotherapy/ or hemato-porphyrin photoradiation/ or ultraviolet therapy/ or exp puva therapy/ or photophere-sis/ or Lasers, Excimer/ or optical imaging/ or exp narrow band imaging/ or tomogra-phy, optical/ or transillumination/ or photosensitizing agents/ or suncreening agents/ radiation therap*.ti,kw or (phototherap* or heliotherap* or light therap* or pho-tochemotherap* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheres* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	97412
14.	radiation therap*.ti,kw or (phototherap* or heliotherap* or light therap* or pho-tochemotherap* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheres* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	466487
15.	13 OR 14	506396
Intervention: Synthetic systemic therapies		
16.	methotrexate/ or exp cyclosporine/ or acitretin/	63549
17.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin).ti,ab,kw.	86227

18.	16 OR 17	103419
Intervention: Biological systemic therapies		
19.	exp Biological Therapy/ or exp Biological Products/	1029944
20.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw	4476
21.	19 OR 20	1032412
Intervention: Biological systemic therapies		
22.	exp Biological Therapy/ae, mt or exp Biological Products/pd, tu, th or Tumor Necrosis Factor-alpha/ or fumarates/ or dimethyl fumarate/ or phosphodiesterase inhibitors/ or phosphodiesterase 4 inhibitors/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/ or Ustekinumab/ or Adalimumab/ or infliximab/ or Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or Etanercept/ or exp interleukin-12/ or interleukin-17/ or exp interleukin-23/	719639
23.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw or (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or phosphodiesterase type 4 inhibitors or PDE 4 inhibitor* or apremilast or secukinumab or monoclonal antibodies or infliximab or MAb cA2 or monoclonal antibody cA2 or remicade or non-steroidal anti-Inflammatory agent* or etanercept or enbrel* or CNTO-1275 OR CNTO 1275 or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or D2E7 antibody or humira or secukinumab or cosentyx or AIN 457 or interleukin-12 or interleukin-17 or interleukin-23 or il-12 or il-17 or il-23 or tumor necrosis factor-alpha or tnfalpa or tnfa).ti,ab,kw.	316630
24.	22 OR 23	860370
Combined sets		
25.	3 AND 6 not updated not included in the final SBU searches	9157
26.	3 AND 9 not updated not included in the final SBU searches	3294
27.	3 AND 12 not updated not included in the final SBU searches	5472
28.	3 AND 15 not updated not included in the final SBU searches	4857
29.	3 AND 18	4656
30.	3 AND 21	2476
31.	3 AND 24	9937
Study types		
32.	(exp clinical trial/ or controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp Controlled Clinical Trials as Topic) or randomi#ed.ti,ab,kw. or placebo.ab,kw. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial*.ti,ab,kw. or groups.ab	4534380
Limits:		
33.	danish or english or norwegian or swedish	
34.	(Animals/ not (Humans/ and Animals/) or (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or canine or canines or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,kw.)	5599093
Studies:		
35.	(25 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	1700
36.	(26 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	784
37.	(27 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	3137
38.	(28 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	2190
39.	(29 AND 32 AND 33) NOT 34	3316
40.	(30 AND 32 AND 33) NOT 34	1248
41.	(31 AND 32 AND 33) NOT 34	5706
42.	39 OR 40 OR 41	8222

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab.ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)
 * or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)
 .mp=text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
43.	[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]	2298
44.	(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5459
45.	1 OR 2	5459
Intervention: Topical therapies –original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches		
46.	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or (topical or antisporiat* or emollient* or moisturizer*):kw or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*)):ti,ab,kw	14956
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
47.	[mh "coal tar"] or [mh anthralin] or [mh budesonide] or [mh calcitriol] or [mh tacrolimus] or [mh pimecrolimus] or [mh "adrenal cortex hormones"] or [mh hydrocortisone] or [mh fludrocortisone] or [mh beclomethasone] or [mh betamethasone] or [mh desoximetasone] or [mh diflucortolone] or [mh "fluocinolone acetonide"] or [mh fluocinonide] or [mh fluocortolone] or [mh diflucortolone] or [mh flurandrenolone] or [mh halcinonide] or [mh triamcinolone] or [mh "triamcinolone acetonide"]	16607
48.	"coal tar" or "carbo dome" or alphosyl or clinitar or exorex or gelcosal or gelcotar or pragmatar or psorigel or balneum or polytar or polytar or psoriderm or tarcortin or co-cois or († next gel) or capasal or ceanel or clinitar or ionil or meted or pentrax or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or emollient* or budesonide or (vitamin next analog*) or (vitamin next derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or dovonex or dovobet or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or (topical next retinoid*) or (topical next macrolactam*) or (topical next immunosuppressant*) or "adrenal cortex hormones" or corticosteroid* or (cortico next steroid*) or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortfair or cortril or fludrocortisone or cobadex or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or "hydrocortisone butyrate" or locoid or "alclometasone dipropionate" or modrasone or beclomethasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or bettamousse or "clobetasol propionate" or dermivate or "clobetasone butyrate" or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or stiedex or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or "fluticasone propionate" or cutivate or halcinonide or halciderm or "mometasone furoate" or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or "tri-adcortyl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34587
49.	4 OR 5 OR 6	36597
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
50.	[mh phototherapy] or [mh photochemotherapy] or [mh "ultraviolet rays"] or [mh "ultraviolet therapy"] or [mh "puva therapy"] or [mh "laser therapy"] or [mh "lasers, excimer"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreenor]	6638
51.	(phototherap* or photochemotherap* or ultraviolet* or (ultra next violet*) or actinotherapies or UV or UVB or UVA or PUVA* or "narrow band" or psoralen* or laser or lasers or heliotherap* or sunbed* or (sun next bed*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18627
52.	8 OR 9	18712
Intervention: Synthetic systemic therapies		
53.	[mh methotrexate] or [mh cyclosporine] or [mh acitretin]	5417
54.	methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14940

55.	11 OR 12	14940
Intervention: Biological systemic therapies		
56.	[mh "biological therapy"] or [mh "biological products"] or [mh "tumor necrosis factor-alpha"] or [mh fumarates] or [mh "dimethyl fumarate"] or [mh "phosphodiesterase 4 inhibitors"] or [mh "antibodies, monoclonal"] or [mh infliximab] or [mh "anti-inflammatory agents, non-steroidal"] or [mh etanercept] or [mh ustekinumab] or [mh adalimumab]	49389
57.	("biological therapy" or "biological therapies" or biotherap* or biologics or fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or "phosphodiesterase type 4 inhibitors" or "PDE 4 inhibitors" or apremilast or "monoclonal antibodies" or infliximab or "MAb cA2" or "monoclonal antibody cA2" or remicade or "non-steroidal anti-inflammatory agents" or etanercept or enbrel* or "CNTO-1275" OR "CNTO 1275" or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or "D2E7 antibody" or humira or secukinumab or cosentyx or "AIN 457" or "AIN-457" or "interleukin-12" or "interleukin-17" or "interleukin-23" or "il-12" or "il-17" or "il-23" or "tumor necrosis factor-alpha" or tnfalpa or "tnf-alpha");ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18584
58.	14 OR 15	62565
Combined sets		
59.	3 AND 7 =1424 – not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/21 DARE/18 Central/1365 CRM/ HTA/5 EED/15
60.	3 AND 10 = 784 - not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/6 DARE/14 Central/741 CRM/2 HTA/10 EED/11
61.	3 AND 13 =798	CDSR/21 DARE/20 Central/731 CRM/0 HTA/14 EED/12
62.	3 AND 16 = 1960	CDSR/12 DARE/42 Central/1799 CRM/2 HTA/64 EED/41

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[ti] = Title

[ab] = Abstract

[kw] = Key Words

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
63.	'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	77,840
64.	(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	64,412
65.	1 OR 2	81,869
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
66.	'emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de	215,537
67.	(topical or antipsoriatic* OR emollient* OR moisturizer*):ti OR ((dermatologic NEXT/1 agent*) OR keratolytic OR salicylic acid* OR urea):ab,ti	235,670
68.	4 OR 5	417,632
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
69.	'coal tar'/exp OR 'dithranol'/exp OR 'tazarotene'/exp OR 'vitamin d derivative'/exp OR 'calcipotriol'/exp OR 'calcitriol'/exp OR 'tacalcitol'/exp OR 'budesonide'/exp OR 'pimecrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'clobetasol'/exp OR 'betamethasone'/exp OR 'beclometasone'/exp OR 'dithranol plus salicylic acid'/exp OR 'bergapten'/exp OR 'psoradexan'/exp OR 'psorin'/exp OR 'hydrocortisone butyrate'/exp OR 'hydrocortisone plus urea'/exp OR 'alclometasone dipropionate'/exp OR 'betamethasone valerate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'clobetasone butyrate'/exp OR 'desoximetasone'/exp OR 'diflucortolone'/exp OR 'flucinonide'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'fluocinolone'/exp OR 'halcinonide'/exp OR 'mometasone furoate'/exp OR 'fluocortolone'/exp OR 'fluocinolone acetate'/exp OR 'fludroxycortide'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone acetate'/exp	888,988
70.	('coal tar' OR 'carbo dome' OR alphosyl OR clinitar OR exorex OR cocois OR 't gel' OR capasal OR ceanel OR ionil OR meted OR pentrax OR gelcosal OR gelcotar OR pragmatar OR psoriderm OR psorigel OR balneum OR polytar OR tar cortin OR dithranol OR dithrocream OR anthralin OR micanol OR psorin OR 'vitamin d analogue' OR 'vitamin d derivative' OR betesil OR clarelux OR etrivex OR xamiol OR pinetarsol OR sebco OR emollient* OR calcipotriol OR calcipotriene OR dovonex OR dovobet OR daivobet or daivonex OR tacalcitol OR curatoderm OR tazarotene OR zorac OR silkis OR paricalcitol OR maxacalcitol OR budesonide OR tacrolimus OR protopic OR pimecrolimus OR elidel OR (topical NEXT/1 retinoid*) OR (topical NEXT/1 macrolactam*) OR (topical NEXT/1 immunosuppressant*) OR corticosteroid* OR corticoid* OR (cortico NEXT/1 steroid*) OR hydrocortison* OR cobadex OR dioderm OR efcortelan OR hydrocortisyl OR mildison OR alphaderm OR calmurid OR locoid or modrasone or (beclomethasone NEXT/1 dipropionate) OR 'alclometasone dipropionate' OR propaderm OR betamethasone OR 'betamethasone esters' OR betacap OR betnovate OR diprosone OR diprosalic OR bettamousse OR 'clobetasol propionate' OR dermovate OR clobetasol OR 'clobetasone butyrate' OR eumovate OR trimovate OR desoxymethasone OR desoxymetasone OR desoximethasone OR stiedex OR 'diflucortolone valerate' OR nerisone OR 'fluocinolone acetate' OR synalar OR flucinonide or metosyn OR ultralanum or flurandrenolone or fludroxycortid* or haelan or 'fluticasone propionate' or cutivate or halcinonide or halciderm OR 'mometasone furoate' or elocon or ad cortyl or aureocort or nystadermal OR triadcortyl OR 'tri ad cortyl'):ab,ti	183,173
71.	7 OR 8	913,908
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
72.	'phototherapy'/exp OR 'PUVA'/exp OR 'psoralen'/exp OR 'ultraviolet radiation'/exp OR 'excimer laser'/exp OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreens'/exp	215,537
73.	((radiation NEXT/1 therap*) OR phototherap* OR heliotherap* OR (light NEXT/1 therap*) OR photochemotherap* OR ultraviolet* OR (ultr NEXT/1 violet*) OR actinotherapies OR UV OR UVB OR UVA OR PUVA*OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*) OR (narrow-band NEXT/1 imag*) OR psoralen* OR laser OR lasers OR heliotherap* OR tanning OR sunbath* OR (sun NEXT/1 bath*) OR sunbed* OR (sun NEXT/1 bed*) OR (sun NEXT/1 screen*)):ab,ti	235,670
74.	10 OR 11	417,632
Intervention: Synthetic systemic therapies		
75.	'methotrexate'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'etretin'/exp	278,969

76.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or 'antipsoriasis agent' or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin):ab,ti	122,632
77.	13 OR 14	291,169
Intervention: Biological systemic therapies		
78.	('biological therapy'/exp AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'clinical trial'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug dose'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'pharmacology'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk)) OR 'biological product'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_cb,dd_do,dd_dt OR ((biological NEXT/1 therap*) OR biotherap* OR biologics):ti	785,038
Intervention: Biological systemic therapies		
79.	'fumaric acid derivative'/exp OR 'phosphodiesterase iv inhibitor'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'etanercept'/exp	1,109,503
80.	((FAE OR DMF OR MMF OR 'interleukin-12' OR 'interleukin-17' OR 'interleukin-23' OR 'il-12' OR '-17' OR 'il-23' OR 'tumor necrosis factor-alpha' OR tnfalpa OR 'tnf-alpha') NEAR/15 (psori* OR pustulo*)):ti OR (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* OR 'phosphodiesterase type 4 inhibitors' or 'PDE 4 inhibitors' OR apremilast OR secukinumab OR 'monoclonal antibodies' or infliximab OR 'MAb cA2' OR 'monoclonal antibody cA2' OR remicade OR 'non-steroidal anti-inflammatory agents' or etanercept or enbrel* or 'CNTO-1275' OR 'CNTO 1275' or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or 'D2E7 antibody' or humira or secukinumab or cosentyx or 'AIN 457' or 'AIN-457'):ab,ti	157,473
81.	16 OR 17 OR 18	1,812,293
Combined sets		
82.	3 AND 6 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	7079
83.	3 AND 9 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	16,417
84.	3 AND 12 - original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches	10,303
85.	3 AND 15	15,575
86.	3 AND 19	28,109
Study types:		
87.	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) ¹	1,602,588
Limits:		
88.	[(danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
89.	('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
Studies		
90.	(20 AND 25 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	802
91.	(21 AND 26 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	1510
92.	(22 AND 25 AND 26) NOT 27 - not updated, not included in the final SBU searches	1021
93.	(23 AND 25 AND 26) NOT 27	2273
94.	(24 AND 25 AND 26) NOT 27	5012
95.	31 OR 32	5230

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title

¹ Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CRD databases: DARE & NHS EED Between 1994 and March 2015, HTA database, Prospero, and PubMed Health
Title: Psoriasis 07 December 2017

Search terms			Items found
CRD databases			
96.	DARE:	psoria* - database not updated since March 2015	135
97.	HTA database	psoria*	92
98.	NHS EED	psoria* - database not updated since March 2015	76
99.	Prospero	psoria*	130
PubMed Health and NICE https://www.nice.org.uk/			
100.	Browsing conducted by project manager and		

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Referenser

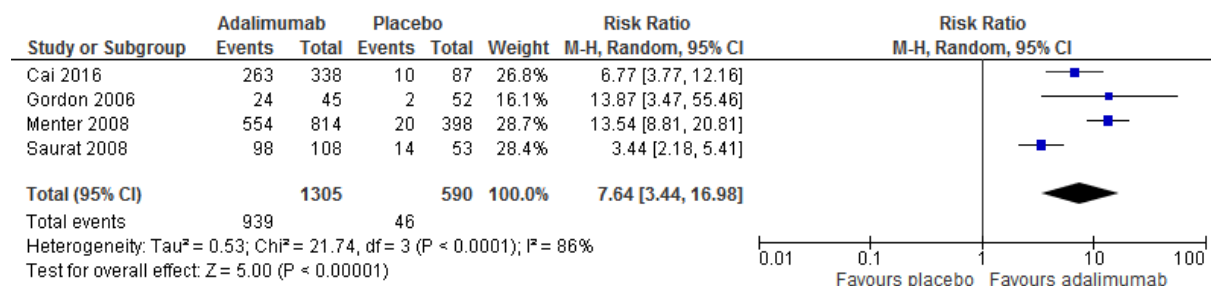
1. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M, Author A, Department of Dermatology S, et al. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *Journal of Dermatology*. 2010;37(4):299-310.
2. Gordon 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(4):598-606.
3. Shikier R, Heffernan M, Langley RG, Willian MK, Okun MM, Revicki DA. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase

- II randomized controlled trial. *Journal of Dermatological Treatment*. 2007;18(1):25-31.
4. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(1):106-15.
 5. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Gordon KB, Kimball AB, Leonardi CL, et al. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2007;18(6):341-50.
 6. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *British Journal of Dermatology*. 2008;158(3):558-66.
 7. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(2):136-44.
 8. Cai L, Gu J, Zheng J, Zheng M, Wang G, Xi LY, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 2016;9:9.
 9. Blauvelt A, Papp K, Griffiths C, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *Journal of the american academy of dermatology*. 2017;76(3):405-17.
 10. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(3):418-31.
 11. Papp K, Thaci D, Marcoux D, Weibel L, Philipp S, Ghislain PD, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10089):40-9.

Bilaga: sammanvägda resultat

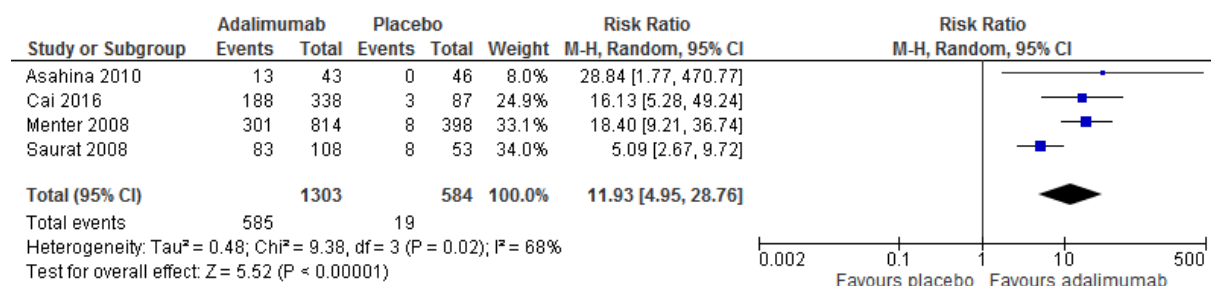
Figur 1. Andelen som uppnådde PASI ≥ 75 efter 12 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #2, 4, 6 och 8



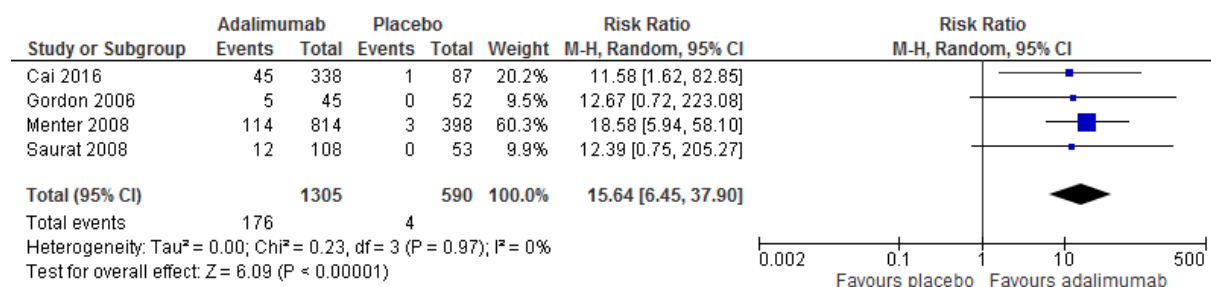
Figur 2. Andelen som uppnådde PASI ≥ 90 efter 12 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #1, 4, 6 och 8



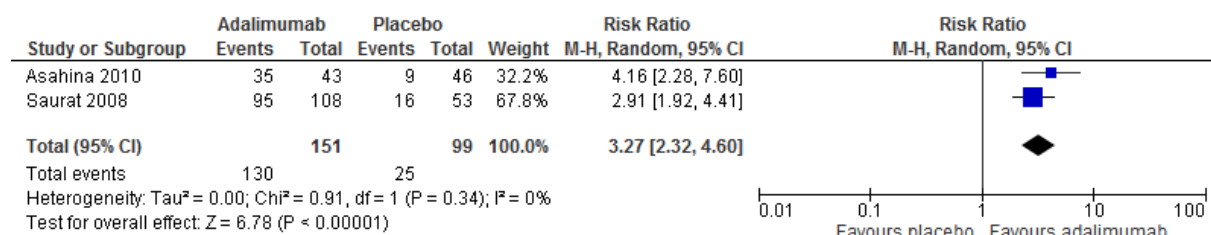
Figur 3. Andelen patienter som uppnådde PASI 100 efter 12 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #2, 4, 6 och 8



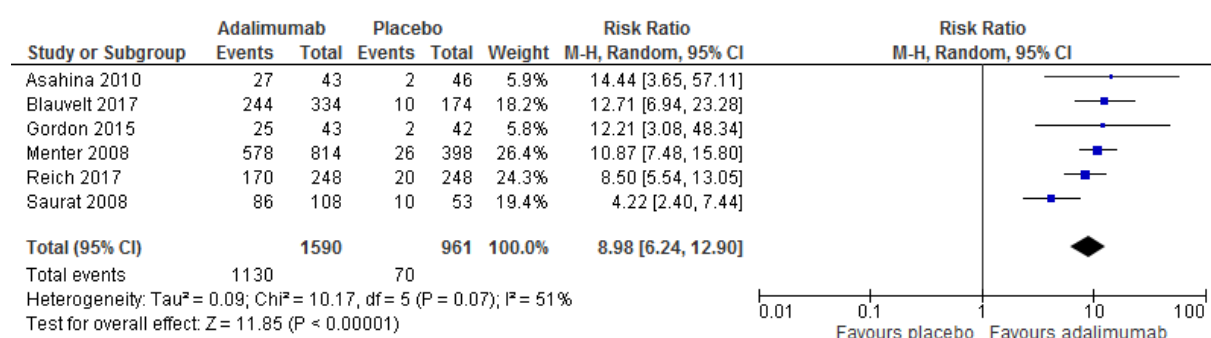
Figur 4. Andelen patienter som uppnådde PASI ≥50 efter 16 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #1 och 6



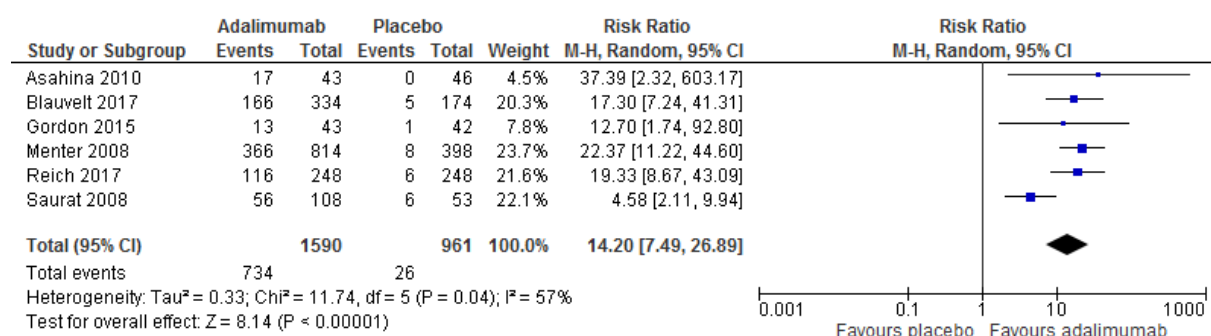
Figur 5. Andelen patienter som uppnådde PASI ≥75 efter 16 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #1, 4, 6, 7, 9 och 10



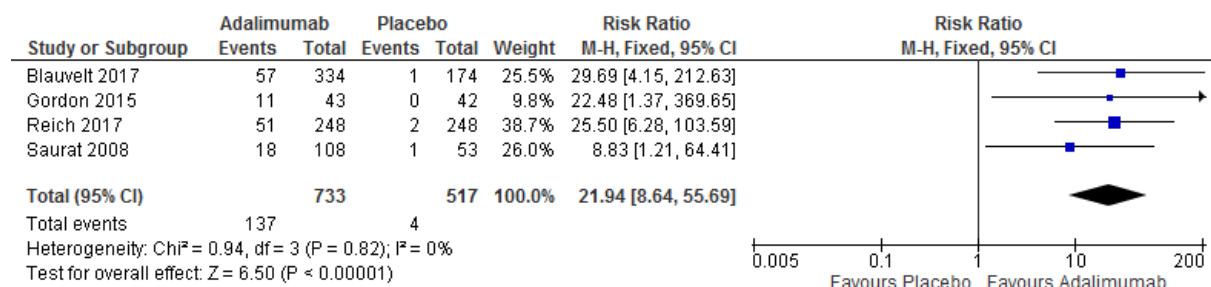
Figur 6. Andelen patienter som uppnådde PASI ≥90 efter 16 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #1, 4, 6, 7, 9 och 10



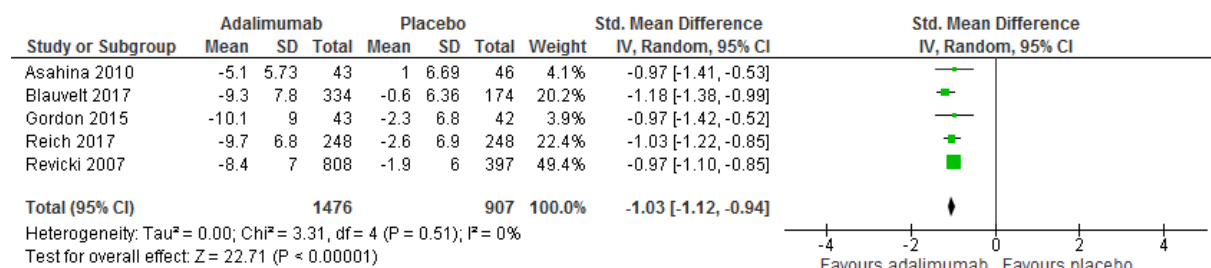
Figur 6B. Andelen patienter som uppnådde PASI 100 efter 16 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #6, 7, 9 och 10



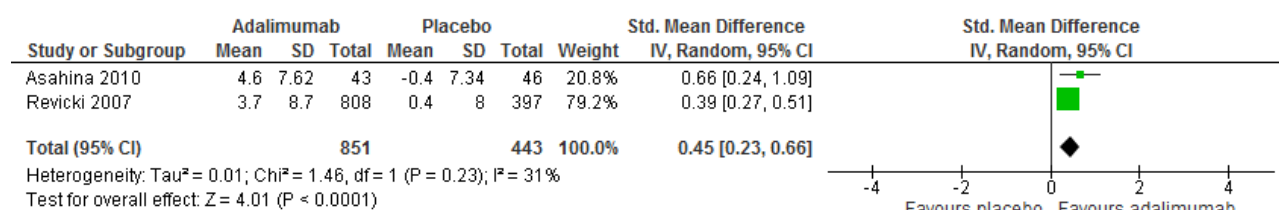
Figur 7. Genomsnittlig förändring på DLQI efter 16 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #1, 5, 7, 9 och 10



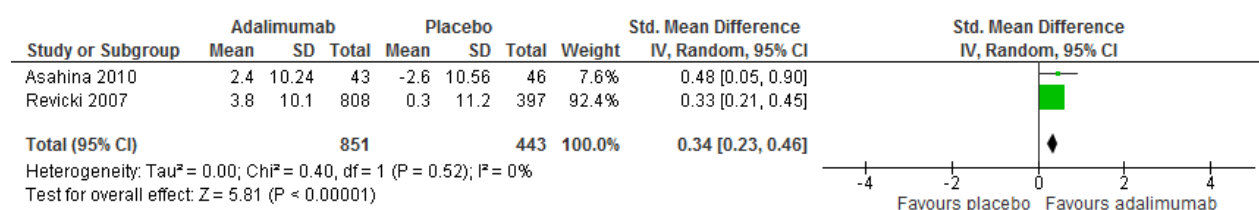
Figur 8. Genomsnittlig förändring på SF-36, physical component summary score, efter 16 veckor

Sammanvägda resultat från studierna #1 och 5



Figur 9. Genomsnittlig förändring på SF-36, mental component summary score, efter 16 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #1 och 5



Rad: 14c

Tillstånd: Psoriasis, svår

Åtgärd: TNF-hämmare infliximab

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda infliximab till personer med svår psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor och snabb effekt på psoriasissymtom, och följsamheten till behandlingen är hög. Åtgärden medför dock risk för infusionsreaktion. Behandlingen kräver också besök hos vårdgivare, vilket tar tid för patienten och kräver ökade resurser från hälso- och sjukvården. Upphandlingar och avtal om återbäring för flera TNF-hämmare innebär samtidigt att skillnaden i behandlingskostnad per år kan vara liten mellan biologisk systemisk behandling, som denna, och konventionell systemisk behandling, om hälso- och sjukvården väljer de TNF-hämmare som har lägst kostnad. Socialstyrelsen bedömer att det är kostnadseffektivt att använda de läkemedel som har lägst total behandlingskostnad, inklusive hänsyn till återbäring, när behandlingseffekten anses likvärdig.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av huden som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Svår psoriasis definieras oftast som psoriasis med PASI ≥ 10 , DLQI ≥ 10 .

Åtgärden avser behandling med TNF-hämmaren infliximab.

Frågeställningen avser om behandling med TNF-hämmaren infliximab är en effektiv behandling vid svår psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår psoriasis vulgaris har TNF-hämmaren infliximab (5 mg per kg vecka 0, 2 och 6 och därefter var 8:e vecka) jämfört med placebo

- bättre effekt på psoriasis mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 50 –90 efter 10–24 veckor (starkt vetenskapligt underlag)
 - bättre effekt (79,5 procentenheter fler, RR 6,84 och 95 % KI, 3,77 till 12,41) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 50 efter 10 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
 - bättre effekt (76,8 procentenheter fler, RR 27,60 och 95 % KI, 14,99 till 50,83) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 75 efter 10 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
 - bättre effekt (51,7 procentenheter fler, RR 49,84 och 95 % KI, 17,55 till 141,53) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 90 efter 10 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
 - bättre effekt (82,1 procentenheter fler, RR 11,53 och 95 % KI, 5,34 till 24,89) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 50 efter 24 veckor (begränsat vetenskapligt underlag)
 - bättre effekt (78,4 procentenheter fler, RR 21,11 och 95 % KI, 6,95 till 64,10) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 75 efter 24 veckor (begränsat vetenskapligt underlag)
 - bättre effekt (57,0 procentenheter fler, RR 44,92 och 95 % KI, 6,39 till 315,63) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 90 efter 24 veckor (begränsat vetenskapligt underlag)
- bättre effekt på livskvalitet mätt som förändring på DLQI efter 10 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
 - bättre effekt (-7,17 skalsteg, SMD -1,07 och 95 % KI, -1,33 till -0,80) mätt som förändring på DLQI efter 10 veckor (begränsat vetenskapligt underlag)
 - bättre effekt (-9,0 skalsteg i medianvärdesförbättring, $p < 0,001$) mätt som förändring på DLQI efter 10 veckor (begränsat vetenskapligt underlag).

Resultaten visar att TNF-hämmaren infliximab har god effekt på psoriasis och att en hög andel patienter uppnår en kliniskt relevant effekt efter 10 veckors behandling. Även livskvaliteten förbättras på ett för patienten betydelsefullt sätt enligt de 2 studier i underlaget som undersökt detta.

Samtidigt saknas underlag för effekten av infliximab jämfört med metotrexat. Det går därför inte att säga vilken av dessa behandlingar som ger störst patientnytta.

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

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De nedan beskrivna behandlingsrelaterade händelserna är begränsade till en uppföljningsperiod som täcker den placebokontrollerade delen av behandlingarna. Tidsperioden varierar från 14 till 30 veckor mellan studierna.

Andelen patienter som drabbades av åtminstone en behandlingsrelaterad händelse var högre i interventionsgrupperna än i kontrollgrupperna. I studier med en uppföljningstid på 10 eller 14 veckor var andelen drabbade patienter 43 respektive 69 procent i interventionsgrupperna, att jämföra med 38 respektive 56 procent i kontrollgrupperna [4, 5]. För studier med en uppföljningstid på 24–30 veckor var förekomsten 79 och 82 procent i interventionsgrupperna. Motsvarande förekomst i kontrollgrupperna var 63 och 71 procent [1, 2]. Andelen allvarliga behandlingsrelaterade händelser var något högre i interventionsgrupperna jämfört med kontrollgrupperna [1, 2, 4, 5]. Ett dödsfall inträffade i en av interventionsgrupperna [1]. Andelen deltagare som avbröt behandlingen på grund av behandlingsrelaterade händelser var också något högre i interventionsgrupperna [1, 2, 4, 5].

I 3 studier skiljde sig förekomsten av infusionsrelaterade reaktioner något mellan jämförelsegrupperna (4 respektive 10 procent av patienterna i interventionsgruppen och 0 respektive 6 procent i kontrollgruppen) [4, 5]. I en av studierna angavs frekvensen i förhållande till antalet infusioner, och förekomsten var då 3 procent i interventionsgruppen och 2 procent i kontrollgruppen [1]. En studie avvek markant från övriga och noterade att en 11 gånger högre andel av patienterna i interventionsgruppen drabbades (22 procent) jämfört med kontrollgruppen (2 procent) [2].

I enskilda studier hittades mer än dubbelt så hög förekomst av behandlingsrelaterade händelser såsom trötthet [1], ledvärk [1], snuva [1], huvudvärk [4] och bihåleinflammation [4] bland patienter i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen.

För cytotoxiska markörer noterades i en studie att en högre andel patienter i interventionsgruppen (9 procent) hade förhöjda nivåer av leverenzym efter 24 veckor, jämfört med ingen patient i kontrollgruppen [1]. I en annan studie sågs att andelen patienter som initialt testats negativt men som under 26 veckors behandling testats positivt för antinukleära antikroppar var högre i interventionsgruppen (25 procent) jämfört med kontrollgruppen (2 procent) [2]. Motsvarande siffror för antikroppar mot dubbelsträngat DNA var 4 respektive 2 procent [2].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen av systemisk behandling med TNF-hämmaren infliximab jämfört med placebo ingår 4 randomiserade kontrollerade studier (RCT) publicerade i 5 artiklar. Resultat från Spiritstudien återges i 2 publikationer [2, 3]. Där återges utfallsmått relaterade till behandlingseffekt [2] och livskvalitet [3]. Studierna var multicenterstudier utförda i Nordamerika och Europa, med ett undantag där studien var utförd vid 9 behandlingscenter i Kina [5].

Slutsatserna avseende behandlingseffekt baseras på 1 179 personer från 4 studier för effektmåttet PASI $\geq$ 50–90 efter 10–24 veckors behandling med

infiximab [1, 2, 4, 5]. Slutsatserna avseende livskvalitet baseras på 798 personer från 3 studier för effektmåttet DLQI efter 10 veckors behandling med infiximab [2, 5].

Patientpopulationen utgjordes av vuxna patienter med svår psoriasis vulgaris, med diagnos åtminstone 6 månader tillbaka [1–5]. Enbart patienter där sjukdomens svårighetsgrad bedömdes uppgå till minst 12 skalsteg på PASI, och involverade minst 10 procent av kroppsytan, inkluderades. Patienterna skulle även vara kandidater för eller ha genomgått systemisk behandling eller ljusterapi. I en studie angavs deltagarnas etnicitet som 91–93 procent kaukasier [4]. I övriga studier redogjordes inte för etnicitet, varav en studie helt utfördes i Kina [5]. Andelen kvinnor varierade mellan 22 och 39 procent i behandlingsgrupperna.

I samtliga studier behandlades patienterna med 5 mg infiximab per kilogram kroppsvikt. Behandlingen administrerades genom intravenös infusion vecka 0, 2 och 6 [2, 4, 5]. I ett fall, där uppföljningstiden för behandlingseffekt sträckte sig till 24 veckor, gavs ytterligare doser var åttonde vecka [1]. I en studie rapporterades utfallsmått relaterade till behandlingseffekt efter 10 veckor, men den placebokontrollerade fasen fortsatte fram till vecka 30 då behandlingsrelaterade händelser rapporterades [2]. Vecka 26 kunde patienterna välja ytterligare en infusion om de fortfarande hade över 3 på skalan physician global assessment (PGA) [2].

Saknas någon information i studierna?

Ja. Jämfört med frågeställningarna saknas information om effekter av infiximab jämfört med metotrexat.

Hälsoekonomisk bedömning

TNF-alfahämmare har funnits i hälso- och sjukvården i cirka 20 år och omkring 10 år som godkända för psoriasis och betydande erfarenhet av användning av läkemedlen. Det finns nu även biosimilarer tillgängliga. Det saknas dock tillräckligt med underlag från randomiserade och direkt jämförande studier för att göra direkta jämförelser mellan de fyra TNF-alfahämmare. Socialstyrelsens har använt underlag från Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) samt fört en dialog med Landstingens samverkansmodell för läkemedel. Socialstyrelsen har även genomfört egna kostnadsberäkningar.

För TNF-alfahämmarna etanercept och adalimumab finns både originalpreparat och biosimilarer. Inom ramen för landstingens samverkansmodell för läkemedel finns avtal om återbäring som innebär att den beräknade genomsnittliga läkemedelskostnaden per år är betydligt lägre än officiellt redovisade listpriser (apotekens utförsäljningspris, AUP). För några av dessa läkemedel är återbäringen mycket stor jämfört med listpriset.

Avtalen för etanercept och adalimumab gäller med samma villkor för alla landsting. Däremot varierar återbäringens storlek betydligt mellan olika läkemedel. Infiximab upphandlas som slutenvårdsläkemedel av de enskilda landstingen och dessa avtal kan medföra lägre läkemedelskostnader än listpriset. Landstingens egen upphandling innebär att läkemedelskostnaden för infiximab kan variera mellan landsting.

Det finns flera TNF-alfahämmare som har läkemedelskostnader mellan 30 000 kronor och 60 000 kronor per år enligt listpris per person med svår psoriasis. Samtidigt finns det andra som kostar över 140 000 kronor per år. Den totala behandlingskostnaden inkluderar även kostnader för läkarbesök, monitorering och produktionsbortfall. Dessa kostnader beräknas vara mindre än 10 000 kronor per år per behandlad person med adalimumab och etanercept. TNF-hämmaren infliximab ges däremot genom infusion på sjukhus var åttonde vecka och kostnader för läkarbesök, monitorering och produktionsbortfall beräknas vara över 30 000 kronor per år per behandlad person.

Socialstyrelsen bedömer att det är kostnadseffektivt att behandla med de läkemedel som har lägst total behandlingskostnad, inklusive hänsyn till återbäring, när behandlingseffekten anses likvärdig för dessa.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i oktober 2016 och april 2018.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	17 764
Abstracts som bedömdes relevanta för hela behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1 817
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	4 studier rapporterade i 5 publikationer

Tabellering av inkluderade studier

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Reich et al 2005, [1] Study name: EXPRESS Multicenter at 32 locations in Eu- rope and Canada RCT	Population <i>Inclusion criteria:</i> Moderate to severe plaque psoriasis ≥6 months, eligible for phototherapy or systemic therapy, PASI score of ≥12, BSA ≥10% <i>Permitted concom- itant therapies after week 10</i> 2.5% hydrocorti- sone or equivalent, applied to groin and/or face after week 10	Intervention (I) Infliximab 5 mg/kg, intravenous infusion at week 0, 2 and 6 then every 8 weeks through to week 46 n=301 <i>Drop-out rate</i> 32/301=10.6%	Comparison (C) Placebo n=77 Placebo (week 0- 24), infliximab 5mg/kg at weeks 24, 26 and 30 then every 8 weeks through to week 46 <i>Drop-out rate</i> 9/77=11.7%	Analysis model ITT <i>Missing data</i> NRI for ITT Results – week 10 <i>PASI ≥50, n (%)</i> I: 274/301 (91.0%) C: 6/77 (7.8%) I vs C: p<0.0001 <i>Primary endpoint</i> <i>PASI ≥75, n (%)</i> I: 242/301 (80.4%) C: 2/77 (2.6%) I vs C: p<0.0001 <i>PASI ≥90, n (%)</i>	Adverse events I: n=298 C: n=76 <i>Serious AE (week</i> <i>0–24)</i> I: 17/298 (5.7%), (1 death) C: 2/76 (2.6%) <i>AE (week 0–24)</i> I: 82% C: 71% <i>AE in ≥5% in any</i> <i>group (0–24</i> <i>weeks)</i> <i>URTI, n (%)</i> I: 46/298 (15.4%) C: 12/76 (15.8%)	Risk of bias Acceptable Comment Study supported and funded by Centocor, manu- facturer of inflix- imab. The manu- facturer was involved in study design, data ac- quisition, data analysis and prep- aration of the manuscript Randomisation of

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Baseline characteristics Female/Male, (%) I: 31.2%/68.8% C: 20.8%/79.2% Ethnicity No information Bodyweight No information Allocation stratified by investigation site Study period Not clear Follow-up 24 weeks placebo controlled trial (reported here), followed by 26 weeks OLE			I: 172/301 (57.1%) C: 1/77 (1.3%) I vs C: p<0.0001 Results – week 24 PASI ≥50, n (%) I: 248/276 (89.9%) C: 6/77 (7.8%) I vs C: p<0.0001 Secondary end-points PASI ≥75, n (%) I: 227/276 (82.2%) C: 3/77 (3.9%) I vs C: p<0.0001 PASI ≥90, n (%) I: 161/276 (58.3%) C: 1/77 (1.3%) I vs C: p<0.0001	Headache, n (%) I: 43/298 (14.4%) C: 9/76 (11.8%) Fatigue, n (%) I: 25/298 (8.4%) C: 3/76 (3.9%) Hepatic enzymes Increased, n (%) I: 26/298 (8.7%) C: 0/76 Pruritus, n (%) I: 22/298 (7.4%) C: 5/76 (6.6%) Arthralgia, n (%) I: 21/298 (7.0%) C: 3/76 (3.9%) Rhinitis, n (%) I: 18/298 (6.0%) C: 1/76 (1.3%) Pain, n (%) I: 17/298 (5.7%) C: 4/76 (5.3%) Pharyngitis, n (%) I: 17/298 (5.7%) C: 6/76 (7.9%) Herpes simplex, n (%) I: 10/298 (3.4%)	study population (without stratification for nail psoriasis)

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
					C: 4/76 (5.3%) <i>Psoriasis, n (%)</i> I: 9/298 (3.0%) C: 10/76 (13.2%) <i>Sinusitis, n (%)</i> I: 4/298 (1.3%) C: 4/76 (5.3%)	
					<i>AEs leading to withdrawals, n (%)</i> I: 27/298 (9.1%) C: 5/77 (6.6%) <i>Infections, n (%)</i> I: 125/298 (41.9%) C: 30/76 (39.5%) <i>Neoplasms, n (%)</i> I: 3/298 (1.0%) C: 0/76 <i>Infusion reactions, number of infusions, n (%)</i> I: 38/1416 (3%) C: 7/347 (2%)	
Gottlieb et al 2004, [2] Study name: SPIRIT Multicenter at 24 centers in USA	Population <i>Inclusion criteria:</i> Age ≥18 years, diagnosis of plaque psoriasis ≥6 months, previously treated with PUVA or other systemic antipsoriasis therapy, PASI	Intervention (I) I: Infliximab 5 mg/kg, intravenous infusion at week 0, 2 and 6 Patients with a PGA ≥3 at week 26 were eligible for a single	Comparison (C) Placebo, intravenous infusion n=51 <i>Drop-out rate</i> 37/51=72.5%	Analysis model ITT Results – week 10 <i>Primary endpoint PASI ≥75, n (%)</i> I: 87/99 (87.9%)	Adverse events (through week 30) <i>Patients with ≥1 AE, n (%)</i> I: 78/99 (78.8%) C: 32/51 (62.7%)	Risk of bias Acceptable Comment Study supported and funded by Centocor

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
RCT	score of ≥ 12, BSA $\geq 10\%$ <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, (%)</i> I: 26.3%/73.7% C: 39.2%/60.8% <i>Ethnicity</i> No information <i>Bodyweight</i> No information <i>Randomisation stratified by investigational site</i> Study period 2001 to 2003 Follow up 26-week placebo controlled trial. (Treatment week 0, 2, 6 and additional treatment dose at week 26 if PGA≥ 3). Follow up until week 30	additional infusion of their assigned treatment I: n=99 <i>Drop-out rate</i> I: 18/99=18.2% The trial also included a treatment arm where patients received infliximab 3 mg/kg		C: 3/51 (5.9%) I vs C: p<0.001 <i>Secondary end-points</i> <i>PASI ≥ 50, n (%)</i> I: 96/99 (97.0%) C: 11/51 (21.6%) I vs C: p<0.001 <i>PASI ≥ 90, n (%)</i> I: 57/99 (57.6%) C: 1/51 (2.0%) I vs C: p<0.001 <i>DLQI, median change from baseline to week 10 (median score at week 10)</i> I: -10 (1) C: 0 (10) I vs C: p<0.001	<i>Discontinued treatment as result of an AE</i> I: n=3 (3%) C: n=1 (2%) <i>Serious AE, n (%)</i> I: 8/99 (8.1%) C: 0/51 (0.0%) <i>Patients with infusion reactions, n (%)</i> I: 22/99 (22.2%) C: 1/51 (2.0%) <i>Patients newly positive for antinuclear antibodies, n (%)</i> I: 20/80 (25.0%) C: 1/44 (2.3%) <i>Patients newly positive for antibodies against double stranded DNA, n (%)</i> I: 4/94 (4.3%) C: 1/48 (2.1%) <i>Patients with antibodies to infliximab</i> I: 17/87 (19.5%) C: NA	
Feldman et al	Population	Intervention (I)	Comparison (C)	Analysis model	Adverse events	Risk of bias

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
2005, [3] Same as study population as in [2] Study name: SPIRIT Multicenter at 24 centers in USA RCT	<i>Inclusion criteria:</i> Age ≥18 years, diagnosis of plaque psoriasis ≥6 months, previously treated with PUVA or other systemic antipsoriasis therapy, PASI score of ≥12, BSA ≥10% <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male (%)</i> I: 26.3%/73.7% C: 39.2%/60.8% <i>Ethnicity</i> No information <i>Bodyweight</i> No information Study period 2001 to 2003 Follow-up 26 weeks placebo controlled trial. (Treatment week 0, 2, 6 and additional treatment dose at week 26 if PGA≥3). Follow up until week 30	I: Infliximab 5 mg/kg, intravenous infusion at week 0, 2 and 6 Patients with a PGA ≥3 at week 26 were eligible for a single additional infusion of their assigned treatment I: n=99 <i>Drop-out rate</i> I: 18/99=18.2% The trial also included a treatment arm where patients received infliximab 3 mg/kg	Placebo, intravenous infusion n=51 <i>Drop-out rate</i> 37/51=72.5%	ITT Missing data: NRI before week 10 LOCF after week 10 Results – week 10 Baseline <i>DLQI, mean±SD</i> I: 13.2 ± 7.0 C: 13.8 ± 6.6 <i>Change from baseline, mean±SD</i> I: -10.3 ± 7.3 C: -2.6 ± 5.7 I vs C: p<0.001	See study Gottlieb 2004 [2]	Acceptable Comment Study supported and funded by Centocor
Menter et al 2007, [4]	Population <i>Inclusion criteria:</i>	Intervention (I)	Comparison (C) Placebo, intravenous infusion	Analysis model ITT	Adverse events (through week 14)	Risk of bias Acceptable

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Study name: EXPRESS II Multicenter study, at 63 sites in USA, Canada and Eu- rope RCT	Adult patients with moderate to severe plaque psoriasis, candidates for phototherapy or systemic therapy, PASI score of ≥ 12, BSA $\geq 10\%$ Baseline variables: <i>Female/Male, (%)</i> I: 35.0%/65.0% C: 30.8%/69.2% <i>Bodyweight (kg), mean $\pm$SD</i> I: 92.2 ± 23.2 C: 91.1 ± 22.6 <i>Ethnicity - Caucasian</i> I: 93.3% C: 90.9% Study period No information Follow up 16-week placebo controlled trial (reported here). (Treatment week 0, 2, 6 and thereafter additional dose per treatment schedule (see the "Intervention" and "Control" columns) OLE until week 50	I: Infliximab 5 mg/kg, intravenous infusion at week 0, 2 and 6. At week 14 patients were re-randomised to either every-8-week continuous maintenance therapy (week 14, 22, 30, 38 and 46) or intermittent as-needed maintenance therapy (infliximab at original dose if PASI $\leq 75\%$, otherwise placebo) I: n=314 <i>Drop-out rate, n (%)</i> I: 17/314=5.4% The trial also included a treatment arm where patients received infliximab 3 mg/kg	Cross-over to infliximab 5 mg/kg at week 16, 18 and 22, and every 8 weeks thereafter n=208 <i>Drop-out rate, n (%)</i> 24/208=11.5%	<i>Missing data</i> NRI Results – week 10 <i>Primary endpoint</i> <i>PASI ≥ 75, n (%)</i> I: 237/314 (75.5%) C: 4/208 (1.9%) I vs C: $p < 0.001$ <i>Secondary endpoints</i> <i>PASI ≥ 90, n (%)</i> I: 45.2% C: 0.5% I vs C: $p < 0.001$ <i>DLQI, median change from baseline to week 10</i> I: -9.0 C: 0.0 I vs C: $p < 0.001$	<i>Patients with ≥ 1 AE, n (%)</i> I: 216/314 (68.8%) C: 116/207 (56.0%) <i>Patients with ≥ 1 serious AE, n (%)</i> I: 9/314 (2.9%) C: 5/207 (2.4%) <i>Patients with ≥ 1 infection, n (%)</i> I: 97/314 (30.9%) C: 62/207 (30.0%) <i>Patients with ≥ 1 infusion reactions</i> I: 30/314 (9.6%) C: 12/207 (5.8%) <i>Common adverse events in $\geq 5\%$ in any group</i> <i>URTI, n (%)</i> I: 42 (13.4%) C: 29 (14.0%) <i>Headache, n (%)</i> I: 38 (12.1%) C: 11 (5.3%) <i>Pharyngitis, n (%)</i> I: 16 (5.1%) C: 7 (3.4%) <i>Nausea, n (%)</i> I: 12 (3.8%)	Comment Study supported and funded by Centocor

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
					C: 8 (3.9%) Sinusitis, n (%) I: 20 (6.4%) C: 3 (1.4%)	
Yang et al 2012, [5] Multicenter study, at 9 centers in China RCT	Population <i>Inclusion criteria:</i> Patients aged 18-65, diagnosis of plaque psoriasis ≥6 months, have failed to respond to conventional systemic anti-psoriasis therapy, PASI score of ≥12, BSA ≥10%, no history of serious infections, lymphoproliferative disease or active tuberculosis. Baseline variables: <i>Female/Male (%)</i> I: 28.6%/71.4% C: 22.2%/77.8% <i>Bodyweight (kg), mean ± SD</i> I: 68.2 ± 9.2 C: 67.4 ± 9.9 <i>Ethnicity</i> No information, but study conducted in China to validate	Intervention (I) Infliximab 5 mg/kg, intravenous infusion at week 0, 2 and 6, and every 8 weeks thereafter (week 14, 22) n=84 Drop-out rate through week 10 (placebo-controlled phase) 1/84=1.2% (due to adverse event)	Comparison (C) Placebo, intravenous infusion, week 0, 2 and 6. Cross-over to infliximab 5mg/kg at week 10, 12 and 16 n=45 Drop-out rate through week 10 (placebo-controlled phase) 1/45=2.2% (Withdrawal of informed consent)	Analysis model ITT Results – week 10 <i>Secondary end-points</i> <i>PASI ≥50, n (%)</i> I: 79/84 (94.0%) C: 6/45 (13.3%) I vs C: p<0.001 <i>Primary endpoint</i> <i>PASI ≥75, n (%)</i> I: 68/84 (81.0%) C: 1/45 (2.2%) I vs C: p<0.001 <i>PASI ≥90, n (%)</i> I: 48/84 (57.1%) C: 0/45 (0.0%) I vs C: p<0.001 <i>DLQI change, mean ±SD</i> I: -8.0 ±7.1 C: -1.5 ±5.1 I vs C: p<0.001	Adverse events 10 weeks <i>Patients with AE, n (%)</i> I: 36/84 (42.9%) C: 17/45 (37.8%) <i>Patients with serious AE, n (%)</i> I: 1/84 (1.2%) C: 0/45 (0.0%) <i>Tuberculosis, n (%)</i> I: 0/84 (0%) C: 0/45 (0%) <i>Infusion reactions, n (%)</i> I: 3/84 (3.6%) C: 0/45 (0%) <i>URTI, n (%)</i> I: 6/84 (7.1%) C: 4/45 (8.9%) <i>Asthenia, n (%)</i> I: 6/84 (7.1%) C: 2/45 (4.4%)	Risk of bias Acceptable Comment

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	efficacy and safety in Chinese patients Study period February 2009 – February 2010 Follow up 10 weeks placebo controlled trial. (Treatment week 0, 2 and 6) and there- after a mainte- nance phase (week 10–26), where the control group were switched to active treatment as well.					

AE – adverse event; BSA – body surface area; CI – confidence interval; DLQI – dermatology life quality index; ITT – intention-to-treat; LOCF – last observation carried forward; NRI – non-responder imputation; OLE – open-label extension; PASI – psoriasis area and severity index; PGA – physician's global assessment; RCT – randomised controlled trial; SD – standard deviation; URTI – upper respiratory tract infection

Övergripande summering av effekt

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka: infliximab 5 mg/kg jämfört med placebo.

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50–90 efter 10–24 veckor	n=1 179 (4 RCT-studier, #1, 2, 4 och 5)	Behandling med infliximab har bättre effekt än placebo på pso- riasis	Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕		6 effektmått med resultat som hämtats från 4 studier visar enty- digt att infliximab har bättre ef- fekt än placebo.

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Livskvalitet: förändring på DLQI efter 10 veckor	n=798 (2 RCT-studier #3, 4 och 5)	Behandling med infliximab har bättre effekt än placebo på livskvalitet	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överförbarhet (-1)	2 underlag för samma effektmått med resultat från tre studier visar bättre resultat för infliximab. En av två studier är utförd i en asiatisk population

Summering av enskilda resultat

Summering av effekt och evidensstyrka, infliximab 5 mg/kg jämfört med placebo.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50 efter 10 veckor	n=657 (3 RCT-studier #1, 2 & 5)	13,3 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥50	79,5 procenten heter fler i infliximabgruppen uppnådde PASI ≥50	RR 6,84 (95 % KI, 3,77 till 12,41) För metaanalys, se Figur 1.	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överförbarhet (-1)	Företagssponsorade studier. Asiatisk population i en studie
Psoriasis: PASI ≥75 efter 10 veckor	n=1 179 (4 RCT-studier #1, 2, 4 & 5)	2,6 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥75	76,8 procenten heter fler i infliximabgruppen uppnådde PASI ≥75	RR 27,60 (95 % KI, 14,99 till 50,83) För metaanalys, se Figur 2.	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överförbarhet (-1)	Företagssponsorade studier. Asiatisk population i en studie
Psoriasis: PASI ≥90 efter 10 veckor	n=1 179 (4 RCT-studier #1, 2, 4 & 5)	0,8 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥90	51,7 procenten heter fler i infliximabgruppen uppnådde PASI ≥90	RR 49,84 (95 % KI, 17,55 till 141,53) För metaanalys, se Figur 3.	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överförbarhet (-1)	Företagssponsorade studier. Asiatisk population i en studie
Psoriasis: PASI ≥50 efter 24 veckor	n=353 (1 RCT-studie #1)	8,8 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥50	82,1 procenten heter fler i infliximabgruppen uppnådde PASI ≥50	RR 11,53 (95 % KI, 5,34 till 24,89)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	Resultat hämtade från enbart en studie

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥75 efter 24 veckor	n=353 (1 RCT-studie #1)	3,9 % i kontrollgruppen uppnådde PASI≥75	78,4 procenten heter fler i infliximabgruppen uppnådde PASI ≥75	RR 21,11 (95 % KI, 6,95 till 64,10)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	Resultat hämtade från enbart en studie
Psoriasis: PASI ≥90 efter 24 veckor	n=353 (1 RCT-studie #1)	1,3 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥90	57,0 procenten heter fler i infliximabgruppen uppnådde PASI ≥90	RR 44,92 (95 % KI, 6,39 till 315,63)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	Resultat hämtade från enbart en studie
Livskvalitet: förändring på DLQI efter 10 veckor	n=276 (2 RCT-studier #3 och #5)	Den genomsnittliga förändringen i kontrollgruppen var: -2.09±5.42	Skillnaden i förändring mellan jämförelsegrupperna var: -7,17 (SE ±0.78), till fördel för infliximab	Standardiserad medelskillnad (SMD) -1,07 (95 % KI, -1,33 till -0,80) <i>För metaanalys, se Figur 4</i>	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	Företagssponsrade studier. Asiatisk population i en av två studier studie
Livskvalitet: förändring på DLQI efter 10 veckor	n=522 (1 RCT-studie #4)	Förändringen i medianvärdet i kontrollgruppen var: 0,0	Skillnaden i förändring i medianvärdet mellan jämförelsegrupperna var: -9,0 (I vs C: p <0.001) till fördel för infliximab		Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) Precision (-1)	En företags-sponsrad studie Som mått anges förändringen i form av medianvärde för respektive grupp. P-värde hämtat från studien, spridningsmått saknas

Litteratursökning

Cochrane

Title: Psoriasis, 1606, ytterligare sökning 1610, 1804

Search terms	
Population: Psoriasis	
1.	[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]
2.	(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3.	1 OR 2
Intervention: Topical therapies –original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches	
4.	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or (topical or antipsoriatic* or emollient* or moisturizer*):kw or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*)):ti,ab,kw
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	
5.	[mh "coal tar"] or [mh anthralin] or [mh budesonide] or [mh calcitriol] or [mh tacrolimus] or [mh pimecrolimus] or [mh "adrenal cortex hormones"] or [mh hydrocortisone] or [mh fludrocortisone] or [mh beclomethasone] or [mh betamethasone] or [mh desoximetasone] or [mh diflucortolone] or [mh "fluocinolone acetonide"] or [mh fluocinonide] or [mh fluocortolone] or [mh diflucortolone] or [mh flurandrenolone] or [mh halcinonide] or [mh triamcinolone] or [mh "triamcinolone acetonide"]
6.	"coal tar" or "carbo dome" or alphosyl or clinitar or exorex or gelcosal or gelcotar or pragmatar or psorigel or balneum or polytar or polytar or psoriderm or tarcortin or co-cois or (t next gel) or capasal or ceanel or clinitar or ionil or meted or pentrax or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or emollient* or budesonide or (vitamin next analog*) or (vitamin next derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or dovonex or dovobet or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or (topical next retinoid*) or (topical next macrolactam*) or (topical next immunosuppressant*) or "adrenal cortex hormones" or corticosteroid* or (cortico next steroid*) or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortfair or cortril or fludrocortisone or cobadex or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or "hydrocortisone butyrate" or lo-coid or "alclometasone dipropionate" or modrasone or beclomethasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or betamousse or "clobetasol propionate" or dermovate or "clobetasone butyrate" or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or stiedex or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or "fluticasone propionate" or cutivate or halcinonide or halciderm or "mometasone furoate" or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or "tri-adcortyl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7.	4 OR 5 OR 6
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017	
8.	[mh phototherapy] or [mh photochemotherapy] or [mh "ultraviolet rays"] or [mh "ultraviolet therapy"] or [mh "puva therapy"] or [mh "laser therapy"] or [mh "lasers, excimer"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreenor]
9.	(phototherap* or photochemotherap* or ultraviolet* or (ultra next violet*) or actinotherapies or UV or UVB or UVA or PUVA* or "narrow band" or psoralen* or laser or lasers or heliotherap* or sunbed* or (sun next bed*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
10.	8 OR 9
Intervention: Synthetic systemic therapies	
11.	[mh methotrexate] or [mh cyclosporine] or [mh acitretin]
12.	methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
13.	11 OR 12

Intervention: Biological systemic therapies

14.	[mh "biological therapy"] or [mh "biological products"] or [mh "tumor necrosis factor-alpha"] or [mh fumarates] or [mh "dimethyl fumarate"] or [mh "phosphodiesterase 4 inhibitors"] or [mh "antibodies, monoclonal"] or [mh infliximab] or [mh "anti-inflammatory agents, non-steroidal"] or [mh etanercept] or [mh ustekinumab] or [mh adalimumab]
15.	("biological therapy" or "biological therapies" or biotherap* or biologics or fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or "phosphodiesterase type 4 inhibitors" or "PDE 4 inhibitors" or apremilast or "monoclonal antibodies" or infliximab or "MAB cA2" or "monoclonal antibody cA2" or remicade or "non-steroidal anti-inflammatory agents" or etanercept or enbrel* or "CNTO-1275" OR "CNTO 1275" or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or "D2E7 antibody" or humira or secukinumab or cosentyx or "AIN 457" or "AIN-457" or "interleukin-12" or "interleukin-17" or "interleukin-23" or "il-12" or "il-17" or "il-23" or "tumor necrosis factor-alpha" or tnfalpa or "tnf-alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
16.	14 OR 15
Combined sets	
17.	3 AND 7 =1424 – not updated, not included in the final SBU searches
18.	3 AND 10 = 784 - not updated, not included in the final SBU searches
19.	3 AND 13 =798
20.	3 AND 16 = 1960

Embase

Title: Psoriasis, 1606, ytterligare sökning 1610, 1804

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	77,840
2.	(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	64,412
3.	1 OR 2	81,869
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	'emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de	215,537
5.	(topical or antisporea* OR emollient* OR moisturizer*):ti OR ((dermatologic NEXT/1 agent*) OR keratolytic OR salicylic acid* OR urea):ab,ti	235,670
6.	4 OR 5	417,632
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
7.	'coal tar'/exp OR 'dithranol'/exp OR 'tazarotene'/exp OR 'vitamin d derivative'/exp OR 'calcipotriol'/exp OR 'calcitriol'/exp OR 'tacalcitol'/exp OR 'budesonide'/exp OR 'pimecrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'clobetasol'/exp OR 'betamethasone'/exp OR 'beclometasone'/exp OR 'dithranol plus salicylic acid'/exp OR 'bergapten'/exp OR 'psoradexan'/exp OR 'psorin'/exp OR 'hydrocortisone butyrate'/exp OR 'hydrocortisone plus urea'/exp OR 'alclometasone dipropionate'/exp OR 'betamethasone valerate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'clobetasone butyrate'/exp OR 'desoximetasone'/exp OR 'difluocortolone'/exp OR 'fluocinonide'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'fluocinolone'/exp OR 'halcinonide'/exp OR 'mometasone furoate'/exp OR 'fluocortolone'/exp OR 'fluocinolone acetate'/exp OR 'fludroxycortide'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone acetate'/exp	888,988
8.	('coal tar' OR 'carbo dome' OR alphosyl OR clinitar OR exorex OR cocois OR 't gel' OR capasal OR ceanel OR ionil OR meted OR pentrax OR gelcosal OR gelcotar OR pragmatar OR psoriderm OR psorigel OR balneum OR polytar OR tarcortin OR dithranol OR dithrocream OR anthralin OR micanol OR psorin OR 'vitamin d analogue' OR 'vitamin d derivative' OR betesil OR clarelux OR etrivex OR xamiol or pinetarsol OR sebco OR emollient* OR calcipotriol OR calcipotriene OR dovonex OR dovobet OR daivobet or daivonex OR tacalcitol OR curatoderm OR tazarotene OR zorac OR silkis OR paricalcitol OR maxacalcitol OR budesonide OR tacrolimus OR protopic OR pimecrolimus OR elidel OR (topical NEXT/1 retinoid*) OR (topical NEXT/1 macrolactam*) OR (topical NEXT/1 immunosuppressant*) OR corticosteroid* OR corticoid* OR (cortico NEXT/1 steroid*) OR hydrocortison* OR cobadex OR dioderm OR efcortelan OR hydrocortisyl OR mildison OR alphaderm OR calmurid OR locoid or modrasone or (beclomethasone NEXT/1 dipropionate) OR 'alclometasone dipropionate' OR propaderm OR betamethasone OR 'betamethasone esters' OR betacap OR betnovate OR diprosone OR diprosalic OR bettamousse OR 'clobetasol propionate' OR dermovate OR clobetasol OR	183,173

	'clobetasone butyrate' OR eumovate OR trimovate OR desoxymethasone OR desoxymetasone OR desoximethasone OR desoximetasone OR stiedex OR 'diflucortolone valerate' OR nerisone OR 'fluocinolone acetonide' OR synalar OR fluocinonide or metosyn OR ultralanum or flurandrenolone or fludroxycortid* or haelan or 'fluticasone propionate' or cutivate or halcinonide or halciderm OR 'mometasone furoate' or elocon or ad cortyl or aureocort or nystadermal OR triadcortyl OR 'tri adcortyl':ab,ti	
9.	7 OR 8	913,908
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
10.	'phototherapy'/exp OR 'PUVA'/exp OR 'psoralen'/exp OR 'ultraviolet radiation'/exp OR 'excimer laser'/exp OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreen'/exp	215,537
11.	((radiation NEXT/1 therap*) OR phototherap* OR heliotherap* OR (light NEXT/1 therap*) OR photochemotherap* OR ultraviolet* OR (ultr NEXT/1 violet*) OR actinotherapies OR UV OR UVB OR UVA OR PUVA*OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*) OR (narrow-band NEXT/1 imag*) OR psoralen* OR laser OR lasers OR heliotherap* OR tanning OR sunbath* OR (sun NEXT/1 bath*) OR sunbed* OR (sun NEXT/1 bed*) OR (sun NEXT/1 screen*)):ab,ti	235,670
12.	10 OR 11	417,632
Intervention: Synthetic systemic therapies		
13.	'methotrexate'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'etretin'/exp	278,969
14.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or 'antipsoriasis agent' or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin):ab,ti	122,632
15.	13 OR 14	291,169
Intervention: Biological systemic therapies		
16.	('biological therapy'/exp AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'clinical trial'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug dose'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'pharmacology'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk)) OR 'biological product'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_cb,dd_do,dd_dt OR ((biological NEXT/1 therap*) OR biotherap* OR biologics):ti	785,038
Intervention: Biological systemic therapies		
17.	'fumaric acid derivative'/exp OR 'phosphodiesterase iv inhibitor'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'etanercept'/exp	1,109,503
18.	((FAE OR DMF OR MMF OR 'interleukin-12' OR 'interleukin-17' OR 'interleukin-23' OR 'il-12' OR '-17' OR 'il-23' OR 'tumor necrosis factor-alpha' OR tnfalpa OR 'tnf-alpha') NEAR/15 (psori* OR pustulo*)):ti OR (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* OR 'phosphodiesterase type 4 inhibitors' or 'PDE 4 inhibitors' OR apremilast OR secukinumab OR 'monoclonal antibodies' or infliximab OR 'MAb cA2' OR 'monoclonal antibody cA2' OR remicade OR 'non-steroidal anti-Inflammatory agents' or etanercept or enbrel* or 'CNTO-1275' OR 'CNTO 1275' or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or 'D2E7 antibody' or humira or secukinumab or cosentyx or 'AIN 457' or 'AIN-457'):ab,ti	157,473
19.	16 OR 17 OR 18	1,812,293
Combined sets		
20.	3 AND 6 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	7079
21.	3 AND 9 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	16,417
22.	3 AND 12 - original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches	10,303
23.	3 AND 15	15,575
24.	3 AND 19	28,109
Study types:		
25.	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) ¹	1,602,588
Limits:		
26.	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
27.	((('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	

¹ Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

Studies		
28.	(20 AND 25 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	802
29.	(21 AND 26 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	1510
30.	(22 AND 25 AND 26) NOT 27 - not updated, not included in the final SBU searches	1021
31.	(23 AND 25 AND 26) NOT 27	2273
32.	(24 AND 25 AND 26) NOT 27	5012
33.	31 OR 32	5230

Medline

Title: Psoriasis, 1610, 1804

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	35469
2.	(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	45081
3.	1 OR 2	47960
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	exp Dermatologic Agents/or antipruritics/ or astringents/ or emollients/ or keratolytic agents/ or exp Hydroxy Acids/ or Urea/or Salicylic Acid/	1010814
5.	(topical or antisporiat* or emollient* or moisturizer*).ti,kw or (dermatologic agent* or keratolytic or salicylic acid* or urea).ti,ab,kw.	108548
6.	4 OR 5	1059213
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU HTA report		
7.	exp Steroids/	792803
8.	steroid*.ti,kw.	71472
9.	7 OR 8	815300
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
10.	coal tar/ or anthralin/ or budesonide/or calcitriol/ or tacrolimus/ or pimecrolimus/ or exp adrenal cortex hormones/ or exp hydrocortisone/ or fludrocortisone/ or beclomethasone/ or betamethasone/ or betamethasone valerate/ or desoximetasone/ or diflucortolone/ or exp fluocinolone acetonide/ or fluocinonide/ or fluocortolone/ or diflucortolone/ or flurandrenolone/ or halcinonide/ or triamcinolone/ or triamcinolone acetonide/ or clobetasol/or Vitamin D/	396736
11.	(coal tar or carbo dome or alphosyl or clinitar or exorex or psorigel or balneum or polytar or tarcortin or cocois or († adj gel) or clinitar or ionil or meted or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or budesonide or vitamin d or (vitamin adj2 analog*) or (vitamin adj2 derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or daivobet or daivonex or mometasone or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or paricalcitol or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or topical retinoid* or topical macrolactam* or topical immunosuppressant* or adrenal cortex hormones or corticoid* or corticosteroid* or cortico steroid* or hydrocortison*or cortisol or epicortisol or cortril or fludrocortisone or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or al-phaderm or calmurid or locoid or alclometasone dipropionate or modrasone or be-clomet\$asone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or di-prosone or diprosalic or clobetasol* or clobetasone butyrate or dermovate or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or fluticasone propionate or cutivate or halcinonide or hal-ciderm or mometasone furoate or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or tri-adcortyl or cignolin or liquor carbonis detergens).ti,ab,kw.	179657
12.	9 OR 10 OR 11	491757
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
13.	exp phototherapy/ or color therapy/ or heliotherapy/ or intense pulsed light therapy/ or Laser Therapy/ or exp low-level light therapy/ or photochemotherapy/ or hemato-	97412

	porphyrin photoradiation/ or ultraviolet therapy/ or exp puva therapy/ or photophere- sis/ or Lasers, Excimer/ or optical imaging/ or exp narrow band imaging/ or tomogra- phy, optical/ or transillumination/ or photosensitizing agents/ or sunscreens agents/	
14.	radiation therap*.ti,kw or (phototherap*or heliotherap* or light therap* or pho- tochemotherap* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheres* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	466487
15.	13 OR 14	506396
Intervention: Synthetic systemic therapies		
16.	methotrexate/ or exp cyclosporine/ or acitretin/	63549
17.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin).ti,ab,kw.	86227
18.	16 OR 17	103419
Intervention: Biological systemic therapies		
19.	exp Biological Therapy/ or exp Biological Products/	1029944
20.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw	4476
21.	19 OR 20	1032412
Intervention: Biological systemic therapies		
22.	exp Biological Therapy/ae, mt or exp Biological Products/pd, tu, th or Tumor Necrosis Factor-alpha/ or fumarates/ or dimethyl fumarate/ or phosphodiesterase inhibitors/ or phosphodiesterase 4 inhibitors/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Mono- clonal, Humanized/ or Ustekinumab/ or Adalimumab/ or infliximab/ or Anti-Inflamma- tory Agents, Non-Steroidal/ or Etanercept/ or exp interleukin-12/ or interleukin-17/ or exp interleukin-23/	719639
23.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw or (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or phosphodiesterase type 4 inhibitors or PDE 4 inhibitor* or apremilast or secukinumab or monoclonal antibodies or infliximab or MAb cA2 or monoclonal antibody cA2 or remicade or non-steroidal anti-Inflammatory agent* or etanercept or enbrel* or CNTO-1275 OR CNTO 1275 or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or D2E7 antibody or humira or secukinumab or cosentyx or AIN 457 or AIN-457 or interleukin-12 or interleukin-17 or in- terleukin-23 or il-12 or il-17 or il-23 or tumor necrosis factor-alpha or tnfa or tnfa- pha).ti,ab,kw.	316630
24.	22 OR 23	860370
Combined sets		
25.	3 AND 6 not updated not included in the final SBU searches	9157
26.	3 AND 9 not updated not included in the final SBU searches	3294
27.	3 AND 12 not updated not included in the final SBU searches	5472
28.	3 AND 15 not updated not included in the final SBU searches	4857
29.	3 AND 18	4656
30.	3 AND 21	2476
31.	3 AND 24	9937
Study types		
32.	(exp clinical trial/ or controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp Con- trolled Clinical Trials as Topic) or randomi#ed.ti,ab,kw. or placebo.ab,kw. or drug ther- apy.fs. or randomly.ab. or trial*.ti,ab,kw. or groups.ab	4534380
Limits:		
33.	danish or english or norwegian or swedish	
34.	(Animals/ not (Humans/ and Animals/) or (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or canine or canines or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,kw.)	5599093
Studies:		
35.	(25 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	1700
36.	(26 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	784
37.	(27 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	3137
38.	(28 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	2190
39.	(29 AND 32 AND 33) NOT 34	3316
40.	(30 AND 32 AND 33) NOT 34	1248
41.	(31 AND 32 AND 33) NOT 34	5706

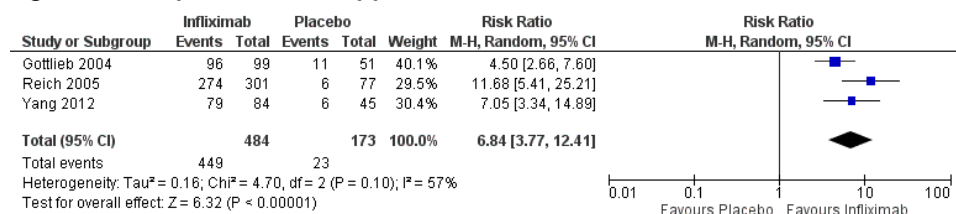
Referenser

1. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366(9494):1367-74.
2. 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*. 2004;51(4):534-42.
3. 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*. 2005;152(5):954-60.
4. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56(1):31.e1-15.
5. Yang HZ, Wang K, Jin HZ, Gao TW, Xiao SX, Xu JH, et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chinese Medical Journal*. 2012;125(11):1845-51.

Bilaga: sammanvägda resultat

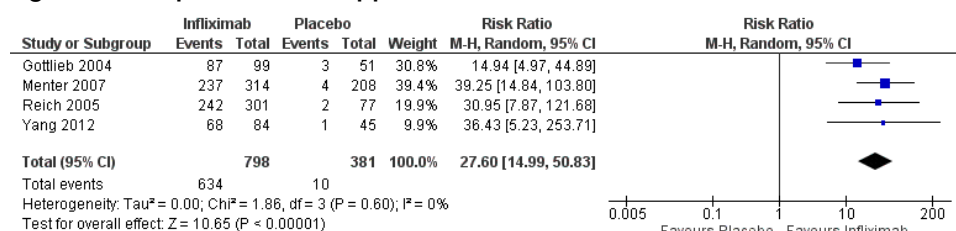
Meta-analyser och forest-plots för sammanvägda resultat presenterade i Tabell 4

Figur 1. Andel patienter som uppnådde PASI ≥50 efter 10 veckor



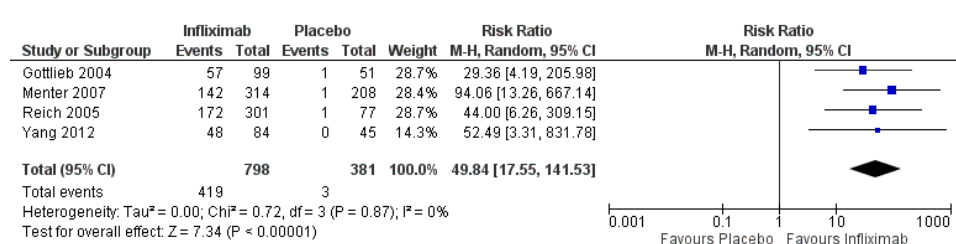
Sammanvägda resultat från studie #1, #2 och #5. På grund av risk för skillnader mellan de olika studiepopulationerna utfördes analysen med random effects model. Studie #1 och #2 utfördes i Nordamerika och Europa medan studie #5 utfördes i Kina.

Figur 2. Andel patienter som uppnådde PASI ≥75 efter 10 veckor



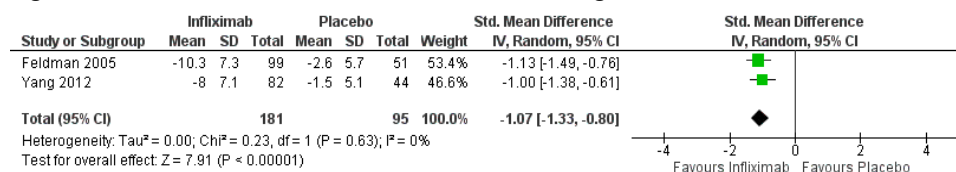
Sammanvägda resultat från studie #1, #2, #4 och #5. På grund av risk för skillnader mellan de olika studiepopulationerna utfördes analysen med random effects model. Studie #1, #2 och #4 utfördes i Nordamerika och Europa medan studie #5 utfördes i Kina.

Figur 3. Andel patienter som uppnådde PASI ≥90 efter 10 veckor



Sammanvägda resultat från studie #1, #2, #4 och #5. På grund av risk för skillnader mellan de olika studiepopulationerna utfördes analysen med random effects model. Studie #1, #2 och #4 utfördes i Nordamerika och Europa medan studie #5 utfördes i Kina.

Figur 4. Standardiserad medelskillnad av förändring i DLQI efter 10 veckor



Sammanvägda resultat från studie #3 och #5. På grund av risk för skillnader mellan de olika studiepopulationerna utfördes analysen med random effects model. Studie #3 utfördes i Nordamerika medan studie #5 utfördes i Kina.

Rad: 14d

Tillstånd: Psoriasis, svår

Åtgärd: TNF-hämmare certolizumab pegol

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda certolizumab till personer med svår psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på psoriasissymtom. Läkemedlet passerar med största sannolikhet inte moderkakan och går inte över i bröstmjolk, till skillnad från övriga TNF-hämmare. Behandlingskostnaden enligt listpris är dock högre för certolizumab pegol än för flera andra TNF-hämmare, till följd av upphandlingar och avtal om återbäring.

Kommentar: Åtgärden är ett alternativ för personer som är gravida eller planerar att bli gravida i närtid.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av huden som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Svår psoriasis definieras oftast som psoriasis med PASI ≥ 10 , DLQI ≥ 10 .

Åtgärden avser behandling med TNF-hämmaren certolizumab pegol. Certolizumab pegol ges som subkutan injektion med förfylld spruta eller förfylld penna och kan därmed administreras av patienten själv i hemmet.

Frågeställningen avser om behandling med TNF-hämmaren certolizumab pegol är en effektiv behandling vid svår psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår psoriasis vulgaris har systemisk behandling med TNF-hämmaren certolizumab pegol i dosen 200 eller 400 mg varannan vecka jämfört med placebo

- större effekt på psoriasis mätt som andelen som uppnått PASI $\geq$ 50–90 efter 12–16 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Resultat för behandlingsdosen 200 mg per vecka efter 12 veckor:

- större effekt (58,7 procentenheter fler, RR 11,33 och 95 % KI, 5,40 till 23,78) mätt som andelen som uppnått PASI $\geq$ 75 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (32,1 procentenheter fler, RR 28,53 och 95 % KI, 5,38 till 151,32) mätt som andelen som uppnått PASI $\geq$ 90 (begränsat vetenskapligt underlag).

Resultat för behandlingsdosen 200 mg per vecka efter 16 veckor:

- redovisas inte här eftersom det vetenskapliga underlaget för de enskilda resultaten är otillräckligt.

Resultat för behandlingsdosen 400 mg per vecka efter 12 veckor:

- större effekt (64,7 procentenheter fler, RR 12,43 och 95 % KI, 5,93 till 26,04) mätt som andelen som uppnått PASI $\geq$ 75 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt (36,4 procentenheter fler, RR 32,71 och 95 % KI, 6,20 till 172,45) mätt som andelen som uppnått PASI $\geq$ 90 (begränsat vetenskapligt underlag).

Resultat för behandlingsdosen 400 mg per vecka efter 16 veckor:

- redovisas inte här eftersom det vetenskapliga underlaget för de enskilda resultaten är otillräckligt.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten på patientens livskvalitet efter behandling med TNF-hämmaren certolizumab pegol vid måttlig till svår psoriasis vulgaris.

Resultatet visar att certolizumab pegol ger en större och kliniskt relevant effekt på psoriasis i huden än placebo. Effekten på livskvalitet går inte att bedöma. Certolizumab pegol används i dag i Sverige framförallt vid behandling av psoriasisartrit.

Kliniska data tyder på att certolizumab pegol inte passerar placenta, vilket gör substansen intressant som ett möjligt behandlingsalternativ för kvinnor i fertil ålder. I dag rekommenderas dock kvinnor att undvika graviditet genom att använda ett effektivt preventivmedel vid behandling med certolizumab pegol.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningsprofilen liknar den som rapporterats för andra TNF-hämmare. De nedan beskrivna behandlingsrelaterade händelserna är begränsade till en

uppföljningsperiod som täcker upp till 16 veckors behandling. Andelen deltagare som rapporterade någon behandlingsrelaterad händelse var likvärdig i samtliga jämförelsegrupper inom respektive studie, men varierade från cirka 50 procent i den ena studien [2] till cirka 70 procent i den andra [1]. Allvarliga behandlingsrelaterade händelser förekom hos 0,6–3 procent av de patienter som behandlades med 200 mg certolizumab pegol varannan vecka, och hos 2,4–5 procent av dem som fick 400 mg certolizumab pegol, jämfört med 2–8,8 procent i placebogrupperna. Andelen rapporterade infektioner skiljde sig åt mellan studierna, från 2 procent [1] till 44 procent [2]. I båda studierna var dock andelen patienter som rapporterade någon infektion likvärdig i samtliga grupper inom respektive studie.

De vanligaste behandlingsrelaterade händelserna var inflammation i näsa eller svalg, huvudvärk och klåda. I den interventionsgrupp som behandlades med 200 mg certolizumab pegol rapporterades dessa biverkningar av mellan 3 och 12 procent. I den grupp som fick den högre dosen, 400 mg, var motsvarande andel mellan 5 och 21 procent. Andelen som rapporterade samma biverkningar i placebogrupperna var jämförbar (mellan 7 och 14 procent).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två randomiserade kontrollerade studier utförda i Europa [1, 2] och i USA [2]. Slutsatserna för jämförelsen mellan certolizumab pegol i dosen 200 mg och placebo bygger på totalt 340 personer, medan jämförelsen mellan certolizumab pegol i dosen 400 mg och placebo bygger på 341 personer.

Patientpopulationen utgjordes av vuxna patienter med måttlig till svår psoriasis, bedömt att uppgå till åtminstone 12 skalsteg på PASI-skalan och involvera åtminstone 10 procent av kroppsytan [1, 2]. En av studierna krävde dessutom ett PGA högre än 3, och att patienterna var kandidater för behandling med fototerapi, systemisk terapi eller fotokemoterapi [2]. Mellan 25 och 40 procent av patienterna i behandlingsgrupperna var kvinnor. I en studie hade mellan 97 och 100 procent en ljus hudtyp ("caucasian") [1]. Den andra studien saknade information om etnicitet [2].

Interventionsgrupperna behandlades med certolizumab pegol som gavs genom subkutan injektion. Två olika doser, 200 mg varannan vecka och 400 mg varannan vecka, utvärderades. Vid studiens start fick båda dosgrupperna en bolusdos på 400 mg vid vecka 0 [1, 2], och den ena gruppen även vid vecka 2 och 4 [2]. Därefter fick den ena gruppen en dos på 200 mg varannan vecka, medan den andra gruppen behandlades med 400 mg varannan vecka till och med vecka 10 [1] eller 16 [2]. Kontrollgruppen fick matchande placebobehandling.

Saknas någon information i studierna?

Jämfört med frågeställningen saknas information om effekter av certolizumab pegol jämfört med metotrexat och effekter på livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

TNF-hämmare har funnits i hälso- och sjukvården i cirka 20 år och omkring 10 år som godkända för psoriasis och betydande erfarenhet av användning av läkemedlen. Det finns nu även biosimilarer tillgängliga. Det saknas dock tillräckligt med underlag från randomiserade och direkt jämförande studier för att göra direkta jämförelser mellan de fyra TNF-hämmare.

Socialstyrelsens har använt underlag från Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) samt fört en dialog med Landstingens samverkansmodell för läkemedel. Socialstyrelsen har även genomfört egna kostnadsberäkningar.

För TNF-alfahämmarna etanercept och adalimumab finns både originalpreparat och biosimilarer. Inom ramen för landstingens samverkansmodell för läkemedel finns avtal om återbäring som innebär att den beräknade genomsnittliga läkemedelskostnaden per år är betydligt lägre än officiellt redovisade listpriser (apotekens utförsäljningspris, AUP). För några av dessa läkemedel är återbäringen mycket stor jämfört med listpriset.

Avtalen för etanercept och adalimumab gäller med samma villkor för alla landsting. Däremot varierar återbäringens storlek betydligt mellan olika läkemedel. Influximab upphandlas som slutenvårdsläkemedel av de enskilda landstingen och dessa avtal kan medföra lägre läkemedelskostnader än listpriset. Landstingens egen upphandling innebär att läkemedelskostnaden för influximab kan variera mellan landsting.

Det finns flera TNF-hämmare som har läkemedelskostnader mellan 30 000 kronor och 60 000 kronor per år enligt listpris per person med svår psoriasis. Samtidigt finns det andra som kostar över 140 000 kronor per år. Den totala behandlingsskostnaden inkluderar även kostnader för läkarbesök, monitorering och produktionsbortfall. Dessa kostnader beräknas vara mindre än 10 000 kronor per år per behandlad person med adalimumab och etanercept. TNF-hämmaren influximab ges däremot genom infusion på sjukhus var åttonde vecka och kostnader för läkarbesök, monitorering och produktionsbortfall beräknas vara över 30 000 kronor per år per behandlad person.

Socialstyrelsen bedömer att det är kostnadseffektivt att behandla med de läkemedel som har lägst total behandlingsskostnad, inklusive hänsyn till återbäring, när behandlingseffekten anses likvärdig för dessa.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i oktober 2016

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen för behandling av psoriasis	17 764
Abstrakt som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå	1 817
RCT-studier eller andra prospektiva och kontrollerade studier som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget för aktuell frågeställning	2

Tabellering av inkluderade studier

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Reich et al 2012 [1] Multicenter at 15 centers in France and Germany RCT	Population Inclusion criteria: Age >18 years with moderate to severe plaque psoriasis, PASI score of ≥12, BSA ≥10% <i>Baseline variables:</i> <i>Female/male, %</i> I1: 25.4%/74.6% I2: 27.6%/72.4% C: 37.3%/62.7% <i>Bodyweight (kg), mean±SD</i> I1: 84.4±21.2 I2: 83.1±18.0 C: 79.2±19.3	Intervention (I) I1: Subcutaneous injection of Certolizumab pegol (CZP) 400 mg at week 0, and thereafter 200 mg every other week until week 10 I2: Subcutaneous injection of Certolizumab pegol (CZP) 400 mg, at week 0, and thereafter 400 mg every other week until week 10 I1: n=59	Comparison (I) Subcutaneous injection of placebo every other week for 10 weeks n=59 <i>Drop-out rate (0–12 weeks)</i> 19/59=32.2% (14/19 lost due to poor efficacy)	Analysis model ITT Results – week 12 <i>Primary endpoint</i> <i>PASI ≥75, n (%)</i> I1: 44/59 (74.6%) I2: 48/58 (82.8%) C: 4/59 (6.8%) I1 vs C: p<0.001 I2 vs C: p<0.001 <i>Secondary</i> <i>endpoints</i> <i>PASI ≥50, n (%)</i> I1: 51/59 (86.4%) I2: 54/58 (93.1%) C: 7/59 (11.9%) I1 vs C: p<0.001	Adverse events <i>Patients with any AE, n (%)</i> I1: 43/60 (71.6%) I2: 40/57 (70.2%) C: 41/58 (70.7%) <i>Patients with serious AE, n (%)</i> I1: 2/60 (3.3%) I2: 3/57 (5.3%) C: 1/58 (1.7%) <i>Patients with infection, n (%)</i> I1: 1/60 (1.7%) I2: 2/57 (3.5%) C: 0/58 (0.0%)	Risk of bias Acceptable Comment Study supported and funded by UCB Pharma. UCB was involved in designing and conducting the study; collection, management, analysis and interpretation of data; and in writing the manuscript

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	<i>Ethnicity – Caucasian</i> I1: 97% I2: 100% C: 97% <i>BMI (kg/m²), mean±SD</i> I1: 27.5±5.9 I2: 27.3±5.5 C: 26.5±5.0 Study period Placebo controlled phase: October 2005–November 2006 Follow-up 12-week placebo controlled trial plus up to 24 weeks of follow-up without treatment (12 weeks for non-responders, and until relapse or 24 weeks, whichever came first, for responders). 12-week re-treatment study for relapsing patients	I2: n=58 <i>Drop-out rate (0–12 weeks)</i> I1: 5/59=8.5% I2: 4/58=6.9%		I2 vs C: p<0.001 <i>PASI ≥90, n (%)</i> I1: 23/59 (39.0%) I2: 27/58 (46.6%) C: 1/59 (1.7%) I1 vs C: p<0.001 I2 vs C: p<0.001 <i>DLQI, improvement from baseline (week 12); baseline value (mean)</i> I1: 8.3 I2: 9.9 C: 0.8	<i>The most common AE:s were nasopharyngitis, headache and pruritus. (For a complete list see table 3 in the article)</i> <i>Patients with nasopharyngitis</i> I1: 4/60 (6.7%) I2: 12/57 (21.1%) C: 10/58 (17.2%) <i>Patients with headache</i> I1: 13/60 (21.7%) I2: 8/57 (14.0%) C: 9/58 (15.5%) <i>Patients with pruritus</i> I1: 7/60 (11.7%) I2: 4/57 (7.0%) C: 4/58 (6.9%)	
Lebwohl et al 2018 [2]	Population Patients (≥18 years of age) with moderate to severe plaque psoriasis for ≥6 months, with baseline	Intervention I1: Certolizumab pegol 200 mg every other week for 16 weeks, after 400 mg loading	Comparison C: Placebo every other week for 16 weeks	Analysis model Week 12 results: All randomized participants. Week 16 results: all patients who	Adverse Events Any TEAEs, n (%) of patients I1: 78 (47.3) I2: 82 (49.1) C: 32 (56.1)	Risk of bias Acceptable Comment

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
70 sites in the USA, Bulgaria, Czechia, France, Germany, Hungary, Netherlands, Poland and UK RCT CIMPACT	PASI ≥ 12, BSA $\geq 10\%$, PGA ≥ 3 and candidates for systemic therapy, phototherapy or photochemotherapy. <i>Baseline characteristics</i> Female/Male, % I1: 31.5%/68.5% I2: 35.9%/64.1% C: 40.4%/59.6% <i>Ethnicity</i> No information <i>Bodyweight, kg, mean (SD)</i> I1: 89.7 (20.6) I2: 86.3 (20.0) C: 93.7 (29.7) <i>BMI, kg/m², mean (SD)</i> I1: 29.8 (6.1) I2: 28.9 (5.9) C: 31.2 (8.5) <i>Age, years, mean (SD)</i> I1: 46.7 (13.5) I2: 45.4 (12.4) C: 46.5 (12.5) Study period February 2015- December 2016 Follow-up	doses at weeks 0, 2 and 4 I2: Certolizumab pegol 400 mg every other week for 16 weeks Randomised patients I1: n=165 I2: n=167 Drop-out rate, n (%) I1: 6/165=3.6% I2: 5/167=3.0% Studien innehåller även en jämförelse mot etanercept.	Randomised patients C: n=57 Drop-out rate, n (%) C: 2/57=3.5%	completed week 16 and had more at least one efficacy assessment. Adverse events: Safety set; all patients who received at least one dose of treatment. <i>Missing values: Imputation performed by Markov chain Monte Carlo method (12 weeks) and by non-responder imputations at 16 weeks.</i> Results 12 weeks <i>*PASI 75, achieved by number (%) of patients</i> I1: 101/165 (61%) I2: 111/167 (67%) C: 3/57 (5%) <i>*PASI 90, achieved by number (%) of patients</i> I1: 51/165 (31%)	Serious TEAEs, n (%) of patients I1: 1 (0.6) I2: 4 (2.4) C: 5 (8.8) Discontinuation due to TEAEs, n (%) of patients I1: 1 (0.6) I2: 1 (0.6) C: 0 (0) <i>TEAE reported by more than 5% of the participants in any of the treatment groups, n (%) of patients</i> <i>Nasopharyngitis</i> I1: 14 (8.5) I2: 12 (7.2) C: 5 (8.8) <i>Upper respiratory tract infection</i> I1: 6 (3.6) I2: 8 (4.8) C: 6 (10.5) <i>Infections and infestations</i> I1: 44 (26.7) I2: 38 (22.8) C: 16 (28.1)	Etanercept arm was unblinded Sponsored by UCB Biopharma S.P.R. L *The responder rate (%) of the efficacy outcomes were based on a logistic regression model in the publication. It has been recalculated to number of patients, with corresponding percentage, in this table.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	16 weeks placebo controlled phase, and thereafter up to 48 weeks of maintenance.			I2: 57/167 (34%) C: 0/57 (0%) Results 16 weeks <i>*PASI 75, achieved by number (%) of patients</i> I1: 113/165 (68%) I2: 125/167 (75%) C: 2/57 (4%) <i>*PASI 90, achieved by number (%) of patients</i> I1: 66/165 (40%) I2: 82/167 (49%) C: 0/57 (0%)		

BMI – body mass index; BSA – body surface area; DLQI – dermatology life quality index; ITT – intention-to-treat; PASI – psoriasis area and severity index; PGA – physician's global assessment; SD – standard deviation

Övergripande summering av effekt

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka, certolizumab pegol (200–400 mg varannan vecka) jämfört med placebo.

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50–90 efter 12-16 veckor	565 (2 RCT-studier, #1, 2)	Behandling med certolizumab pegol har bättre effekt än placebo på psoriasis.	Måttligt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Kvalitetsbrister (-1)	Samtliga resultat har hämtats från två studier med kvalitetsbrister, sponsrade av samma företag

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Livskvalitet: förändring på DLQI respektive SF-36 efter 12 veckor	176 (1 RCT-studie, #1)	Behandling med certolizumab pegol har bättre effekt än placebo på livskvalitet.	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Samtliga resultat har hämtats från enbart en företagssponsrad studie med kvalitetsbrister

Summering av enskilda resultat

Summering av effekt och evidensstyrka, certolizumab pegol (200 mg varannan vecka) jämfört med placebo.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50 efter 12 veckor	118 (1 RCT-studie #1)	12,0 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥50	74,0 procentenheter fler deltagare i interventionsgruppen uppnådde PASI ≥50	RR 7,29 (95 % KI, 3,61 till 14,71)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister
Psoriasis: PASI ≥75 efter 12 veckor	340 (2 RCT-studier #1, 2)	6,0 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥75	58,7 procentenheter fler deltagare i interventionsgruppen uppnådde PASI ≥75	RR 11,33 (95 % KI, 5,40 till 23,78) <i>Se Metaanalys figur 1</i>	Måttligt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	En studie	En studie med kvalitetsbrister
Psoriasis: PASI ≥90 efter 12 veckor	340 (2 RCT-studier #1, 2)	0,9 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥90	32,1 procentenheter fler deltagare i interventionsgruppen uppnådde PASI ≥90	RR 28,53(95 % KI, 5,38 till 151,32) <i>Se Metaanalys figur 2</i>	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister
Psoriasis: PASI ≥75 efter 16 veckor	222 (1 RCT-studie #2)	3,5 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥75	65,0 procentenheter fler deltagare i interventionsgruppen uppnådde PASI ≥75	RR 19,52 (95 % KI, 4,98 till 76,45)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥ 90 efter 16 veckor	222 (1 RCT-studie #2)	0 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥ 90	40,0 procentenheter fler deltagare i interventionsgruppen uppnådde PASI ≥ 90	RR 46,47 (95 % KI, 2,92 till 738,71)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister
Livskvalitet: DLQI efter 12 veckor	118 (1 RCT-studie #1)	Den genomsnittliga förändringen placebogruppen var: -0,8	Förändringen i poäng på DLQI efter 12 veckor var -7,5 till förmån för interventionsgruppen		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister Spridningsmått saknas

Summering av effekt och evidensstyrka, certolizumab pegol (400 mg varannan vecka) jämfört med placebo.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥ 50 efter 12 veckor	117 (1 RCT-studie #1)	12,0 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥ 50	81,0 procentenheter fler deltagare i interventionsgruppen uppnådde PASI ≥ 50	RR 7,85 (95 % KI, 3,90 till 15,79)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister
Psoriasis: PASI ≥ 75 efter 12 veckor	341 (2 RCT-studier #1, 2)	6,0 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥ 75	64,7 procentenheter fler deltagare i interventionsgruppen uppnådde PASI ≥ 75	RR 12,43 (95 % KI, 5,93 till 26,04) <i>Se Metaanalys figur 3</i>	Måttligt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	En studie	En studie med kvalitetsbrister
Psoriasis: PASI ≥ 90 efter 12 veckor	341 (2 RCT-studier #1, 2)	0,9 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥ 90	36,4 procentenheter fler deltagare i interventionsgruppen uppnådde PASI ≥ 90	RR 32,71 (95 % KI, 6,20 till 172,45) <i>Se Metaanalys figur 4</i>	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥ 75 efter 16 veckor	222 (1 RCT-studie #2)	3,5 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥ 75	71,4 procentenheter fler deltagare i interventionsgruppen uppnådde PASI ≥ 75	RR 21,33 (95 % KI, 5,45 till 83,47)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister
Psoriasis: PASI ≥ 90 efter 16 veckor	222 (1 RCT-studie #2)	0 % i kontrollgruppen uppnådde PASI ≥ 90	49,1 procentenheter fler deltagare i interventionsgruppen PASI ≥ 90	RR 56,96 (95 % KI, 3,59 till 903,75)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister
Livskvalitet: poäng på DLQI efter 12 veckor	117 (1 RCT-studie #1)	Den genomsnittliga förändringen placebogruppen var: -0,8	Förändringen i poäng på DLQI efter 12 veckor var -9,1 till förmån för interventionsgruppen.		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister Spridningsmått saknas

Litteratursökning

Medline via OvidSP 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	35469
2.	(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	45081
3.	1 OR 2	47960
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	exp Dermatologic Agents/ or antipruritics/ or astringents/ or emollients/ or keratolytic agents/ or exp Hydroxy Acids/ or Urea/ or Salicylic Acid/	1010814
5.	(topical or antispotiat* or emollient* or moisturizer*).ti,kw or (dermatologic agent* or keratolytic or salicylic acid* or urea).ti,ab,kw.	108548
6.	4 OR 5	1059213
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU HTA report		
7.	exp Steroids/	792803
8.	steroid*.ti,kw.	71472
9.	7 OR 8	815300
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
10.	coal tar/ or anthralin/ or budesonide/ or calcitriol/ or tacrolimus/ or pimecrolimus/ or exp adrenal cortex hormones/ or exp hydrocortisone/ or fludrocortisone/ or beclomethasone/ or betamethasone/ or betamethasone valerate/ or desoximetasone/ or diflucortolone/ or exp fluocinolone acetone/ or fluocinonide/ or fluocortolone/ or diflucortolone/ or flurandrenolone/ or halcinonide/ or triamcinolone/ or triamcinolone acetone/ or clobetasol/ or Vitamin D/	396736
11.	(coal tar or carbo dome or alphosyl or clinitar or exorex or psorigel or balneum or polytar or tar cortin or cocois or (t adj gel) or clinitar or ionil or meted or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or budesonide or vitamin d or (vitamin adj2 analog*) or (vitamin adj2 derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or daivobet or daivonex or mometasone or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or paricalcitol or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or topical retinoid* or topical macrolactam* or topical immunosuppressant* or adrenal cortex hormones or corticoid* or corticosteroid* or cortico steroid* or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortril or fludrocortisone or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or locoid or alclometasone dipropionate or modrasone or beclometasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or clobetasol* or clobetasone butyrate or dermovate or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or fluticasone propionate or cutivate or halcinonide or halciderm or mometasone furoate or elocon or triamcinolone or ad cortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triad cortyl or tri-ad cortyl or cignolin or liquor carbonis detergens).ti,ab,kw.	179657
12.	9 OR 10 OR 11	491757
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
13.	exp phototherapy/ or color therapy/ or heliotherapy/ or intense pulsed light therapy/ or Laser Therapy/ or exp low-level light therapy/ or photochemotherapy/ or hematoporphyrin photoradiation/ or ultraviolet therapy/ or exp puva therapy/ or photopheresis/ or Lasers, Excimer/ or optical imaging/ or exp narrow band imaging/ or tomography, optical/ or transillumination/ or photosensitizing agents/ or sun screening agents/	97412
14.	radiation therap*.ti,kw or (phototherap* or heliotherap* or light therap* or photochemotherap* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheresis* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	466487
15.	13 OR 14	506396
Intervention: Synthetic systemic therapies		
16.	methotrexate/ or exp cyclosporine/ or acitretin/	63549

17.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin).ti,ab,kw.	86227
18.	16 OR 17	103419
Intervention: Biological systemic therapies		
19.	exp Biological Therapy/ or exp Biological Products/	1029944
20.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw	4476
21.	19 OR 20	1032412
Intervention: Biological systemic therapies		
22.	exp Biological Therapy/ae, mt or exp Biological Products/pd, tu, th or Tumor Necrosis Factor-alpha/ or fumarates/ or dimethyl fumarate/ or phosphodiesterase inhibitors/ or phosphodiesterase 4 inhibitors/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/ or Ustekinumab/ or Adalimumab/ or infliximab/ or Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or Etanercept/ or exp interleukin-12/ or interleukin-17/ or exp interleukin-23/	719639
23.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw or (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or phosphodiesterase type 4 inhibitors or PDE 4 inhibitor* or apremilast or secukinumab or monoclonal antibodies or infliximab or MAb cA2 or monoclonal antibody cA2 or remicade or non-steroidal anti-Inflammatory agent* or etanercept or enbrel* or CNTO-1275 OR CNTO 1275 or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or D2E7 antibody or humira or secukinumab or cosentyx or AIN 457 or AIN-457 or interleukin-12 or interleukin-17 or interleukin-23 or il-12 or il-17 or il-23 or tumor necrosis factor-alpha or tnfa or tnfa).ti,ab,kw.	316630
24.	22 OR 23	860370
Combined sets		
25.	3 AND 6 not updated not included in the final SBU searches	9157
26.	3 AND 9 not updated not included in the final SBU searches	3294
27.	3 AND 12 not updated not included in the final SBU searches	5472
28.	3 AND 15 not updated not included in the final SBU searches	4857
29.	3 AND 18	4656
30.	3 AND 21	2476
31.	3 AND 24	9937
Study types		
32.	(exp clinical trial/ or controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp Controlled Clinical Trials as Topic) or randomi#ed.ti,ab,kw. or placebo.ab,kw. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial*.ti,ab,kw. or groups.ab	4534380
Limits:		
33.	danish or english or norwegian or swedish	
34.	(Animals/ not (Humans/ and Animals/) or (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or canine or canines or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,kw.)	5599093
Studies:		
35.	(25 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	1700
36.	(26 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	784
37.	(27 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	3137
38.	(28 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	2190
39.	(29 AND 32 AND 33) NOT 34	3316
40.	(30 AND 32 AND 33) NOT 34	1248
41.	(31 AND 32 AND 33) NOT 34	5706
42.	39 OR 40 OR 41	8222

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab.ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
43.	[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]	2298
44.	(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5459
45.	1 OR 2	5459
Intervention: Topical therapies –original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches		
46.	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or (topical or antipsoriatic* or emollient* or moisturizer*):kw or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*)):ti,ab,kw	14956
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
47.	[mh ^"coal tar"] or [mh anthralin] or [mh budesonide] or [mh calcitriol] or [mh tacrolimus] or [mh pimecrolimus] or [mh "adrenal cortex hormones"] or [mh hydrocortisone] or [mh fludrocortisone] or [mh beclomethasone] or [mh betamethasone] or [mh desoximetasone] or [mh diflucortolone] or [mh "fluocinolone acetone"] or [mh fluocinonide] or [mh fluocortolone] or [mh diflucortolone] or [mh flurandrenolone] or [mh halcinonide] or [mh triamcinolone] or [mh "triamcinolone acetone"]	16607
48.	"coal tar" or "carbo dome" or alphosyl or clinitar or exorex or gelcosal or gelcotar or pragmatar or psorigel or balneum or polytar or polytar or psoriderm or tarcofirtin or cocois or (t next gel) or capasal or ceanel or clinitar or ionil or meted or pentrax or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or emollient* or budesonide or (vitamin next analog*) or (vitamin next derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or dovonex or dovobet or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or (topical next retinoid*) or (topical next macrolactam*) or (topical next immunosuppressant*) or "adrenal cortex hormones" or corticosteroid* or (cortico next steroid*) or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortfair or cortril or fludrocortisone or cobadex or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or "hydrocortisone butyrate" or locoid or "alclometasone dipropionate" or modrasone or beclomethasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or bettamousse or "clobetasol propionate" or dermovate or "clobetasone butyrate" or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or stiedex or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or "fluticasone propionate" or cutivate or halcinonide or halciderm or "mometasone furoate" or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or "tri-adcortyl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34587
49.	4 OR 5 OR 6	36597
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
50.	[mh phototherapy] or [mh photochemotherapy] or [mh "ultraviolet rays"] or [mh "ultraviolet therapy"] or [mh "puva therapy"] or [mh "laser therapy"] or [mh "lasers, excimer"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreenor]	6638
51.	(phototherap* or photochemotherap* or ultraviolet* or (ultra next violet*)) or actinotherapies or UV or UVB or UVA or PUVA* or "narrow band" or psoralen* or laser or lasers or heliotherap* or sunbed* or (sun next bed*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18627
52.	8 OR 9	18712

Intervention: Synthetic systemic therapies		
53.	[mh methotrexate] or [mh cyclosporine] or [mh acitretin]	5417
54.	methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14940
55.	11 OR 12	14940
Intervention: Biological systemic therapies		
56.	[mh "biological therapy"] or [mh "biological products"] or [mh "tumor necrosis factor-alpha"] or [mh fumarates] or [mh "dimethyl fumarate"] or [mh "phosphodiesterase 4 inhibitors"] or [mh "antibodies, monoclonal"] or [mh infliximab] or [mh "anti-inflammatory agents, non-steroidal"] or [mh etanercept] or [mh ustekinumab] or [mh adalimumab]	49389
57.	("biological therapy" or "biological therapies" or biotherap* or biologics or fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or "phosphodiesterase type 4 inhibitors" or "PDE 4 inhibitors" or apremilast or "monoclonal antibodies" or infliximab or "MAb cA2" or "monoclonal antibody cA2" or remicade or "non-steroidal anti-Inflammatory agents" or etanercept or enbrel* or "CNTO-1275" OR "CNTO 1275" or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or "D2E7 antibody" or humira or secukinumab or cosentyx or "AIN 457" or "AIN-457" or "interleukin-12" or "interleukin-17" or "interleukin-23" or "il-12" or "il-17" or "il-23" or "tumor necrosis factor-alpha" or tnfalpa or "tnf-alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18584
58.	14 OR 15	62565
Combined sets		
59.	3 AND 7 =1424 – not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/21 DARE/18 Central/1 365 CRM/ HTA/5 EED/15
60.	3 AND 10 = 784 - not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/6 DARE/14 Central/7 41 CRM/2 HTA/10 EED/11
61.	3 AND 13 =798	CDSR/21 DARE/20 Central/7 31 CRM/0 HTA/14 EED/12
62.	3 AND 16 = 1960	CDSR/12 DARE/42 Central/1 799 CRM/2 HTA/64 EED/41

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[ti] = Title

[ab] = Abstract

[kw] = Key Words

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
63.	'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	77,840
64.	(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	64,412
65.	1 OR 2	81,869
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
66.	'emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de	215,537
67.	(topical or antisporiat* OR emollient* OR moisturizer*):ti OR ((dermatologic NEXT/1 agent*) OR keratolytic OR salicylic acid* OR urea):ab,ti	235,670
68.	4 OR 5	417,632
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
69.	'coal tar'/exp OR 'dithranol'/exp OR 'tazarotene'/exp OR 'vitamin d derivative'/exp OR 'calcipotriol'/exp OR 'calcitriol'/exp OR 'tacalcitol'/exp OR 'budesonide'/exp OR 'pimecrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'clobetasol'/exp OR 'betamethasone'/exp OR 'beclometasone'/exp OR 'dithranol plus salicylic acid'/exp OR 'bergapten'/exp OR 'psoradexan'/exp OR 'psorin'/exp OR 'hydrocortisone butyrate'/exp OR 'hydrocortisone plus urea'/exp OR 'alclometasone dipropionate'/exp OR 'betamethasone valerate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'clobetasone butyrate'/exp OR 'desoximetasone'/exp OR 'diflucortolone'/exp OR 'fluocinonide'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'fluocinolone'/exp OR 'halcinonide'/exp OR 'mometasone furoate'/exp OR 'fluocortolone'/exp OR 'fluocinolone acetonide'/exp OR 'fludroxycortide'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone acetonide'/exp	888,988
70.	('coal tar' OR 'carbo dome' OR alphosyl OR clinitar OR exorex OR cocois OR 't gel' OR capasal OR ceanel OR ionil OR meted OR pentrax OR gelcosal OR gelcotar OR pragmatar OR psoriderm OR psorigel OR balneum OR polytar OR tarcortin OR dithranol OR dithrocream OR anthralin OR micanol OR psorin OR 'vitamin d analogue' OR 'vitamin d derivative' OR betesil OR clarelux OR etrivex OR xamiol or pinetarsol OR sebco OR emollient* OR calcipotriol OR calcipotriene OR dovonex OR dovobet OR daivobet or daivonex OR tacalcitol OR curatoderm OR tazarotene OR zorac OR silkis OR paricalcitol OR maxacalcitol OR budesonide OR tacrolimus OR protopic OR pimecrolimus OR elidel OR (topical NEXT/1 retinoid*) OR (topical NEXT/1 macrolactam*) OR (topical NEXT/1 immunosuppressant*) OR corticosteroid* OR corticoid* OR (cortico NEXT/1 steroid*) OR hydrocortison* OR cobadex OR dioderm OR efcortelan OR hydrocortisyl OR mildison OR alphaderm OR calmurid OR locoid or modrasone or (beclomethasone NEXT/1 dipropionate) OR 'alclometasone dipropionate' OR propaderm OR betamethasone OR 'betamethasone esters' OR betacap OR betnovate OR diprosone OR diprosalic OR bettamousse OR 'clobetasol propionate' OR dermovate OR clobetasol OR 'clobetasone butyrate' OR eumovate OR trimovate OR desoxymethasone OR desoxymetasone OR desoximethasone OR desoximetasone OR stiedex OR 'diflucortolone valerate' OR nerisone OR 'fluocinolone acetonide' OR synalar OR fluocinonide or metosyn OR ultralanum or flurandrenolone or fludroxycortid* or haelan or 'fluticasone propionate' or cutivate or halcinonide or halciderm OR 'mometasone furoate' or elocon or adcortyl or aureocort or nystadermal OR triadcortyl OR 'tri adcortyl'):ab,ti	183,173
71.	7 OR 8	913,908
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
72.	'phototherapy'/exp OR 'PUVA'/exp OR 'psoralen'/exp OR 'ultraviolet radiation'/exp OR 'excimer laser'/exp OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreen'/exp	215,537
73.	((radiation NEXT/1 therap*) OR phototherap* OR heliotherap* OR (light NEXT/1 therap*) OR photochemotherap* OR ultraviolet* OR (ultr NEXT/1 violet*) OR actinotherapies OR	235,670

	UV OR UVB OR UVA OR PUVA*OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*) OR (narrowband NEXT/1 imag*) OR psoralen* OR laser OR lasers OR heliotherap* OR tanning OR sunbath* OR (sun NEXT/1 bath*) OR sunbed* OR (sun NEXT/1 bed*) OR (sun NEXT/1 screen*)):ab,ti	
74.	10 OR 11	417,632
Intervention: Synthetic systemic therapies		
75.	'methotrexate'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'etretin'/exp	278,969
76.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or 'antipsoriasis agent' or etretin* or soriatane or neotigason or isoretretin):ab,ti	122,632
77.	13 OR 14	291,169
Intervention: Biological systemic therapies		
78.	('biological therapy'/exp AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'clinical trial'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug dose'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'pharmacology'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk)) OR 'biological product'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_cb,dd_do,dd_dt OR ((biological NEXT/1 therap*) OR biotherap* OR biologics):ti	785,038
Intervention: Biological systemic therapies		
79.	'fumaric acid derivative'/exp OR 'phosphodiesterase iv inhibitor'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'etanercept'/exp	1,109,503
80.	((FAE OR DMF OR MMF OR 'interleukin-12' OR 'interleukin-17' OR 'interleukin-23' OR 'il-12' OR '-17' OR 'il-23' OR 'tumor necrosis factor-alpha' OR tnfalp OR 'tnf-alpha') NEAR/15 (psori* OR pustulo*)):ti OR (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* OR 'phosphodiesterase type 4 inhibitors' or 'PDE 4 inhibitors' OR apremilast OR secukinumab OR 'monoclonal antibodies' or infliximab OR 'MAB cA2' OR 'monoclonal antibody cA2' OR remicade OR 'non-steroidal anti-Inflammatory agents' or etanercept or enbrel* or 'CNTO-1275' OR 'CNTO 1275' or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or 'D2E7 antibody' or humira or secukinumab or cosentyx or 'AIN 457' or 'AIN-457'):ab,ti	157,473
81.	16 OR 17 OR 18	1,812,293
Combined sets		
82.	3 AND 6 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	7079
83.	3 AND 9 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	16,417
84.	3 AND 12 - original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches	10,303
85.	3 AND 15	15,575
86.	3 AND 19	28,109
Study types:		
87.	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) ¹	1,602,588
Limits:		
88.	(([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
89.	((('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
Studies		
90.	(20 AND 25 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	802
91.	(21 AND 26 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	1510
92.	(22 AND 25 AND 26) NOT 27 - not updated, not included in the final SBU searches	1021
93.	(23 AND 25 AND 26) NOT 27	2273
94.	(24 AND 25 AND 26) NOT 27	5012

¹ Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CRD databases: DARE & NHS EED Between 1994 and March 2015, HTA database, Prospero, and PubMed Health
Title: Psoriasis 07 December 2017

Search terms			Items found
CRD databases			
96.	DARE:	psoria* - database not updated since March 2015	135
97.	HTA database	psoria*	92
98.	NHS EED	psoria* - database not updated since March 2015	76
99.	Prospero	psoria*	130
PubMed Health and NICE https://www.nice.org.uk/			
100.	Browsing conducted by project manager and		

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

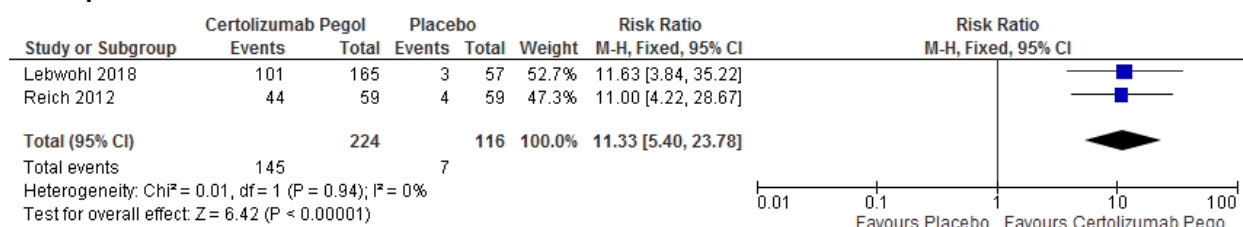
HTA = Health Technology Assessments

Referenser

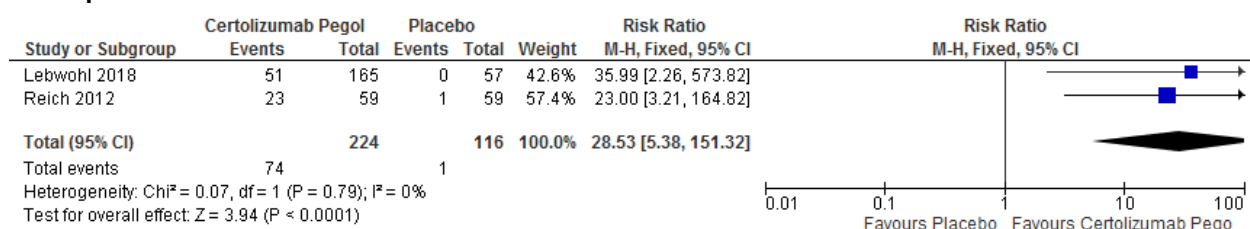
1. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *British Journal of Dermatology* 2012;167:180-90.
2. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Weglowska J, Piguet V, et al. Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results Through 48 Weeks of a Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Etanercept- and Placebo-Controlled Study (CIMPACT). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;13:13.

Bilaga, Metaanalyser

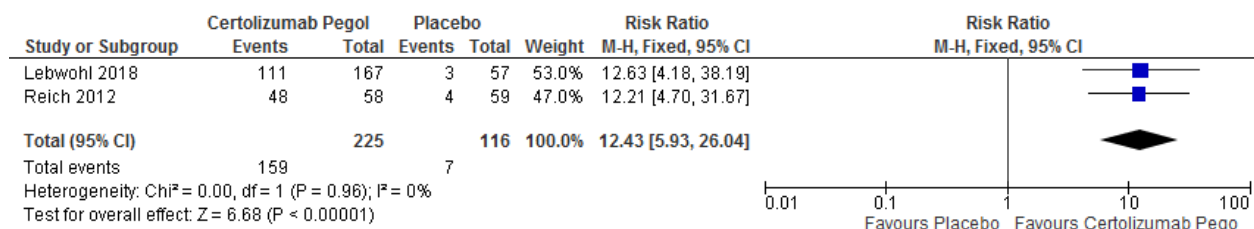
Figur 1. Andel patienter som uppnådde PASI 75 efter behandling med Certolizumab Pegol 200 mg varannan vecka i 12 veckor, jämfört med placebo.



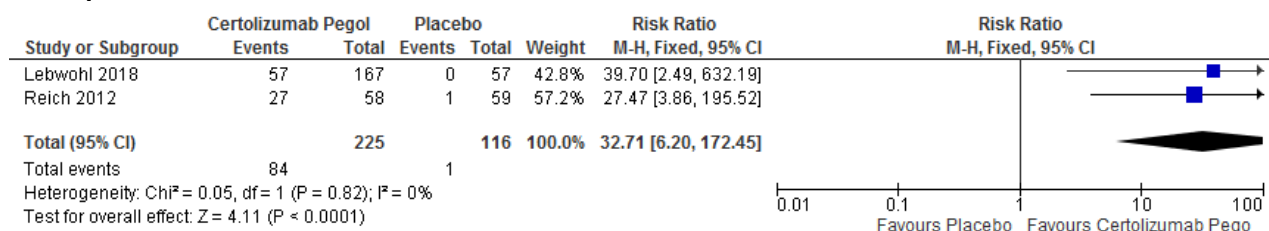
Figur 2. Andel patienter som uppnådde PASI 90 efter behandling med Certolizumab Pegol 200 mg varannan vecka i 12 veckor, jämfört med placebo.



Figur 3. Andel patienter som uppnådde PASI 75 efter behandling med Certolizumab Pegol 400 mg varannan vecka i 12 veckor, jämfört med placebo.



Figur 4. Andel patienter som uppnådde PASI 90 efter behandling med Certolizumab Pegol 400 mg varannan vecka i 12 veckor, jämfört med placebo.



Rad: 15a

Tillstånd: Psoriasis, svår

Åtgärd: IL-17-hämmare brodalumab

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda brodalumab till personer med svår psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt, men kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är hög jämfört med TNF-hämmare och annan systemisk behandling. Åtgärden är ett alternativ för personer som inte svarat på TNF-hämmare, eller om TNF-hämmare eller annan konventionell behandling inte är aktuellt.

Kommentar: Den kliniska erfarenheten av åtgärden är begränsad. Det saknas kunskap om långtidseffekter.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erythroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av huden som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Svår psoriasis definieras oftast som psoriasis med PASI ≥ 10 , DLQI ≥ 10 .

Åtgärden avser systemisk behandling med IL-17-hämmaren brodalumab. Frågeställningen avser om systematisk behandling med IL-17-hämmaren brodalumab är en effektiv behandling vid svår psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår psoriasis vulgaris har systemisk behandling med brodalumab (210 mg varannan vecka) jämfört med placebo

- större effekt på psoriasis mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 50 –100 efter 12 veckor (starkt vetenskapligt underlag)
 - större effekt (79,7 procentenheter fler, RR 14,82 och 95 % KI, 9,84 till 22,33) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 75 efter 12 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
 - större effekt (72,6 procentenheter fler, RR 58,96 och 95 % KI, 20,80 till 167,10) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 90 efter 12 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
 - större effekt (41,3 procentenheter fler, RR 74,99 och 95 % KI, 31,23 till 180,04) mätt som andelen patienter som uppnått PASI 100 efter 12 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större effekt på livskvalitet mätt som genomsnittlig förändring på DLQI eller SF-36 efter 12 veckor (begränsat vetenskapligt underlag)
 - större effekt (-6,73 skalsteg och 95 % KI, -8,81 till -4,65) mätt som genomsnittlig förändring på DLQI efter 12 veckor (begränsat vetenskapligt underlag).

Brodalumab har mycket stor effekt på svår psoriasis, och en hög andel patienter uppnår en kliniskt relevant förbättring efter 12 veckors behandling. Även livskvaliteten förbättras.

I uppdraget för undersökningen ingick att jämföra effekterna av brodalumab med behandlingsalternativen TNF-alfahämmare och metotrexat. För de jämförelserna saknades randomiserade kontrollerade studier av tillräckligt god kvalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Andelen patienter som drabbades av åtminstone en behandlingsrelaterad händelse under 12 veckors behandling var högre i interventionsgrupperna, där 57–82 procent drabbades, jämfört med 45–62 procent i kontrollgrupperna [2–5]. Förekomsten av behandlingsrelaterade händelser som beskrevs som allvarliga var jämförbar i interventions- och kontrollgrupperna och drabbade inte fler än 3 procent av patienterna i någon grupp [2–5]. Ett dödsfall rapporterades i en av interventionsgrupperna [2A]. Mellan 1 och 5 procent av patienterna i interventionsgrupperna avbröt behandlingen till följd av en behandlingsrelaterad händelse, jämfört med mellan 0 och 3 procent i kontrollgrupperna [2, 4, 5].

I fyra studier definierades vanligt förekommande behandlingsrelaterade händelser som de som förekom hos mer än 5 procent av patienterna i någon behandlingsgrupp [2, 3, 5]. I en studie drogs gränsen vid fler än fyra händelser per behandlingsgrupp (cirka 10 procent) [1]. Resultaten visar att mellan 7–11 procent av patienterna i interventionsgrupperna drabbades, och 5–10 procent av patienterna i kontrollgrupperna, av inflammation i näsa och svalg (nasofaryngit) [2–5].

Även förekomsten av övre luftvägsinfektioner var jämförbar mellan kontroll- och interventionsgrupperna i fyra studier [2, 4, 5]. I en studie rapporterades dock högre förekomst av övre luftvägsinfektioner i interventionsgruppen, där 5 procent av patienterna drabbades (2 fall), jämfört med inget fall i kontrollgruppen [3].

Förekomsten av smärta i lederna var något högre, 6 procent jämfört med 3 procent [2B], medan endast marginella skillnader mellan grupperna sågs i andra studier [2A, 4]. Tre studier rapporterade förekomst av huvudvärk, som varierade mellan 3 och 5 procent i både interventionsgrupperna och kontrollgrupperna [2, 5]. Förekomsten av hudrodnad (erytem) vid injektionsstället [4], smärta i extremitet [4], illamående [4], diarré [3] och hårsäcksinflammation [3] rapporterades i enskilda studier.

Brodalumab är godkänt för marknaden i USA. Substansen prövas för närvarande av European Medicines Agency för den europeiska marknaden. En möjlig risk för självmordstankar och självmordshandlingar gör att försiktighet bör iakttas vid behandling av personer med förhöjd risk för självmord. Sådana biverkningar har dock inte rapporterats i de studier som ligger till grund för våra resultat.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fem randomiserade kontrollerade multicenterstudier [1–5]. En publikation innehåller två studier [2A, 2B], och en studie återfinns i två publikationer [1, 4], där effekt på livskvalitet återges i den ena publikationen [1]. En av studierna är utförd i Europa, Kanada och USA [5], och en av studierna är utförd i Japan [3]. Det framgår inte var övriga studier utfördes, utan endast att de var multinationella.

Slutsatserna om behandlingseffekt baseras på 79–2 455 personer från 1–5 studier för effektmåttet PASI $\geq$ 50–100 efter 12 veckors behandling. Slutsatserna om effekt på livskvalitet baseras på 154 personer för effektmåttet medelvärdesförbättring av DLQI och SF-36 efter 12 veckors behandling.

Patientpopulationen utgjordes av vuxna patienter med en diagnostiserad psoriasis vulgaris sedan åtminstone 6 månader, vars svårighetsgrad uppgick till minst 12 skalsteg på PASI-skalan och som involverade minst 10 procent av kroppsytan [1–5]. I en studie fordrades därutöver en bedömning som uppgick till minst 3 enligt sPGA-skalan [5]. Andelen kvinnor i behandlingsgrupperna varierade mellan 22 och 42 procent [1–5]. I fyra studier varierade andelen patienter med en ljus hudtyp ("caucasian") i behandlingsgrupperna mellan 84 och 92 procent [1, 2, 4, 5]. I en studie var populationen uteslutande japansk [3].

I samtliga studier behandlades patienterna med IL-17-hämmaren brodalumab under 12 veckor. Dosen var 210 mg per behandlingstillfälle. Behandlingen administrerades i samband med studiestart och sedan vecka 1, 2, 4, 6, 8 och 10 genom subkutan injektion [1–4]. I en studie gavs ingen exakt beskrivning om administreringssätt, och behandlingsintervallet beskrevs endast som "varannan vecka" [5]. Placebo administrerades enligt ett schema som motsvarades av det som användes för aktiv behandling.

Saknas någon information i studierna?

Jämfört med frågeställningarna saknas information om effekter av behandling med brodalumab jämfört med metotrexat och med TNF-alfahämmare.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen bedömer att IL-17-hämmarna, i detta fall brodalumab, har mycket hög kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med TNF-hämmare och jämfört med annan systembehandling för personer med svår psoriasis. Underlaget utgörs av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets, TLV:s bedömningar i beslut om läkemedlen samt beslut om TNF-alfahämmare.

För personer där annan systembehandling är otillräcklig och där behandling med TNF-hämmare har prövats eller där dessa är olämpliga bedömer Socialstyrelsen att interleukinhämmare kan vara kostnadseffektiva eftersom tillståndet svår psoriasis har stor till mycket stor svårighetsgrad och behandlingsalternativen är otillräckliga. Det finns flera TNF-alfahämmare med en total behandlingskostnad per år som är väsentligt lägre än den årliga behandlingskostnaden för behandling med interleukinhämmare.

Fem interleukinhämmare ingår i underlaget och skillnader i årsbehandlingskostnader mellan dessa har stor betydelse eftersom hittills tillgängliga data över skillnader i behandlingseffekt mellan olika interleukinhämmare är osäkra enligt TLV:s bedömning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i oktober 2016

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	17 764
Abstracts som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1 817
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	5

Tabellering av inkluderade studier.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Gordon et al 2014 [1] Same study as described in Papp et al 2012 [4]. In this pub- lication additional DLQI data and psoriasis symptom inventory (PSI) score are reported Multicentre study at 23	Population <i>Inclusion criteria</i> As described in Papp et al 2012 [4]. Patients 18–70 years, stable plaque psoriasis ≥6 months, BSA ≥10%, PASI score ≥12 <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, (%)</i> I: 38%/62% C: 42%/52% <i>Bodyweight (kg), mean ±SD</i> I: 90.4±20.4 C: 86.9±20.6 <i>Ethnicity (Caucasian), %</i> I: 85%	Intervention (I) As described in Papp et al 2012 [4] I: 210 mg brodalumab Randomised, n I: 40 Drop-out rate (week 12), n (%) I: 3/40 (7.5%) Subcutaneous injection day 1 and week 1, 2, 4, 6, 8, and 10	Comparison (C) As described in Papp et al. 2012 [4]. C: placebo Randomised, n C:38 Drop-out rate (week 12): n (%) C: 3/38 (7.9%) Subcutaneous injection day 1 and week 1, 2, 4, 6, 8, and 10	Analysis Model mITT all patients who received ≥1 dose of test substance <i>Missing data</i> LOCF P-value adjusted w, linear model for baseline BMI≤35, >35 Results – week 12 <i>DLQI improvement: mean ±SD, n</i> I: 9.6±6.1, 40 I vs C: p<0.0001 C: 3.1±6.6, 37	Adverse Events Reported in Papp et al 2012 [4]	Risk of bias Acceptable Comment Funded and supported by Amgen

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
international sites RCT	C: 84% Study period December 2009-April 2010 Follow-up Treatment (placebo controlled trial) week 0–10. Efficacy and safety assessment at week 12 and 16					
Lebwohl et al 2015 [2] Data from the AMAGINE-2 (2A) and AMAGINE 3 (2B) studies are presented Multicentre trials AMAGINE-2 was conducted at 142 sites worldwide, AMAGINE-3 was conducted at 142 different sites worldwide	Population <i>Inclusion criteria</i> Patients 18–75 years of age, candidates for biologic therapy, with plaque-psoriasis for ≥6 months with a PASI score ≥12, sPGA score ≥3 and BSA ≥10% <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, (%)</i> AMAGINE 2: 31%/69% AMAGINE 3: 32%/68 % <i>BMI (kg/m²), mean ±SD</i> AMAGINE 2: 30.6 ±7.2 AMAGINE 3: 30.1±6.9	Intervention (I) I: Brodalumab 210 mg/injection Subcutaneous injection day 1 and week 1, 2, 4, 6, 8 and 10 Randomisation stratified by body weight (≤100 kg, >100 kg), geographic region, previous use of biologic agents AMAGINE-2 (n) I: 612 Drop-out rate (12 weeks)	Comparison (C) Subcutaneous injection with placebo on day 1 and weeks 1, 2, 4, 6, 8 and 10 At 12 weeks patients randomised to placebo switched to brodalumab AMAGINE-2 (n) C: 309 Drop-out rate (12 weeks) C: 9/309 (2.9%) AMAGINE-3 (n)	Analysis Model ITT Safety population: all patients who received ≥1 dose of the study product <i>Missing data</i> NRI Results <u>AMAGINE-2 week 12</u> PASI ≥75, % (95% CI), n – <i>primary endpoint</i> I: 86% (83, 89), 528 C: 8% (5,12), 25	Adverse events AMAGINE-2, (week 12) <i>Any AE, n (%)</i> I: 354/612 (57.8%) C: 165/309 (53.4%) <i>Serious AE, n (%)</i> I: 6/612 (1.0%) C: 8/309 (2.6%) <i>Fatal AE, n (%)</i> I: 1/612 (0.2%) C: 0/309 (0%) <i>AE leading to discontinuation of study, n (%)</i> I: 6/612 (1.0%) C: 0/309 (0%)	Risk of bias Acceptable Comment Study funded and supported by Amgen. Weight-based analysis group was a prespecified subgroup that included patients with a body weight of 100 kg or less who were in the group that received 140 mg of brodalumab every 2 weeks and patients with a body weight greater than 100kg who were in the group that received 210 mg of brodalumab every 2 weeks.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
RCT	<i>Ethnicity (Caucasian), %</i> AMAGINE 2: 90% AMAGINE 3: 91% Study period AMAGINE-2: August 2012-September 2014 AMAGINE-3: September 2012–August 2014 Follow-up 12 weeks induction phase (placebo controlled), plus 40 weeks maintenance phase The study also included treatment group where patients received 140 mg brodalumab, same regime as for intervention, or ustekinumab (45 mg ≤100 kg bodyweight, 90 mg >100 kg) at day 1, week 4 and wevery 12 weeks thereafter	I: 15/612 (2.5%) AMAGINE-3 (n) I: 624 Drop-out rate (12 weeks) I: 16/624 (2.6%) At week 12 placebo controlled phase ended. Results from maintenance phase not included here	C: 315 Drop-out rate (12 weeks) C: 14/315 (4.4%)	I vs C: p<0.001 PASI 100, % (95% CI), n I: 44% (41, 49), 272 C: 1% (0, 2), 2 I vs C: p<0.001 <u>AMAGINE-3 week 12</u> PASI ≥75, % (95% CI), n – <i>primary endpoint</i> I: 85% (82, 88), 531 C: 6% (4,9), 19 I vs C: p<0.001 PASI 100, % (95% CI), n I: 37% (33, 41), 229 C: 0.3% (0, 2), 1 I vs C: p<0.001	Leading to discontinuation of study drug, n (%) I: 6/612 (1.0%) C: 1/309 (0.3%) Common AE (≥5% of patients in any treatment group) Nasopharyngitis, n (%) I: 45/612 (7.4%) C: 14/309 (4.5%) URTI, n (%) I: 30/612 (5.4%) C:23/309 (7.4%) Headache, n (%) I: 31/612 (5.1%) C: 9/309 (2.9%) Arthralgia, n (%) I: 28/612 (4.6%) C: 12/309 (3.9%) AMAGINE-3, (week 12) Any AE, n (%) I: 353/622 (56.8%) C: 152/313 (48.6%) Serious AE, n (%) I: 9/622 (1.4%) C: 3/313 (1.0%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
					Fatal AE, n (%) I: 0/622 (0%) C: 0/313 (0%) AE leading to discontinuation of study, n (%) I: 5/622 (0.8%) C: 2/313 (0.6%) Leading to discontinuation of study drug, n (%) I: 7/622 (1.1%) C: 3/313 (1.0%) Common AE (≥5% of patients in any treatment group) Nasopharyngitis, n (%) I: 31/622 (5.0%) C: 22/313 (7.0%) URTI, n (%) I: 33/622 (5.3%) C: 17/313 (5.4%) Headache, n (%) I: 21/622 (3.4%) C: 14/313 (4.5%) Arthralgia, n (%) I: 36/622 (5.8%) C: 10/313 (3.2%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Nakagawa et al. 2016 [3] Study carried out at 56 sites in Japan RCT	Population Patients 20-70 years of age, stable plaque psoriasis for ≥ 6 months with a PASI score ≥ 12 and BSA $\geq 10\%$. Received or were candidates for photo therapy or systemic therapy <i>Baseline characteristics</i> Female/Male I: 21.6%/78.4% C: 28.9%/ 71.1% <i>BMI (kg/m²), mean$\pm$SD</i> I: 26.34$\pm$5.63 C: 26.02$\pm$4.68 All patients described as Japanese Randomisation stratified by psoriatic arthritis, additional pharmacokinetic blood sampling, prior biological therapy and study site Study period Not clear Follow-up	Intervention (I) Subcutaneous injection on day 0 and week 1, 2, 4, 6, 8, and 10 <i>Dose & randomised population</i> I: 210 mg, n=37 Drop-out rate, n (%) I: 0/37	Comparison (C) Subcutaneous injection on day 0 and week 1, 2, 4, 6, 8, and 10 Placebo <i>Dose & randomised population</i> C: n=38 Drop-out rate, n (%) 4/38 (10.5%)	Analysis model ITT <i>Missing values</i> Baseline value carried-forward was used for the percentage improvement in PASI scores and BSA. NRI used for other efficacy endpoints Results – week 12 <i>PASI ≥ 75, n (%)</i> I: 35/37 (94.6%) C: 3/38 (7.9%) I vs C: p<0.001 <i>PASI ≥ 90, n (%)</i> I: 34/37 (91.9%) C: 1/38 (2.6%) I vs C: p<0.001 <i>PASI 100, n (%)</i> I: 22/37 (59.5%) C: 0/38 I vs C: p<0.001 DLQI change from baseline, mean $\pm$SD I: -9.0$\pm$6.9 C: -2.0$\pm$6.7	Adverse Events <i>All AE, n (%)</i> I: 27/37 (73.0%) C: 17/38 (44.7%) <i>Serious AE, n (%)</i> I: 1/37 (2.7%) C: 1/38 (2.6%) <i>Common adverse events (cut-off not specified)</i> <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I: 4/37 (10.8%) C: 3/38 (7.9%) <i>Diarrhoea, n (%)</i> I: 3/37 (8.1%) C: 0/38 (0%) <i>Folliculitis, n (%)</i> I: 2/37 (5.4%) C: 0/38 (0%) <i>URTI, n (%)</i> I: 0/37 (0%) C: 0/38 (0%)	Risk of bias Acceptable Comment Study supported by Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd Randomisation of 151 patients, stratification based on 4 parameters, including 56 "institutions" (study sites), may lead to selection bias

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	12-week placebo-controlled trial followed by a 1 year open-label extension The trial also included study groups which received injections with 70 mg or 140 mg brodalumab			I vs C: $p < 0.001$ <i>SF-36 (change from baseline), mean $\pm$ SD</i> PCS I: 8.09 ± 16.58 C: 0.16 ± 10.66 I vs C: $p < 0.05$ MCS I: 5.00 ± 6.85 C: -1.05 ± 9.55 I vs C: $p < 0.05$		
Papp et al 2012 [4] Multicentre study at 23 international sites. Same study as described in Gordon et al. 2014 [1]. RCT	Population Patients 18–70 years, stable plaque psoriasis ≥ 6 months, candidates for, or had received, phototherapy or systemic psoriasis therapy, BSA $\geq 10\%$, PASI score ≥ 12 <i>Baseline characteristics</i> Female/Male, (%) I: 38%/62% C: 42%/58% <i>BMI (kg/m^2), mean $\pm$ SD</i> I: 29.8 ± 6.6 C: 29.3 ± 6.8	Intervention (I) I: 210 mg brodalumab Randomised, n I: 40 Drop-out rate (week 12): n (%) I: 3/40 (7.5%) Subcutaneous injection day 1 and week 1, 2, 4, 6, 8, and 10	Comparison (C) C: placebo Randomised, n C: 39, mITT: 38 Drop-out rate (week 12): n (%) C: 3/38 (7.9%) Subcutaneous injection day 1 and week 1, 2, 4, 6, 8, and 10	Analysis model Efficacy outcomes ITT Safety outcomes mITT (all randomized patients who received ≥ 1 dose of test substance). <i>Patient-reported outcomes</i> mITT (all randomized patients who completed ≥ 1 post baseline assessment). <i>Primary endpoint</i> analysed with baseline BMI and	Adverse events Safety population (n) I: 40 C: 37 AEs – 12 weeks <i>Any AE ≥ 1, n (%)</i> I: 33 (82%) C: 23 (62%) <i>Serious AE, n (%)</i> I: 1 (2%) C: 1 (3%) <i>Leading to withdrawal from study, n (%)</i> I: 0 (0%) C: 0 (0%)	Risk of bias Acceptable Comment Funded and supported by Amgen

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	<i>Ethnicity (Caucasian), %</i> I: 85% C: 84% Study period Enrolment: December 2009-April 2010 Follow-up Treatment (placebo controlled trial) week 0–10. Efficacy and safety assessment at week 12 and 16. The trial also included treatment arms where patients received 70, 140 or 280 mg brodalumab			PASI score as covariates <i>Missing data</i> Baseline value carried forward Results – week 12 PASI ≥50, n (%) I: 36 (90%) I vs C: p<0.001 C: 6 (16%) PASI ≥75, n (%) I: 33 (82%) I vs C: p<0.001 C: 0 (0%) PASI ≥90, n (%) I: 30 (75%) I vs C: p<0.001 C: 0 (0%) PASI 100, n (%) I: 25 (62%) I vs C: p<0.001 C: 0 (0%) SF-36 PCS – baseline; w12; (change), mean ±SD I3: 48.1±8.9); (52.1±7.8); (4.0±8.4)	<i>Leading to discontinuation of study drug, n (%)</i> I: 2 (5%) C: 1 (3%) <i>Common AEs (≥4 patients in any treatment group, ~9.8%, 12 weeks)</i> <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I: 4 (10%) C: 3 (8%) <i>URTI, n (%)</i> I: 2 (5%) C: 2 (5%) <i>Arthralgia, n (%)</i> I: 0 (0%) C: 1 (3%) <i>Injection-site erythema, n (%)</i> I: 3 (8%) C: 1 (3%) <i>Pain in extremity, n (%)</i> I: 3 (8%) C: 0 (0%) <i>Nausea, n (%)</i> I: 1 (2%) C: 1 (3%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
				C: (48.6±9.8); (50.1±10.5); (1.5±10.2) I vs C: ns MCS – baseline; w12; (change), mean ±SD I: 48.7±12.6; 53.8±7.5; (5.1±10.4) C: 45.2±14.5; 46.9±11.2; (1.7±13.0) I vs C: p<0.01		
Papp et al 2016 [5] Multicentre study performed carried out at 73 sites in Europe, Canada and USA. Study name AMAGINE-1 RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> Patients aged 18–75 years with stable plaque psoriasis for ≥6 months, BSA ≥10%, PASI ≥12 and sPGA ≥3 <i>Baseline characteristics</i> Female/Male (%) I: 27%/73% C: 27%/73% BMI (kg/m²), mean ±SD I: 31.0±7.7 C: 30.3±6.6 <i>Ethnicity (Caucasian), %</i> I: 91% C: 92%	Intervention (I) I: 210 mg/injection Brodalumab injections every two weeks, route of administration not stated <i>Allocation</i> I: n=222 <i>Drop-out rate – week 12</i> I: 10/222 (4.5%)	Comparison (C) Placebo injections every two weeks, route of administration not stated <i>Allocation</i> n=220 <i>Drop-out rate – week 12</i> C: 11/220 (5.0%)	Analysis model <i>Efficacy endpoints</i> ITT <i>Safety population</i> All randomised patients who received ≥1 dose of test substance Results – week 12 PASI ≥75, n (%) (95% CI) I: 185 (83.3%) (77.8, 88.0) C: 6 (2.7%) (1.0, 5.8) I vs C: p<0.001	Adverse Events AEs – week 12 <i>Any AE, n (%)</i> I: 131/222 (59.0%) C: 112/220 (50.9%) <i>Serious AE, n (%)</i> I: 4/222 (1.8%) C: 3/220 (1.4%) <i>Fatal AE, n (%)</i> I and C both 0 Leading to discontinuation from study, n (%) I: 2/222 (0.9%) C: 3/220 (1.4%)	Risk of bias Acceptable Comment Study funded and supported by Amgen and AstraZeneca/MedImmune

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Study period August 2012 – March 2014 Follow-up 12 weeks placebo-controlled phase (reported here), followed by 40 weeks of withdrawal and retreatment phase <i>Induction phase</i> Randomisation at baseline stratified by bodyweight (≤ 100 kg, > 100 kg), prior biological use (capped at 50%), and geographical region. Randomisation to brodalumab 140 mg, 210 mg or placebo The trial also included a treatment arm in which patients received 140 mg brodalumab			PASI ≥ 90, n (%) (95% CI) I: 156 (70.3%) (63.8, 76.2) C: 2 (0.9%) (0.1, 3.2) I vs C: $p < 0.001$ PASI 100, n (%) (95% CI) I: 93 (41.9%) (35.3, 48.7) C: 1 (0.5%) (0.0, 2.5) I vs C: $p < 0.001$	Leading to discontinuation of study drug, n (%) I: 2/222 (0.9%) C: 3/220 (1.4%) <i>Common AE ($\geq 5\%$ of patients in any treatment group)</i> <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I: 21 (9.5%) C: 22 (10.0%) <i>URTI, n (%)</i> I: 18 (8.1%) C: 14 (6.4%) <i>Headache, n (%)</i> I: 11 (5.0%) C: 7 (3.2%)	

AE – adverse events; BMI – body mass index; BSA – body surface area; DLQI – dermatology life quality index; ITT – intention-to-treat; LOCF – last observation carried forward; MCS – mental component summary score; mITT – modified ITT; PASI – psoriasis area and severity index; PCS – physical component summary score; PGA – physician's global assessment; pp – palmoplantar psoriasis; SD – standard deviation; SE – standard error; sPGA – static physician's global assessment; URTI – upper respiratory tract infection

Övergripande summering av effekt

Summering av effekt och evidensstyrka, brodalumab 210 mg/dos, varannan vecka, jämfört med placebo

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50–100 efter 12 veckor	N=2 455 (5 RCT-studier, #2A och B, 3, 4 och 5)	Behandling med brodalumab har bättre effekt än placebo på psoriasis.	Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕		4 effektmått med resultat från 5 studier visar alla entydigt att behandling med brodalumab har bättre effekt på psoriasis än behandling med placebo
Livskvalitet: förändring på DLQI respektive SF-36 efter 12 veckor	N=154 (2 RCT-studier, #1 och #3 och 4)	Behandling med brodalumab har bättre effekt än placebo på livskvalitet	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet och precision (-1)	Samtliga resultat har hämtats från 2 mindre studier med kvalitetsbrister

Summering av enskilda resultat

Summering av effekt och evidensstyrka, brodalumab 210 mg/dos, varannan vecka, jämfört med placebo

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50 efter 12 veckor	N=79 (1 RCT-studie, #4)	15,8 % av placebogrupperna uppnådde PASI ≥50	74,2 procentenheter fler i brodalumab-gruppen uppnådde PASI ≥50.	RR: 5,7 (95% KI: 2,72–11,96)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥75 efter 12 veckor	N=2 455 (5 RCT-studier, #2A och B, #3, #4 och #5)	5,8 % av placebogrupperna uppnådde PASI ≥75.	79,7 procentenheter fler i brodalumab-gruppen uppnådde PASI ≥75.	RR: 14,82 (95% KI: 9,84–22,33) <i>Metaanalys. Se figur 1</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Företagssponsrade studier. Gemensamt forskarnätverk.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥90 efter 12 veckor	N=595 (3 RCT-studier, #3, #4 och #5)	1,0 % i placebogrupperna uppnådde PASI ≥90.	72,6 procentenheter fler i brodalumab-gruppen uppnådde PASI ≥90.	RR: 58,96 (95% KI: 20,80–167,10) <i>Metaanalys. Se figur 2</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Företagssponsrade studier. Gemensamt forskarnätverk
Psoriasis: PASI 100 efter 12 veckor	N=2 455 (5 RCT-studier, #2A och B, #3, #4 och #5)	0,4 % i placebogrupperna uppnår PASI 100.	41,3 procentenheter fler i brodalumab-gruppen uppnådde PASI 100.	RR: 74,99 (95% KI: 31,23–180,04) <i>Metaanalys. Se figur 3</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Företagssponsrade studier. Gemensamt forskarnätverk
Livskvalitet: förändring på DLQI efter 12 veckor	N=154 (2 RCT-studier, #1 och #3)	Genomsnittlig förändring på DLQI i placebogrupperna var: -5,1 (SD 6,65)	Skilnaden mellan jämförelsegrupperna var: -6,73 (95% KI -8,81 till -4,65) till fördel för brodalumab	Standardiserad medelvärdeskillnad (SMD): -1,02 (95% KI -1,35 till -0,68) <i>Metaanalys. Se figur 4</i>	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	Kvalitetsbrister i båda studier. Asiatisk population i en studie.
Livskvalitet: förändring på SF-36 (physical component summary score) efter 12 veckor	N=154 (2 RCT-studier, #3 och #4)	Genomsnittlig förändring på SF-36 (PCS) i placebogrupperna var: 0,83 (SD 10,43)	Skilnaden mellan jämförelsegrupperna var: 4,67 (95% KI -0,54 till -9,88) till fördel för brodalumab	Standardiserad medelvärdeskillnad (SMD): 0,41 (95% KI 0,09–0,73) <i>Metaanalys. Se figur 5</i>	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (-1) Precision (-1) Överförbarhet (-1)	Kvalitetsbrister i båda studier. Variation i effekt, asiatisk population i en studie
Livskvalitet: förändring på SF-36 (mental component summary score) efter 12 veckor	N=154 (2 RCT-studier, #3 och #4)	Genomsnittlig förändring på SF-36 (MCS) i placebogrupperna var: 0,33 (SD 11,41)	Skilnaden mellan jämförelsegrupperna var: 5,15 (95% KI 2,10 till 8,20) till fördel för brodalumab	Standardiserad medelvärdeskillnad (SMD): 0,50 (95% KI 0,07–0,92) <i>Metaanalys. Se figur 6</i>	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (-1) Precision (-1) Överförbarhet (-1)	Kvalitetsbrister i båda studier. Variation i effekt, asiatisk population i en studie

Litteratursökning

Litteratursökning

Medline via OvidSP 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	35469
2.	(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	45081
3.	1 OR 2	47960
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	exp Dermatologic Agents/ or antipruritics/ or astringents/ or emollients/ or keratolytic agents/ or exp Hydroxy Acids/ or Urea/ or Salicylic Acid/	1010814
5.	(topical or antipsoriatic* or emollient* or moisturizer*).ti,kw or (dermatologic agent* or keratolytic or salicylic acid* or urea).ti,ab,kw.	108548
6.	4 OR 5	1059213
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU HTA report		
7.	exp Steroids/	792803
8.	steroid*.ti,kw.	71472
9.	7 OR 8	815300
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
10.	coal tar/ or anthralin/ or budesonide/ or calcitriol/ or tacrolimus/ or pimecrolimus/ or exp adrenal cortex hormones/ or exp hydrocortisone/ or fludrocortisone/ or beclomethasone/ or betamethasone/ or betamethasone valerate/ or desoximetasone/ or diflucortolone/ or exp fluocinolone acetonide/ or fluocinonide/ or fluocortolone/ or diflucortolone/ or flurandrenolone/ or halcinonide/ or triamcinolone/ or triamcinolone acetonide/ or clobetasol/ or Vitamin D/	396736
11.	(coal tar or carbo dome or alphosyl or clinitar or exorex or psorigel or balneum or polytar or tar cortin or cocois or (t adj gel) or clinitar or ionil or meted or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or budesonide or vitamin d or (vitamin adj2 analog*) or (vitamin adj2 derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or daivobet or daivonex or mometasone or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or paricalcitol or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or topical retinoid* or topical macrolactam* or topical immunosuppressant* or adrenal cortex hormones or corticoid* or corticosteroid* or cortico steroid* or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortril or fludrocortisone or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or locoid or alclometasone dipropionate or modrasone or beclometasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or clobetasol* or clobetasone butyrate or dermovate or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or fluticasone propionate or cutivate or halcinonide or halciderm or mometasone furoate or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or tri-adcortyl or cignolin or liquor carbonis detergens).ti,ab,kw.	179657
12.	9 OR 10 OR 11	491757
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
13.	exp phototherapy/ or color therapy/ or heliotherapy/ or intense pulsed light therapy/ or Laser Therapy/ or exp low-level light therapy/ or photochemotherapy/ or hematoporphyrin photoradiation/ or ultraviolet therapy/ or exp puva therapy/ or photopheresis/ or Lasers, Excimer/ or optical imaging/ or exp narrow band imaging/ or tomography, optical/ or transillumination/ or photosensitizing agents/ or sunscreens agents/	97412
14.	radiation therap*.ti,kw or (phototherap* or heliotherap* or light therap* or photochemotherap* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheres* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	466487
15.	13 OR 14	506396

Intervention: Synthetic systemic therapies		
16.	methotrexate/ or exp cyclosporine/ or acitretin/	63549
17.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin).ti,ab,kw.	86227
18.	16 OR 17	103419
Intervention: Biological systemic therapies		
19.	exp Biological Therapy/ or exp Biological Products/	1029944
20.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw	4476
21.	19 OR 20	1032412
Intervention: Biological systemic therapies		
22.	exp Biological Therapy/ae, mt or exp Biological Products/pd, tu, th or Tumor Necrosis Factor-alpha/ or fumarates/ or dimethyl fumarate/ or phosphodiesterase inhibitors/ or phosphodiesterase 4 inhibitors/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/ or Ustekinumab/ or Adalimumab/ or infliximab/ or Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or Etanercept/ or exp interleukin-12/ or interleukin-17/ or exp interleukin-23/	719639
23.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw or (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or phosphodiesterase type 4 inhibitors or PDE 4 inhibitor* or apremilast or secukinumab or monoclonal antibodies or infliximab or MAb cA2 or monoclonal antibody cA2 or remicade or non-steroidal anti-Inflammatory agent* or etanercept or enbrel* or CNTO-1275 OR CNTO 1275 or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or D2E7 antibody or humira or secukinumab or cosentyx or AIN 457 or AIN-457 or interleukin-12 or interleukin-17 or interleukin-23 or il-12 or il-17 or il-23 or tumor necrosis factor-alpha or tnfalpa or tnfa).ti,ab,kw.	316630
24.	22 OR 23	860370
Combined sets		
25.	3 AND 6 not updated not included in the final SBU searches	9157
26.	3 AND 9 not updated not included in the final SBU searches	3294
27.	3 AND 12 not updated not included in the final SBU searches	5472
28.	3 AND 15 not updated not included in the final SBU searches	4857
29.	3 AND 18	4656
30.	3 AND 21	2476
31.	3 AND 24	9937
Study types		
32.	(exp clinical trial/ or controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp Controlled Clinical Trials as Topic) or randomi#ed.ti,ab,kw. or placebo.ab,kw. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial*.ti,ab,kw. or groups.ab	4534380
Limits:		
33.	danish or english or norwegian or swedish	
34.	(Animals/ not (Humans/ and Animals/) or (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or canine or canines or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,kw.)	5599093
Studies:		
35.	(25 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	1700
36.	(26 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	784
37.	(27 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	3137
38.	(28 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	2190
39.	(29 AND 32 AND 33) NOT 34	3316
40.	(30 AND 32 AND 33) NOT 34	1248
41.	(31 AND 32 AND 33) NOT 34	5706
42.	39 OR 40 OR 41	8222

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary
 .ti. = Title
 / = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
 * = Focus (if found in front of a MeSH-term)
 * or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)
 .mp=text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
43.	[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]	2298
44.	(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5459
45.	1 OR 2	5459
Intervention: Topical therapies –original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches		
46.	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or (topical or antisporiat* or emollient* or moisturizer*):kw or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*)):ti,ab,kw	14956
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
47.	[mh ^"coal tar"] or [mh anthralin] or [mh budesonide] or [mh calcitriol] or [mh tacrolimus] or [mh pimecrolimus] or [mh "adrenal cortex hormones"] or [mh hydrocortisone] or [mh fludrocortisone] or [mh beclomethasone] or [mh betamethasone] or [mh desoximetasone] or [mh diflucortolone] or [mh "fluocinolone acetonide"] or [mh fluocinonide] or [mh fluocortolone] or [mh diflucortolone] or [mh flurandrenolone] or [mh halcinonide] or [mh triamcinolone] or [mh "triamcinolone acetonide"]	16607
48.	"coal tar" or "carbo dome" or alphosyl or clinitar or exorex or gelcosal or gelcotar or pragmatar or psorigel or balneum or polytar or polytar or psoriderm or tarcortin or cocois or (t next gel) or capasal or ceanel or clinitar or ionil or meted or pentrax or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or emollient* or budesonide or (vitamin next analog*) or (vitamin next derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or dovonex or dovobet or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or (topical next retinoid*) or (topical next macrolactam*) or (topical next immunosuppressant*) or "adrenal cortex hormones" or corticosteroid* or (cortico next steroid*) or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortfair or cortril or fludrocortisone or cobadex or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or "hydrocortisone butyrate" or locoid or "alclometasone dipropionate" or modrasone or beclomethasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or bettamousse or "clobetasol propionate" or dermovate or "clobetasone butyrate" or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or stiedex or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or "fluticasone propionate" or cutivate or halcinonide or halciderm or "mometasone furoate" or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or "tri-adcortyl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34587
49.	4 OR 5 OR 6	36597
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
50.	[mh phototherapy] or [mh photochemotherapy] or [mh "ultraviolet rays"] or [mh "ultraviolet therapy"] or [mh "puva therapy"] or [mh "laser therapy"] or [mh "lasers, excimer"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreenor]	6638
51.	(phototherap* or photochemotherap* or ultraviolet* or (ultra next violet*) or actinotherapies or UV or UVB or UVA or PUVA* or "narrow band" or psoralen* or laser or lasers or heliotherap* or sunbed* or (sun next bed*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18627
52.	8 OR 9	18712

Intervention: Synthetic systemic therapies		
53.	[mh methotrexate] or [mh cyclosporine] or [mh acitretin]	5417
54.	methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14940
55.	11 OR 12	14940
Intervention: Biological systemic therapies		
56.	[mh "biological therapy"] or [mh "biological products"] or [mh "tumor necrosis factor-alpha"] or [mh fumarates] or [mh "dimethyl fumarate"] or [mh "phosphodiesterase 4 inhibitors"] or [mh "antibodies, monoclonal"] or [mh infliximab] or [mh "anti-inflammatory agents, non-steroidal"] or [mh etanercept] or [mh ustekinumab] or [mh adalimumab]	49389
57.	("biological therapy" or "biological therapies" or biotherap* or biologics or fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or "phosphodiesterase type 4 inhibitors" or "PDE 4 inhibitors" or apremilast or "monoclonal antibodies" or infliximab or "MAb cA2" or "monoclonal antibody cA2" or remicade or "non-steroidal anti-inflammatory agents" or etanercept or enbrel* or "CNTO-1275" OR "CNTO 1275" or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or "D2E7 antibody" or humira or secukinumab or cosentyx or "AIN 457" or "AIN-457" or "interleukin-12" or "interleukin-17" or "interleukin-23" or "il-12" or "il-17" or "il-23" or "tumor necrosis factor-alpha" or tnfalpa or "tnf-alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18584
58.	14 OR 15	62565
Combined sets		
59.	3 AND 7 = 1424 – not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/21 DARE/18 Central/1 365 CRM/ HTA/5 EED/15
60.	3 AND 10 = 784 - not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/6 DARE/14 Central/7 41 CRM/2 HTA/10 EED/11
61.	3 AND 13 = 798	CDSR/21 DARE/20 Central/7 31 CRM/0 HTA/14 EED/12
62.	3 AND 16 = 1960	CDSR/12 DARE/42 Central/1 799 CRM/2 HTA/64 EED/41

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[ti] = Title

[ab] = Abstract

[kw] = Key Words

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
63.	'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	77,840
64.	(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	64,412
65.	1 OR 2	81,869
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
66.	'emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de	215,537
67.	(topical or antipsoria* OR emollient* OR moisturizer*):ti OR ((dermatologic NEXT/1 agent*) OR keratolytic OR salicylic acid* OR urea):ab,ti	235,670
68.	4 OR 5	417,632
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
69.	'coal tar'/exp OR 'dithranol'/exp OR 'tazarotene'/exp OR 'vitamin d derivative'/exp OR 'calcipotriol'/exp OR 'calcitriol'/exp OR 'tacalcitol'/exp OR 'budesonide'/exp OR 'pimecrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'clobetasol'/exp OR 'betamethasone'/exp OR 'beclometasone'/exp OR 'dithranol plus salicylic acid'/exp OR 'bergapten'/exp OR 'psoradexan'/exp OR 'psorin'/exp OR 'hydrocortisone butyrate'/exp OR 'hydrocortisone plus urea'/exp OR 'alclometasone dipropionate'/exp OR 'betamethasone valerate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'clobetasone butyrate'/exp OR 'desoximetasone'/exp OR 'difluocortolone'/exp OR 'fluocinonide'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'fluocinolone'/exp OR 'halcinonide'/exp OR 'mometasone furoate'/exp OR 'fluocortolone'/exp OR 'fluocinolone acetone'/exp OR 'fludroxycortide'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone acetone'/exp	888,988
70.	('coal tar' OR 'carbo dome' OR alphosyl OR clinitar OR exorex OR cocois OR 't gel' OR capasal OR ceanel OR ionil OR meted OR pentrax OR gelcosal OR gelcotar OR pragmatar OR psoriderm OR psorigel OR balneum OR polytar OR tarcortin OR dithranol OR dithrocream OR anthralin OR micanol OR psorin OR 'vitamin d analogue' OR 'vitamin d derivative' OR betesil OR clarelux OR etrivex OR xamiol or pinetarsol OR sebco OR emollient* OR calcipotriol OR calcipotriene OR dovonex OR dovobet OR daivobet or daivonex OR tacalcitol OR curatoderm OR tazarotene OR zorac OR silkis OR paricalcitol OR maxacalcitol OR budesonide OR tacrolimus OR protopic OR pimecrolimus OR elidel OR (topical NEXT/1 retinoid*) OR (topical NEXT/1 macrolactam*) OR (topical NEXT/1 immunosuppressant*) OR corticosteroid* OR corticoid* OR (cortico NEXT/1 steroid*) OR hydrocortison* OR cobadex OR dioderm OR efcortelan OR hydrocortisyl OR mildison OR alphaderm OR calmurid OR locoid or modrasone or (beclomethasone NEXT/1 dipropionate) OR 'alclometasone dipropionate' OR propaderm OR betamethasone OR 'betamethasone esters' OR betacap OR betnovate OR diprosone OR diprosalic OR bettamousse OR 'clobetasol propionate' OR dermovate OR clobetasol OR 'clobetasone butyrate' OR eumovate OR trimovate OR desoxymethasone OR desoxymetasone OR desoximethasone OR desoximetasone OR stiedex OR 'difluocortolone valerate' OR nerisone OR 'fluocinolone acetone'/exp OR synalar OR fluocinonide or metosyn OR ultralanum or flurandrenolone or fludroxycortid* or haelan or 'fluticasone propionate' or cutivate or halcinonide or halciderm OR 'mometasone furoate' or elocon or adcortyl or aureocort or nystadermal OR triadcortyl OR 'tri adcortyl'):ab,ti	183,173
71.	7 OR 8	913,908
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
72.	'phototherapy'/exp OR 'PUVA'/exp OR 'psoralen'/exp OR 'ultraviolet radiation'/exp OR 'excimer laser'/exp OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreens'/exp	215,537
73.	((radiation NEXT/1 therap*) OR phototherap* OR heliotherap* OR (light NEXT/1 therap*) OR photochemotherap* OR ultraviolet* OR (ultr NEXT/1 violet*) OR actinotherapies OR UV OR UVB OR UVA OR PUVA* OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*) OR	235,670

	(narrowband NEXT/1 imag*) OR psoralen* OR laser OR lasers OR heliotherap* OR tanning OR sunbath* OR (sun NEXT/1 bath*) OR sunbed* OR (sun NEXT/1 bed*) OR (sun NEXT/1 screen*)):ab,ti	
74.	10 OR 11	417,632
Intervention: Synthetic systemic therapies		
75.	'methotrexate'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'etretin'/exp	278,969
76.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or 'antipsoriasis agent' or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin):ab,ti	122,632
77.	13 OR 14	291,169
Intervention: Biological systemic therapies		
78.	('biological therapy'/exp AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'clinical trial'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug dose'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'pharmacology'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk)) OR 'biological product'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_cb,dd_do,dd_dt OR ((biological NEXT/1 therap*) OR biotherap* OR biologics):ti	785,038
Intervention: Biological systemic therapies		
79.	'fumaric acid derivative'/exp OR 'phosphodiesterase iv inhibitor'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'etanercept'/exp	1,109,503
80.	((FAE OR DMF OR MMF OR 'interleukin-12' OR 'interleukin-17' OR 'interleukin-23' OR 'il-12' OR '-17' OR 'il-23' OR 'tumor necrosis factor-alpha' OR tnfalpa OR 'tnf-alpha') NEAR/15 (psori* OR pustulo*)):ti OR (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* OR 'phosphodiesterase type 4 inhibitors' or 'PDE 4 inhibitors' OR apremilast OR secukinumab OR 'monoclonal antibodies' or infliximab OR 'MAb cA2' OR 'monoclonal antibody cA2' OR remicade OR 'non-steroidal anti-inflammatory agents' or etanercept or enbre* or 'CNTO-1275' OR 'CNTO 1275' or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or 'D2E7 antibody' or humira or secukinumab or cosentyx or 'AIN 457' or 'AIN-457'):ab,ti	157,473
81.	16 OR 17 OR 18	1,812,293
Combined sets		
82.	3 AND 6 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	7079
83.	3 AND 9 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	16,417
84.	3 AND 12 - original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches	10,303
85.	3 AND 15	15,575
86.	3 AND 19	28,109
Study types:		
87.	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) ¹	1,602,588
Limits:		
88.	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
89.	('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
Studies		
90.	(20 AND 25 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	802
91.	(21 AND 26 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	1510
92.	(22 AND 25 AND 26) NOT 27 - not updated, not included in the final SBU searches	1021
93.	(23 AND 25 AND 26) NOT 27	2273
94.	(24 AND 25 AND 26) NOT 27	5012
95.	31 OR 32	5230

¹ Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

/de= Term from the Emtree controlled vocabulary
 /exp= Includes terms found below this term in the Emtree hierarchy
 /mj = Major Topic
 :ab = Abstract
 :au = Author
 :ti = Article Title
 :ti:ab = Title or abstract
 * = Truncation
 " " = Citation Marks; searches for an exact phrase " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Referenser

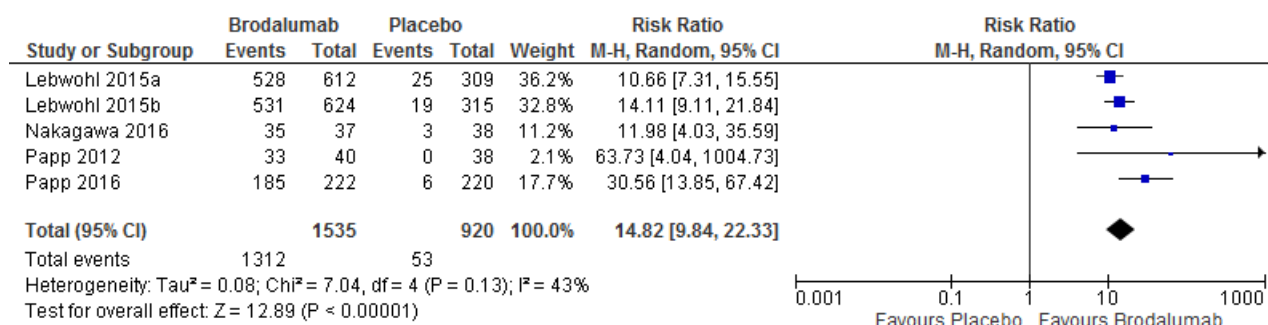
1. Gordon KB, Kimball AB, Chau D, Viswanathan HN, Li J, Revicki DA, et al. Impact of brodalumab treatment on psoriasis symptoms and health-related quality of life: use of a novel patient-reported outcome measure, the Psoriasis Symptom Inventory. *British Journal of Dermatology* 2014;170:705-15.
2. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2015;373:1318-28.
3. Nakagawa H, Niino H, Ootaki K. Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study. *Journal of dermatological science* 2016;81:44-52.
4. Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Krueger JG, Kricorian G, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2012;366:1181-9.
5. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2016;175:273-86.

Bilaga: sammanvägda resultat

Metaanalyser och forest-plots för sammanvägda resultat presenterade i tabell 4

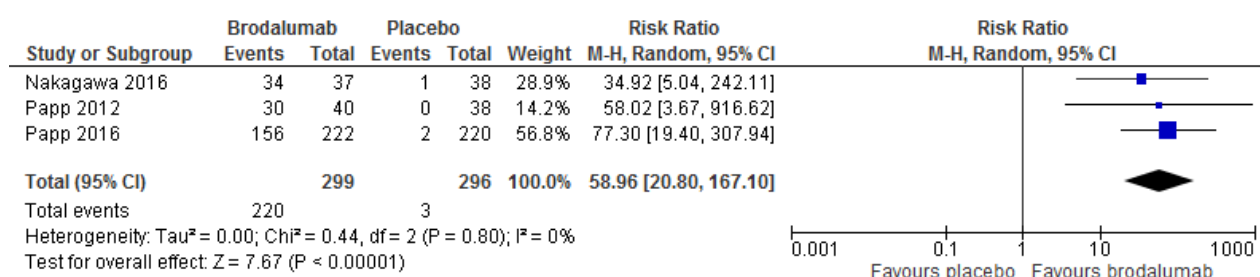
Figur 1. Andelen patienter som uppnådde PASI ≥ 75 efter 12 veckor

Sammanvägda resultat från studierna #2A och B, #3, #4 och #5.



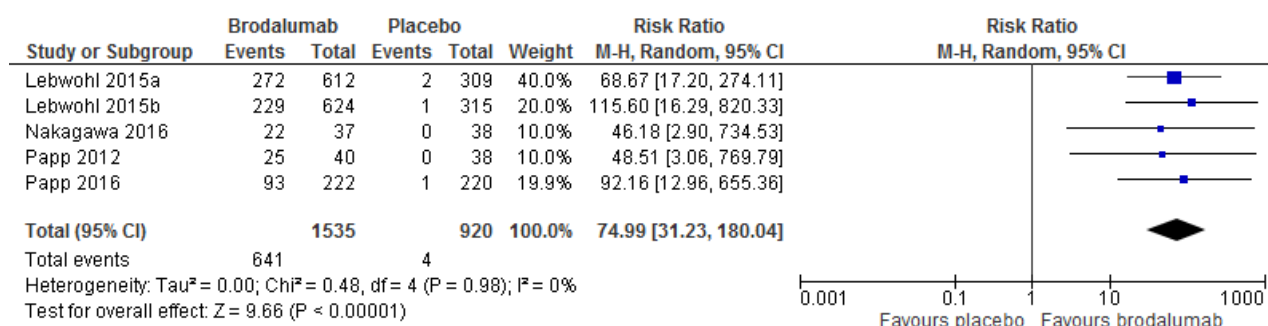
Figur 2. Andelen patienter som uppnådde PASI ≥ 90 efter 12 veckor

Sammanvägda resultat från studierna #3, #4 och #5.



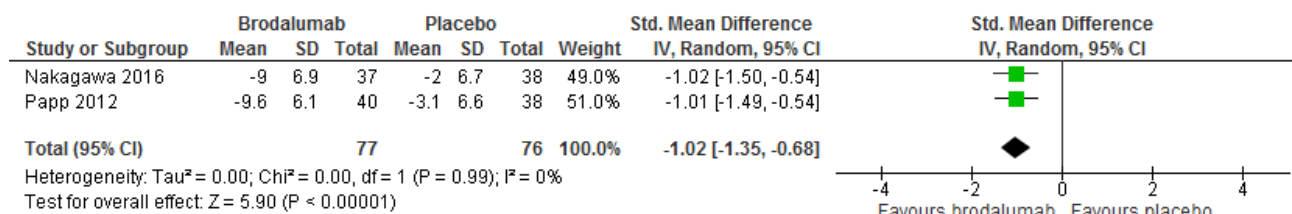
Figur 3. Andelen patienter som uppnådde PASI 100 efter 12 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #2A och B, #3, #4 och #5.



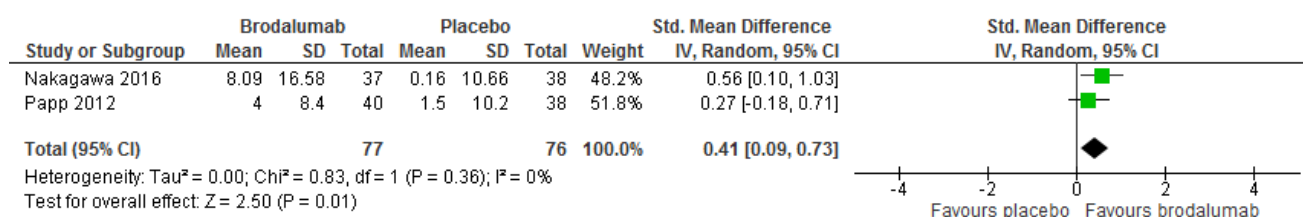
Figur 4. Genomsnittlig förändring på DLQI-förändring efter 12 veckor (medelvärde och standardavvikelse)

Sammanvägda resultat från studierna #3 och #4



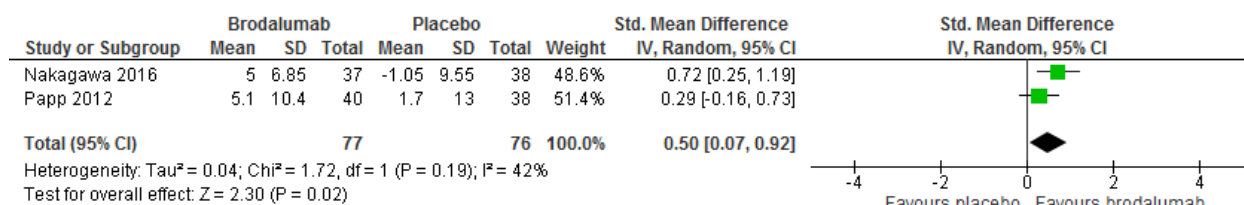
Figur 5. Genomsnittlig förändring på SF-36 (PCS) efter 12 veckor (medelvärde och standardavvikelse)

Sammanvägda resultat från studierna #3 och #4



Figur 6. Genomsnittlig förändring på SF-36 (MCS) efter 12 veckor

Sammanvägda resultat från studierna #3 och #4



Rad: 15b

Tillstånd: Psoriasis, svår

Åtgärd: IL-17-hämmare ixekizumab

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda ixekizumab till personer med svår psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har större effekt på sjukdomsaktivitet än etanercept, men kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är hög jämfört med TNF-hämmare och annan systemisk behandling. Åtgärden är ett alternativ för personer som inte svarat på TNF-hämmare, eller om TNF-hämmare eller annan konventionell behandling inte är aktuellt.

Kommentar: Det saknas kunskap om långtidseffekter.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av huden som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Svår psoriasis definieras oftast som psoriasis med PASI ≥ 10 , DLQI ≥ 10 .

Åtgärden avser systemisk behandling med IL-17-hämmaren ixekizumab. Ixekizumab ges som subkutan injektion, antingen med förfylld penna eller med spruta som användaren fyller på egen hand. Patienten kan efter instruktion hantera och administrera läkemedlet själv hemma.

Frågeställningen avser om systematisk behandling med IL-17-hämmaren ixekizumab är en effektiv behandling vid svår psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår psoriasis har systemisk behandling med IL-17-hämmaren ixekizumab (80 mg varannan vecka) jämfört med TNF-alfahämmare (etanercept 100 mg per vecka)

- bättre effekt på psoriasis mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 75 –100 efter 12 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- bättre effekt (40,7 procentenheter fler, RR 1,85 och 95 % KI 1,71–2,01) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 75 efter 12 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- bättre effekt (47,0 procentenheter fler, RR 3,10 och 95 % KI 2,69–3,58) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 90 efter 12 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- bättre effekt (32,6 procentenheter fler, RR 6,13 och 95 % KI 4,59–8,21) mätt som andelen patienter som uppnått PASI 100 efter 12 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- bättre effekt på livskvalitet mätt som genomsnittlig förändring på DLQI efter 12 veckor (begränsat vetenskapligt underlag)
- bättre effekt (-2,35 och 95 % KI -2,37 till -2,32) mätt som genomsnittlig förändring på DLQI efter 12 veckor (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid svår psoriasis har systemisk behandling med IL-17-hämmaren ixekizumab (80 mg varannan vecka) jämfört med placebo

- bättre effekt på psoriasis mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 75 –100 efter 12 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- bättre effekt (84,3 procentenheter fler, RR 19,79 och 95 % KI 14,30–27,40) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 75 efter 12 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- bättre effekt (68,8 procentenheter fler, RR 56,55 och 95 % KI 30,15–106,05) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 90 efter 12 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- bättre effekt (37,5 procentenheter fler, RR 135,92 och 95 % KI 35,35–522,57) mätt som andelen patienter som uppnått PASI 100 efter 12 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- bättre effekt på livskvalitet mätt som genomsnittlig förändring på DLQI efter 12 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- bättre effekt (-8,47 och 95 % KI -8,51 till -8,43) mätt som genomsnittlig förändring på DLQI efter 12 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Resultaten visar att ixekizumab har mycket god effekt på svår psoriasis och att en hög andel patienter uppnår en kliniskt relevant förbättring efter 12 veckors behandling. Även livskvalitet förbättras på ett för patienten betydelsefullt sätt.

Jämförelsen mellan behandling med ixekizumab och behandling med TNF-alfahämmaren etanercept visar att ixekizumab har bättre effekt än etanercept, och betydligt fler ixekizumabbehandlade patienter uppnår klinisk relevant förbättring efter 12 veckor. Ixekizumab har en något bättre effekt även på livskvalitet.

I uppdraget för undersökningen ingick att jämföra effekterna av ixekizumab med behandlingsalternativen TNF-alfahämmare och metotrexat. För jämförelsen metotrexat saknades randomiserade kontrollerade studier (RCT) av tillräckligt god kvalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De nedan beskrivna biverkningarna är begränsade till den kontrollerade behandlingsperioden i de studier som ingår i underlaget. Önskade effekter och biverkningar av ixekizumab från Uncover 1–3 rapporterades i en publikation [2]. Biverkningar för etanercept från Uncover 2–3 rapporterades i en publikation [1].

Andelen patienter som rapporterat någon form av behandlingsrelaterad händelse i samband med studiedeltagandet var 58,4 procent i interventionsgruppen, 54,0 procent i etanerceptgruppen och 46,8 procent i placebogruppen. Behandlingsrelaterade händelser som beskrivs som allvarliga rapporterades hos 1,7 procent i interventionsgruppen, 2,0 procent i etanerceptgruppen och 1,5 procent i placebogruppen.

De inkluderade studierna rapporterar även om specifika behandlingsrelaterade händelser. De flesta har noterats förekomma i alla behandlingsgrupper i ungefär samma omfattning. De vanligaste är nasofaryngit och inflammation i de övre luftvägarna (URTI) som förekommer hos 7,0–9,5 procent respektive 3,5–5,0 procent av patienterna, oavsett behandling. Reaktion vid injektionsstället förekommer hos 10,0 och 11,0 procent av interventions- respektive etanerceptgruppen, men bara hos 1,1 procent av patienterna som behandlats med placebo. Artralgi (ledsmärta) förekommer hos cirka 2 procent och huvudvärk hos cirka 4 procent av patienterna, oavsett behandling.

Behandlingsrelaterade händelser som leder till att patienter avslutar sitt deltagande i studierna förekom i interventionsgruppen (2,1 procent) och placebogruppen (1,1 procent). Det saknas information om detta mått för gruppen som behandlats med etanercept.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen av systemisk behandling med IL-17-hämmare (ixekizumab) jämfört med TNF-alfahämmare ingår 2 randomiserade kontrollerade multicenterstudier, Uncover 2 och 3, som presenteras i samma publikation [1]. Båda studierna har genomförts på flera olika center i flera världsdelar och har en mestadels kaukasisk studiepopulation (≥ 90 procent kaukasier). Gemensamt inklusionskriterium är kronisk plackpsoriasis (sjukdomen ska vara stabil sedan minst 6 månader), samt ett lägsta krav på body surface area (BSA) (≥ 10), PASI (≥ 12) och (sPGA) (≥ 3). Båda studierna har en åldersgräns på 18 år, och patienterna ska kunna behandlas med ljusterapi eller systemterapi. Slutsatser för jämförelsen IL-17-hämmare (ixekizumab) mot TNF-hämmare

(etanercept) för PASI ≥ 75 –100 efter 12 veckor samt för livskvalitet (förändring på DLQI) baseras båda på totalt 1 476 personer [1]. Interventionsgruppen behandlades med subkutana injektioner med IL-17-hämmaren ixekizumab, i doser om 80 mg per dos. Injektioner gavs varannan vecka. Kontrollgruppen fick subkutana injektioner med 50 mg etanercept två gånger i veckan under 12 veckor [1].

I granskningen av systemisk behandling med IL-17-hämmare (ixekizumab) jämfört med placebo ingår 3 randomiserade kontrollerade multicenterstudier, Uncover 1–3, varav Uncover 2 och 3 presenteras i samma publikation [1]. Alla dessa studier har genomförts på flera olika center i flera världsdelar, och alla har en mestadels kaukasisk studiepopulation (≥ 90 % kaukasier). Gemensamt inklusionskriterium för alla ingående studier är kronisk plackpsoriasis (sjukdomen ska vara stabil sedan minst 6 månader), samt ett lägsta krav på BSA (≥ 10), PASI (≥ 12) och sPGA (≥ 3). Alla studierna har en åldersgräns på 18 år, och patienterna ska kunna behandlas med ljusterapi eller systemterapi. Slutsatser för jämförelsen IL-17-hämmare (ixekizumab) mot placebo för PASI ≥ 75 –100 efter 12 veckor baseras på 3 RCT (2 publikationer) med totalt 1 961 personer [1, 2]. Slutsatser för jämförelsen IL-17-hämmare (ixekizumab) mot placebo för livskvalitet (förändring på DLQI) baseras på två RCT (en publikation) med totalt 1 097 personer [1]. Interventionsgruppen behandlades med subkutana injektioner med IL-17-hämmaren ixekizumab, i doser om 80 mg per dos. Injektioner gavs varannan vecka. Kontrollgruppen fick placebo som matchade den aktiva behandlingen [1, 2].

Saknas någon information i studierna?

Ja. Jämfört med frågeställningarna saknas information om effekter av behandling med ixekizumab jämfört med metotrexat.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen bedömer att IL-17-hämmarna, i detta fall ixekizumab, har mycket hög kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med TNF-hämmare och jämfört med annan systembehandling för personer med svår psoriasis. Underlaget utgörs av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets, TLV:s bedömningar i beslut om läkemedlen samt beslut om TNF-alfahämmare.

För personer där annan systembehandling är otillräcklig och där behandling med TNF-hämmare har prövats eller där dessa är olämpliga bedömer Socialstyrelsen att interleukinhämmare kan vara kostnadseffektiva eftersom tillståndet svår psoriasis har stor till mycket stor svårighetsgrad och behandlingsalternativen är otillräckliga. Det finns flera TNF-alfahämmare med en total behandlingsskostnad per år som är väsentligt lägre än den årliga behandlingsskostnaden för behandling med interleukinhämmare.

Fem interleukinhämmare ingår i underlaget och skillnader i årsbehandlingsskostnader mellan dessa har stor betydelse eftersom hittills tillgängliga data över skillnader i behandlingseffekt mellan olika interleukinhämmare är osäkra enligt TLV:s bedömning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i oktober 2016, april 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	17 764
Abstracts som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1 817
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	3 (rapporterade i 2 publikationer)

Tabellering av inkluderade studier

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Gordon <i>et al.</i> 2016, [2] Study name UNCOVER-1 Multicentre study performed at over 100 sites world- wide. RCT	Population Adult patients (≥18 yrs) with chronic plaque psoriasis (diagnosis ≥6 months), involving ≥10% body surface area, sPGA ≥3 and PASI ≥12. Candi- dates for photo- therapy and/or systemic therapy. Study period No information Follow-up Induction period: 12 weeks. Week	Intervention 80 mg of ixeki- zumab every 2 weeks after a start- ing dose of 160 mg at week 0. Subcutaneous in- jection. Injection with placebo to match active treat- ments Patients were strati- fied by geographic region (North Amer- ica vs. other), weight (<100 kg or ≥100 kg), and previ- ous non-biologic	Comparison Placebo to match active treatments. n: 431 <i>Drop-out rate (12 weeks), n (%)</i> 24/431 (5.6%) <i>Baseline character- istics</i> Female/Male, (%) n: 29.7%/70.3% Ethnicity (Cauca- sian), % n: 93.0% Bodyweight (kg), mean±SD 92±25	Analysis model ITT Safety population included all pa- tients who re- ceived ≥1 dose of test substance or placebo <i>Missing values</i> For PASI and sPGA NRI Results UNCOVER-1 Week 12 <i>PASI ≥75, n (%) - primary endpoint</i> I: 386/433 (89.1%)	Adverse events Pooled for UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3 [1, 2] Safety population, n I: 1167 C: 791 Week 0-12 Any AE, (%) I: 58.4 C: 46.8 <i>Serious AE, (%)</i> I: 1.7 C: 1.5	Risk of bias Acceptable Comment Conflict of interest study sponsored, designed, data analysed and publication written by Eli Lilly,

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	12-60 withdrawal period.	systemic therapy (inadequate response, intolerance, or contraindication to <3 or ≥3 conventional systemic therapies). UNCOVER-1 n= 433 <i>Drop-out rate (12 weeks), n (%)</i> 18/433 (4.2%) <i>Baseline characteristics</i> Female/Male, (%) n: 32.8%/67.2% Ethnicity (Caucasian), % n: 92.6% Bodyweight (kg), mean ±SD n: 92±23		C: 17/431 (3.9%) I vs C: p<0.0001 <i>PASI ≥90, n (%)</i> I: 307/433 (70.9%) C: 2/431 (0.5%) I vs C: p<0.0001 <i>PASI 100, n (%)</i> I: 153/433 (35.3%) C: 0/431 (0%) I vs C: p<0.0001	<i>Discontinuation due to an AE, (%)</i> I: 2.1 C: 1.1 <i>Common AEs</i> <i>Nasopharyngitis, (%)</i> I: 9.5 C: 8.7 <i>URTI, (%)</i> I: 4.4 C: 3.5 <i>Injection site reaction(%)</i> I: 10.0 C: 1.1 <i>Arthralgia, (%)</i> I: 2.5 C: 2.1 <i>Headache, (%)</i> I: 4.4 C: 2.9	
Griffiths et al. 2015, [1] Multicentre studies carried out at sites in USA, Canada, Mexico, Argentina, Chile, the UK,	Population Adult patients (≥18 years) with chronic plaque psoriasis (diagnosis ≥6 months), involving ≥10% body surface	Intervention 80 mg of ixekizumab every 2 weeks after a starting dose of 160 mg at week 0.	Comparison C1: 50 mg etanercept twice weekly, subcutaneous injection C2: Placebo	Analysis model ITT Safety population included all patients who received ≥1 dose of	Adverse events Pooled data for UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3 (except AEs for etanercept)	Risk of bias Acceptable Comment Study funded, designed and carried

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Germany, Poland, Austria, France, the Netherlands, Spain, Bulgaria, Czech Republic, Hungary, Romania, Russia, and Australia. Study name UNCOVER-2 and UNCOVER-3 RCT	area, sPGA ≥ 3 and PASI ≥ 12 . Candi- dates for photo- therapy and/or systemic therapy. Study period UNCOVER-2: May 2012 – De- cember 2013 UNCOVER-3: August 2012-Febru- ary 2014 Follow-up Induction period: 12 weeks, pla- cebo-controlled. Week 12-60 with- drawal period in UNCOVER-2, long- term extension pe- riod in UNCOVER-3	Subcutaneous in- jection. Injection with placebo to match active treat- ments UNCOVER-2 n: 351 <i>Drop-out rate (12 weeks), n (%)</i> n: 9/351 (2.6%) <i>Baseline character- istics</i> Female/Male, (%) n: 27.0%/63.0% Ethnicity (Cauca- sian), % n: 94.3% BMI, kg/m ² ±SD n: 30±7 UNCOVER-3 n: 385 <i>Drop-out rate (12 weeks), n (%)</i> n: 22/385 (5.7%) <i>Baseline character- istics</i> Female/Male, (%) n: 34.0%/66.0%	UNCOVER-2 C1: 358 C2: 168 <i>Drop-out rate (12 weeks), n (%)</i> C1: 25/358 (7.0%) C2: 10/168 (6.0%) <i>Baseline character- istics</i> Female/Male, (%) C1: 34.1%/65.9% C2: 28.6%/71.4% Ethnicity (Cauca- sian), % C1: 93.5% C2: 88.7% BMI (kg/m ²), mean±SD C1: 31±7, (n=2 miss- ing) C2: 31±7 UNCOVER-3 C1: 382 C2: 193 <i>Drop-out rate (12 weeks), n (%)</i> C1: 13/382 (3.4%) C2: 10/193 (5.2%)	test substance or placebo <i>Missing values</i> For categorical variables: NRI Results UNCOVER-2 Week 12 <i>PASI ≥ 75, n (%) - primary endpoint</i> I: 315/351 (89.7%) C1 149/358 (41.6%) C2: 4/168 (2.4%) <i>PASI ≥ 90, n (%)</i> I: 248/351 (70.7%) C1: 67/358 (18.7%) C2: 1/168 (0.6%) <i>PASI 100, n (%)</i> I: 142/351 (40.5%) C1: 19/358 (5.3%) C2: 1/168 (0.6%) DLQI change from baseline, mean±SE I: -10.4±0.3, 351 C1: -7.7±0.3, 358 C2: -2.0±0.4, 168 Results UNCOVER-3 Week 12	cept treated pa- tients) reported in [2] AE:s for etanercept treated patients Week 0-12 Any AE 54% Serious AE 2% Common AEs Nasopharyngitis 7 % URTI 5% Injection site reac- tion 11% Arthralgia 2% Headache 4%	out with the in- volvement of Eli Lilly

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
		Ethnicity (Caucasian), % n: 93.8% BMI (kg/m ²), mean±SD n: 30±7	Baseline characteristics Female/Male, (%) C1: 29.6%/70.4% C2: 29.0%/71.0% Ethnicity (Caucasian), % C1: 91.9% C2: 91.2% BMI (kg/m ²), mean±SD C1: 31±8 C2: 30±6	PASI ≥75, n (%) - primary endpoint I: 336/385 (87.3%) C1: 204/382 (53.4%) C2: 14/193 (7.3%) PASI ≥90, n (%) I: 262/385 (68.1%) C1: 98/382 (25.7%) C2: 6/193 (3.1%) PASI 100, n (%) I: 145/385 (37.7%) C1: 28/382 (7.3%) C2: 0/193 (0%) DLQI change from baseline, mean±SE I: -10.2±0.2, 385 C1: -8.0±0.2, 382 C2: -1.7±0.3, 193		

BSA - body-surface area; DLQI - dermatology life quality index; EQ-5D – EuroQoL 5-Dimension health status; IGA – investigator's global assessment; ITT – intention to treat; NRI – non-responder imputation; PASI – psoriasis area and severity index; pp – palmoplantar psoriasis; SD – standard deviation; SE – standard error; sPGA – static physician's global assessment; URTI – upper respiratory tract infection

Övergripande summering av effekt

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka: IL 17-hämmare (ixekizumab 80 mg varannan vecka), jämfört med TNF-hämmare (etanercept 100 mg per vecka)

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥75–100 efter 12 veckor	N=1 476 (2 RCT-studier, #1 A och B)	Behandling med ixekizumab har bättre effekt på psoriasis än behandling med TNF-alfahämmare (etanercept)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överförbarhet (-1)	3 effektmått från 2 studier visar bättre effekt för ixekizumab än för etanercept.
Livskvalitet: förändring på DLQI	N=1 476 (2 RCT-studier, #1 A och B)	Behandling med ixekizumab har bättre effekt på livskvalitet än behandling med TNF-alfahämmare (etanercept)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	1 effektmått från 2 studier visar bättre effekt för ixekizumab. Liten absolut skillnad mellan jämförelsegrupperna.

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka: IL-17-hämmare (ixekizumab 80 mg varannan vecka), jämfört med placebo

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥75–100 efter 12 veckor	N=1 961 (3 RCT-studier, #1 A och B, #2)	Behandling med ixekizumab har bättre effekt på psoriasis än placebo	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överförbarhet (-1)	3 effektmått med resultat från 3 studier visar bättre effekt för ixekizumab.
Livskvalitet: förändring på DLQI	N=1 097 (2 RCT-studier, #1 A och B)	Behandling med ixekizumab har bättre effekt på livskvalitet än behandling med placebo	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överförbarhet (-1)	1 effektmått från 2 studier visar bättre effekt för ixekizumab.

Summering av enskilda resultat

Summering av effekt och evidensstyrka, IL-17-hämmare (ixekizumab 80 mg varannan vecka), jämfört med TNF-hämmare (etanercept 100 mg per vecka)

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referenser #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥ 75 efter 12 veckor	N=1 476 (2 RCT-studier, #1 A och B)	47,7 % i etanerceptgruppen uppnår PASI ≥ 75 .	40,7 procenten heter fler i ixekizumabgruppen uppnådde PASI ≥ 75	RR: 1,85 (95 % KI: 1,71–2,01) <i>Metaanalys. Se figur 1</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag $\oplus\oplus\oplus\bigcirc$	Studiekvalitet och överförbarhet (-1)	Två företags-sponsrade studier från samma forskargrupp.
Psoriasis: PASI ≥ 90 efter 12 veckor	N=1 476 (2 RCT-studier, #1 A och B)	22,3 % i etanerceptgruppen uppnår PASI ≥ 90 .	47,0 procenten heter fler i ixekizumabgruppen uppnådde PASI ≥ 90	RR: 3,10 (95 % KI: 2,69–3,58) <i>Metaanalys. Se figur 2</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag $\oplus\oplus\oplus\bigcirc$	Studiekvalitet och överförbarhet (-1)	Två företags-sponsrade studier från samma forskargrupp.
Psoriasis: PASI 100 efter 12 veckor	N=1 476 (2 RCT-studier, #1 A och B)	6,4 % i etanerceptgruppen uppnådde PASI 100.	32,6 procenten heter fler i ixekizumabgruppen uppnådde PASI 100	RR: 6,13 (95 % KI: 4,59–8,21) <i>Metaanalys. Se figur 3</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag $\oplus\oplus\oplus\bigcirc$	Studiekvalitet och överförbarhet (-1)	Två företags-sponsrade studier från samma forskargrupp.
Livskvalitet: förändring på DLQI efter 12 veckor	N=1 476 (2 RCT-studier, #1 A och B)	Den genomsnittliga förändringen på DLQI i etanerceptgruppen var: -7,85 (SD 0,25)	Skillnaden jämförelsegrupperna var: -2,35 (95% KI -2,37 till -2,32) till fördel för ixekizumab	Standardiserad medelvärdesskillnad (SMD): -9,84 (95 % KI -10,22 till -9,47) till fördel för ixekizumab <i>Metaanalys. Se figur 4</i>	Begränsat vetenskapligt underlag $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	Två företags-sponsrade studier från samma forskargrupp. Liten skillnad mellan grupperna.

Summering av effekt och evidensstyrka, IL-17-hämmare (ixekizumab 80 mg varannan vecka), jämfört med placebo

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referenser #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥75 efter 12 veckor	N=1 961 (3 RCT-studier, #1 A och B och #2)	4,4 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥75.	84,3 procenten heter fler i ixekizumabgruppen uppnådde PASI ≥75	RR: 19,79 (95 % KI: 14,30–27,40) <i>Metaanalys. Se figur 5</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överförbarhet (-1)	Samtliga studier företagssponsrade. 2 av 3 studier från samma forskargrupp.
Psoriasis: PASI ≥90 efter 12 veckor	N=1 961 (3 RCT-studier, #1 A och B, och #2)	1,1 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥90.	68,8 procenten heter fler i ixekizumabgruppen uppnådde PASI ≥90	RR: 56,55 (95 % KI: 30,15–106,05) <i>Metaanalys. Se figur 6</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överförbarhet (-1)	Samtliga studier företagssponsrade. 2 av 3 studier från samma forskargrupp.
Psoriasis: PASI 100 efter 12 veckor	N=1 961 (3 RCT-studier, #1 A och B och #2))	0,1 % i placebo-gruppen uppnådde PASI 100.	37,5 procenten heter fler i ixekizumabgruppen uppnådde PASI 100.	RR: 135,92 (95 % KI: 35,35–522,57) <i>Metaanalys. Se figur 7</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överförbarhet (-1)	Samtliga studier företagssponsrade. 2 av 3 studier från samma forskargrupp.
Livskvalitet: förändring på DLQI efter 12 veckor	N=1 097 (2 RCT-studier, #1 A och B)	Den genomsnittliga förändringen på DLQI i placebogruppen var: -1,85 (SD 0,35)	Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var var: -8,47 (95 % KI -8,51 till -8,43) till fördel för ixekizumab	Standardiserad medelvärdeskillnad (SMD): -28,79 (95 % KI: -30,02 till -27,55) <i>Metaanalys. Se figur 8</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet och överförbarhet (-1)	Samtliga studier företagssponsrade. 2 av 3 studier från samma forskargrupp.

Litteratursökning

Cochrane

Title: Psoriasis, 1606, ytterligare sökning 1610, 1804

Search terms	
Population: Psoriasis	
1.	[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]
2.	(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3.	1 OR 2
Intervention: Topical therapies –original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches	
4.	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or (topical or antisporiat* or emollient* or moisturizer*):kw or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*)):ti,ab,kw
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	
5.	[mh ^"coal tar"] or [mh anthralin] or [mh budesonide] or [mh calcitriol] or [mh tacrolimus] or [mh pimecrolimus] or [mh "adrenal cortex hormones"] or [mh hydrocortisone] or [mh fludrocortisone] or [mh beclomethasone] or [mh betamethasone] or [mh desoximetasone] or [mh diflucortolone] or [mh "fluocinolone acetonide"] or [mh fluocinonide] or [mh fluocortolone] or [mh diflucortolone] or [mh flurandrenolone] or [mh halcinonide] or [mh triamcinolone] or [mh "triamcinolone acetonide"]
6.	"coal tar" or "carbo dome" or alphosyl or clinitar or exorex or gelcosal or gelcotar or pragmatar or psorigel or balneum or polytar or polytar or psoriderm or tarcortin or co-cois or († next gel) or capasal or ceanel or clinitar or ionil or meted or pentrax or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or emollient* or budesonide or (vitamin next analog*) or (vitamin next derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or dovonex or dovobet or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or (topical next retinoid*) or (topical next macrolactam*) or (topical next immunosuppressant*) or "adrenal cortex hormones" or corticosteroid* or (cortico next steroid*) or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or corrfair or cortril or fludrocortisone or cobadex or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or "hydrocortisone butyrate" or locoid or "alclometasone dipropionate" or modrasone or beclomethasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or bettamousse or "clobetasol propionate" or dermovate or "clobetasone butyrate" or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or stiedex or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or "fluticasone propionate" or cutivate or halcinonide or halciderm or "mometasone furoate" or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or "tri-adcortyl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7.	4 OR 5 OR 6
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017	
8.	[mh phototherapy] or [mh photochemotherapy] or [mh "ultraviolet rays"] or [mh "ultraviolet therapy"] or [mh "puva therapy"] or [mh "laser therapy"] or [mh "lasers, excimer"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreenor]
9.	(phototherap* or photochemotherap* or ultraviolet* or (ultra next violet*) or actinotherapies or UV or UVB or UVA or PUVA* or "narrow band" or psoralen* or laser or lasers or heliotherap* or sunbed* or (sun next bed*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
10.	8 OR 9
Intervention: Synthetic systemic therapies	
11.	[mh methotrexate] or [mh cyclosporine] or [mh acitretin]
12.	methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
13.	11 OR 12

Intervention: Biological systemic therapies

14.	[mh "biological therapy"] or [mh "biological products"] or [mh "tumor necrosis factor-alpha"] or [mh fumarates] or [mh "dimethyl fumarate"] or [mh "phosphodiesterase 4 inhibitors"] or [mh "antibodies, monoclonal"] or [mh infliximab] or [mh "anti-inflammatory agents, non-steroidal"] or [mh etanercept] or [mh ustekinumab] or [mh adalimumab]
15.	("biological therapy" or "biological therapies" or biotherap* or biologics or fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or "phosphodiesterase type 4 inhibitors" or "PDE 4 inhibitors" or apremilast or "monoclonal antibodies" or infliximab or "MAb cA2" or "monoclonal antibody cA2" or remicade or "non-steroidal anti-inflammatory agents" or etanercept or enbrel* or "CNTO-1275" OR "CNTO 1275" or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or "D2E7 antibody" or humira or secukinumab or cosentyx or "AIN 457" or "AIN-457" or "interleukin-12" or "interleukin-17" or "interleukin-23" or "il-12" or "il-17" or "il-23" or "tumor necrosis factor-alpha" or tnfalpa or "tnf-alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
16.	14 OR 15
Combined sets	
17.	3 AND 7 =1424 – not updated, not included in the final SBU searches
18.	3 AND 10 = 784 - not updated, not included in the final SBU searches
19.	3 AND 13 =798
20.	3 AND 16 = 1960

Embase

Title: Psoriasis, 1606, ytterligare sökning 1610, 1804

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	77,840
2.	(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	64,412
3.	1 OR 2	81,869
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	'emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de	215,537
5.	(topical or antisporea* OR emollient* OR moisturizer*):ti OR ((dermatologic NEXT/1 agent*) OR keratolytic OR salicylic acid* OR urea):ab,ti	235,670
6.	4 OR 5	417,632
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
7.	'coal tar'/exp OR 'dithranol'/exp OR 'tazarotene'/exp OR 'vitamin d derivative'/exp OR 'calcipotriol'/exp OR 'calcitriol'/exp OR 'tacalcitol'/exp OR 'budesonide'/exp OR 'pimecrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'clobetasol'/exp OR 'betamethasone'/exp OR 'beclometasone'/exp OR 'dithranol plus salicylic acid'/exp OR 'bergapten'/exp OR 'psoradexan'/exp OR 'psorin'/exp OR 'hydrocortisone butyrate'/exp OR 'hydrocortisone plus urea'/exp OR 'alclometasone dipropionate'/exp OR 'betamethasone valerate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'clobetasone butyrate'/exp OR 'desoximetasone'/exp OR 'difluocortolone'/exp OR 'fluocinonide'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'fluocinolone'/exp OR 'halcinonide'/exp OR 'mometasone furoate'/exp OR 'fluocortolone'/exp OR 'fluocinolone acetate'/exp OR 'fludroxycortide'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone acetate'/exp	888,988
8.	('coal tar' OR 'carbo dome' OR alphosyl OR clinitar OR exorex OR cocois OR 't gel' OR capasal OR ceanel OR ionil OR meted OR pentrax OR gelcosal OR gelcotar OR pragmatar OR psoriderm OR psorigel OR balneum OR polytar OR tarcortin OR dithranol OR dithrocream OR anthralin OR micanol OR psorin OR 'vitamin d analogue' OR 'vitamin d derivative' OR betesil OR clarelux OR etrivex OR xamiol or pinetarsol OR sebco OR emollient* OR calcipotriol OR calcipotriene OR dovonex OR dovobet OR daivobet or daivonex OR tacalcitol OR curatoderm OR tazarotene OR zorac OR silkis OR paricalcitol OR maxacalcitol OR budesonide OR tacrolimus OR protopic OR pimecrolimus OR elidel OR (topical NEXT/1 retinoid*) OR (topical NEXT/1 macrolactam*) OR (topical NEXT/1 immunosuppressant*) OR corticosteroid* OR corticoid* OR (cortico NEXT/1 steroid*) OR hydrocortison* OR cobadex OR dioderm OR efcortelan OR hydrocortisyl OR mildison OR alphaderm OR calmurid OR locoid or modrasone or (beclomethasone NEXT/1 dipropionate) OR 'alclometasone dipropionate' OR propaderm OR betamethasone OR 'betamethasone esters' OR betacap OR betnovate OR diprosone OR diprosalic OR bettamousse OR 'clobetasol propionate' OR dermovate OR clobetasol OR	183,173

	'clobetasone butyrate' OR eumovate OR trimovate OR desoxymethasone OR desoxymetasone OR desoximethasone OR desoximetasone OR stiedex OR 'diflucortolone valerate' OR nerisone OR 'fluocinolone acetonide' OR synalar OR flucocinonide or metosyn OR ultralanum or flurandrenolone or fludroxycortid* or haelan or 'fluticasone propionate' or cutivate or halcinonide or halciderm OR 'mometasone furoate' or elocon or ad cortyl or aureocort or nystadermal OR triadcortyl OR 'tri ad cortyl':ab,ti	
9.	7 OR 8	913,908
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
10.	'phototherapy'/exp OR 'PUVA'/exp OR 'psoralen'/exp OR 'ultraviolet radiation'/exp OR 'excimer laser'/exp OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreen'/exp	215,537
11.	((radiation NEXT/1 therap*) OR phototherap* OR heliotherap* OR (light NEXT/1 therap*) OR photochemotherap* OR ultraviolet* OR (ultr NEXT/1 violet*) OR actinotherapies OR UV OR UVB OR UVA OR PUVA*OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*) OR (narrow-band NEXT/1 imag*) OR psoralen* OR laser OR lasers OR heliotherap* OR tanning OR sunbath* OR (sun NEXT/1 bath*) OR sunbed* OR (sun NEXT/1 bed*) OR (sun NEXT/1 screen*)):ab,ti	235,670
12.	10 OR 11	417,632
Intervention: Synthetic systemic therapies		
13.	'methotrexate'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'etretin'/exp	278,969
14.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or 'antipsoriasis agent' or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin):ab,ti	122,632
15.	13 OR 14	291,169
Intervention: Biological systemic therapies		
16.	('biological therapy'/exp AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'clinical trial'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug dose'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'pharmacology'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk)) OR 'biological product'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_cb,dd_do,dd_dt OR ((biological NEXT/1 therap*) OR biotherap* OR biologics):ti	785,038
Intervention: Biological systemic therapies		
17.	'fumaric acid derivative'/exp OR 'phosphodiesterase iv inhibitor'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'etanercept'/exp	1,109,503
18.	((FAE OR DMF OR MMF OR 'interleukin-12' OR 'interleukin-17' OR 'interleukin-23' OR 'il-12' OR '-17' OR 'il-23' OR 'tumor necrosis factor-alpha' OR tnfa OR 'tnf-alpha') NEAR/15 (psori* OR pustulo*)):ti OR (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* OR 'phosphodiesterase type 4 inhibitors' or 'PDE 4 inhibitors' OR apremilast OR secukinumab OR 'monoclonal antibodies' or infliximab OR 'MAb cA2' OR 'monoclonal antibody cA2' OR remicade OR 'non-steroidal anti-inflammatory agents' or etanercept or enbrel* or 'CNTO-1275' OR 'CNTO 1275' or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or 'D2E7 antibody' or humira or secukinumab or cosentyx or 'AIN 457' or 'AIN-457'):ab,ti	157,473
19.	16 OR 17 OR 18	1,812,293
Combined sets		
20.	3 AND 6 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	7079
21.	3 AND 9 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	16,417
22.	3 AND 12 - original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches	10,303
23.	3 AND 15	15,575
24.	3 AND 19	28,109
Study types:		
25.	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) ¹	1,602,588
Limits:		
26.	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
27.	((('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	

¹ Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

Studies		
28.	(20 AND 25 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	802
29.	(21 AND 26 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	1510
30.	(22 AND 25 AND 26) NOT 27 - not updated, not included in the final SBU searches	1021
31.	(23 AND 25 AND 26) NOT 27	2273
32.	(24 AND 25 AND 26) NOT 27	5012
33.	31 OR 32	5230

Medline

Title: Psoriasis, 1610, 1804

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	35469
2.	(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	45081
3.	1 OR 2	47960
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	exp Dermatologic Agents/or antipruritics/ or astringents/ or emollients/ or keratolytic agents/ or exp Hydroxy Acids/ or Urea/or Salicylic Acid/	1010814
5.	(topical or antispori* or emollient* or moisturizer*).ti,kw or (dermatologic agent* or keratolytic or salicylic acid* or urea).ti,ab,kw.	108548
6.	4 OR 5	1059213
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU HTA report		
7.	exp Steroids/	792803
8.	steroid*.ti,kw.	71472
9.	7 OR 8	815300
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
10.	coal tar/ or anthralin/ or budesonide/or calcitriol/ or tacrolimus/ or pimecrolimus/ or exp adrenal cortex hormones/ or exp hydrocortisone/ or fludrocortisone/ or beclomethasone/ or betamethasone/ or betamethasone valerate/ or desoximetasone/ or diflucortolone/ or exp fluocinolone acetonide/ or fluocinonide/ or fluocortolone/ or diflucortolone/ or flurandrenolone/ or halcinonide/ or triamcinolone/ or triamcinolone acetonide/ or clobetasol/or Vitamin D/	396736
11.	(coal tar or carbo dome or alphosyl or clinitar or exorex or psorigel or balneum or polytar or tarcortin or cocois or († adj gel) or clinitar or ionil or meted or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or budesonide or vitamin d or (vitamin adj2 analog*) or (vitamin adj2 derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or daivobet or daivonex or mometasone or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or paricalcitol or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or topical retinoid* or topical macrolactam* or topical immunosuppressant* or adrenal cortex hormones or corticoid* or corticosteroid* or cortico steroid* or hydrocortison*or cortisol or epicortisol or cortril or fludrocortisone or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or al-phaderm or calmurid or locoid or alclometasone dipropionate or modrasone or be-clomet\$asone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or di-prosone or diprosalic or clobetasol* or clobetasone butyrate or dermovate or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or fluticasone propionate or cutivate or halcinonide or hal-ciderm or mometasone furoate or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or tri-adcortyl or cignolin or liquor carbonis detergens).ti,ab,kw.	179657
12.	9 OR 10 OR 11	491757
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
13.	exp phototherapy/ or color therapy/ or heliotherapy/ or intense pulsed light therapy/ or Laser Therapy/ or exp low-level light therapy/ or photochemotherapy/ or hemato-	97412

	porphyrin photoradiation/ or ultraviolet therapy/ or exp puva therapy/ or photophoresis/ or Lasers, Excimer/ or optical imaging/ or exp narrow band imaging/ or tomography, optical/ or transillumination/ or photosensitizing agents/ or sunscreens agents/	
14.	radiation therap*.ti,kw or (phototherap*or heliotherap* or light therap* or photochemotherap* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheres* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	466487
15.	13 OR 14	506396
Intervention: Synthetic systemic therapies		
16.	methotrexate/ or exp cyclosporine/ or acitretin/	63549
17.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin).ti,ab,kw.	86227
18.	16 OR 17	103419
Intervention: Biological systemic therapies		
19.	exp Biological Therapy/ or exp Biological Products/	1029944
20.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw	4476
21.	19 OR 20	1032412
Intervention: Biological systemic therapies		
22.	exp Biological Therapy/ae, mt or exp Biological Products/pd, tu, th or Tumor Necrosis Factor-alpha/ or fumarates/ or dimethyl fumarate/ or phosphodiesterase inhibitors/ or phosphodiesterase 4 inhibitors/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/ or Ustekinumab/ or Adalimumab/ or infliximab/ or Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or Etanercept/ or exp interleukin-12/ or interleukin-17/ or exp interleukin-23/	719639
23.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw or (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or phosphodiesterase type 4 inhibitors or PDE 4 inhibitor* or apremilast or secukinumab or monoclonal antibodies or infliximab or MAb cA2 or monoclonal antibody cA2 or remicade or non-steroidal anti-Inflammatory agent* or etanercept or enbrel* or CNTO-1275 OR CNTO 1275 or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or D2E7 antibody or humira or secukinumab or cosentyx or AIN 457 or AIN-457 or interleukin-12 or interleukin-17 or interleukin-23 or il-12 or il-17 or il-23 or tumor necrosis factor-alpha or tnfa or tnfa or tnfa).ti,ab,kw.	316630
24.	22 OR 23	860370
Combined sets		
25.	3 AND 6 not updated not included in the final SBU searches	9157
26.	3 AND 9 not updated not included in the final SBU searches	3294
27.	3 AND 12 not updated not included in the final SBU searches	5472
28.	3 AND 15 not updated not included in the final SBU searches	4857
29.	3 AND 18	4656
30.	3 AND 21	2476
31.	3 AND 24	9937
Study types		
32.	(exp clinical trial/ or controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp Controlled Clinical Trials as Topic) or randomi#ed.ti,ab,kw. or placebo.ab,kw. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial*.ti,ab,kw. or groups.ab	4534380
Limits:		
33.	danish or english or norwegian or swedish	
34.	(Animals/ not (Humans/ and Animals/) or (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or canine or canines or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,kw.)	5599093
Studies:		
35.	(25 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	1700
36.	(26 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	784
37.	(27 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	3137
38.	(28 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	2190
39.	(29 AND 32 AND 33) NOT 34	3316
40.	(30 AND 32 AND 33) NOT 34	1248
41.	(31 AND 32 AND 33) NOT 34	5706

Referenser

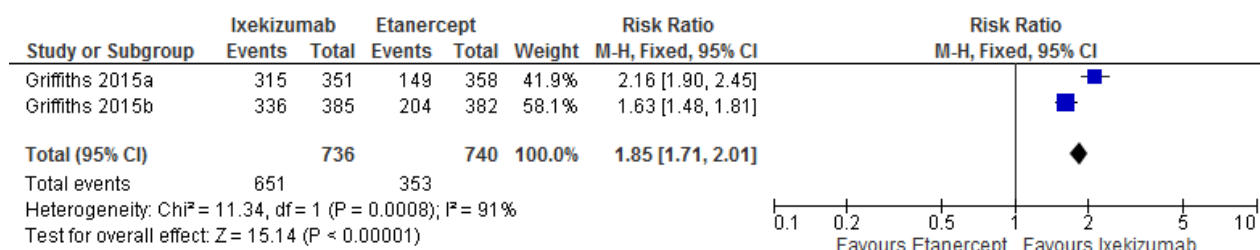
1. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015;386:541-51.
2. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2016;375:345-56.

Bilaga: sammanvägda resultat

Metaanalyser och forest-plots för sammanvägda resultat presenterade i tabell 5

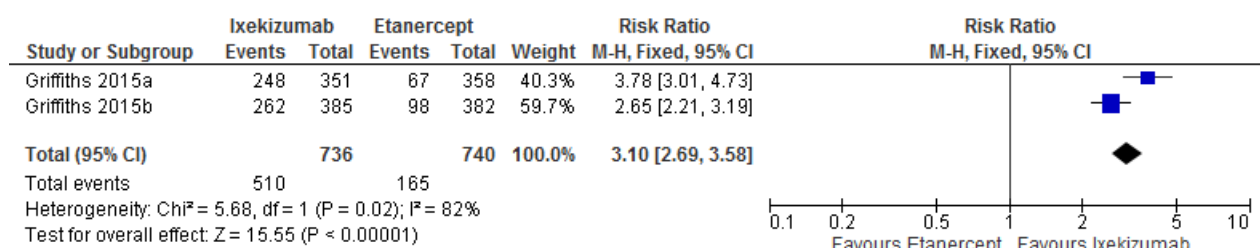
Figur 1. Andel som uppnådde PASI ≥ 75 efter 12 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #1A och B



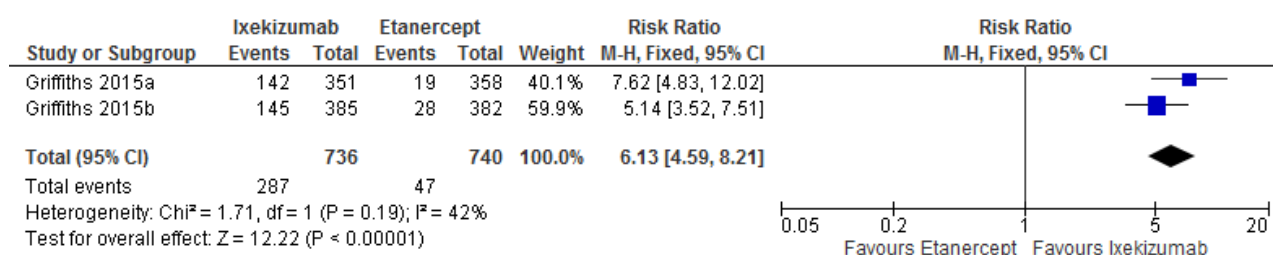
Figur 2. Andel som uppnådde PASI ≥ 90 efter 12 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #1A och B



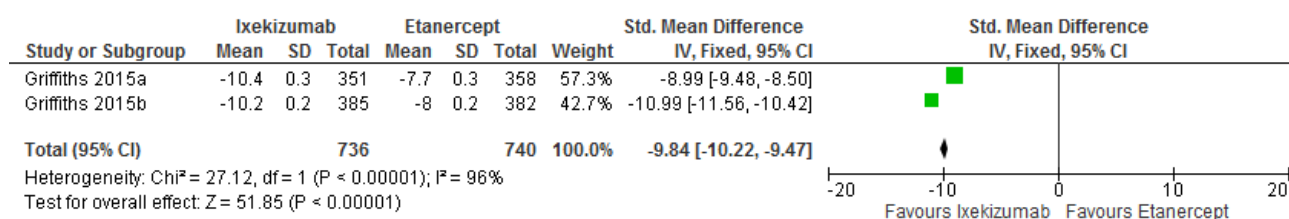
Figur 3. Andel patienter som når PASI 100 efter 12 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #1A och B



Figur 4. Genomsnittlig förändring på DLQI efter 12 veckor

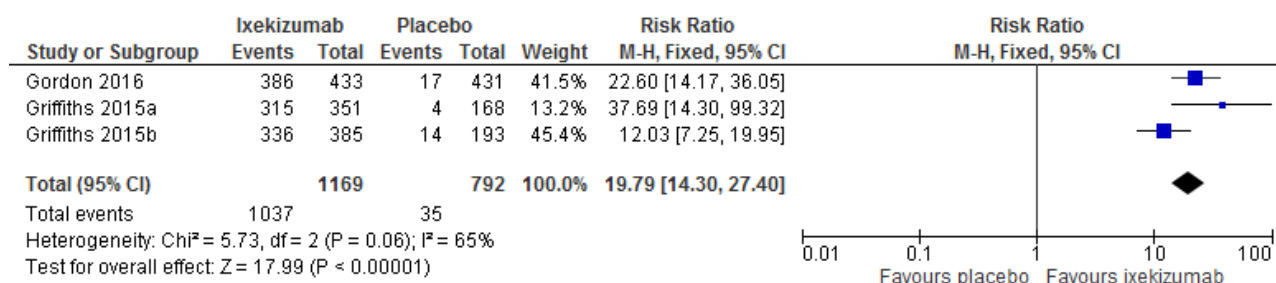
Sammanvägda resultat från studierna #1A och B



Metaanalyser och forest-plots för sammanvägda resultat presenterade i tabell 6

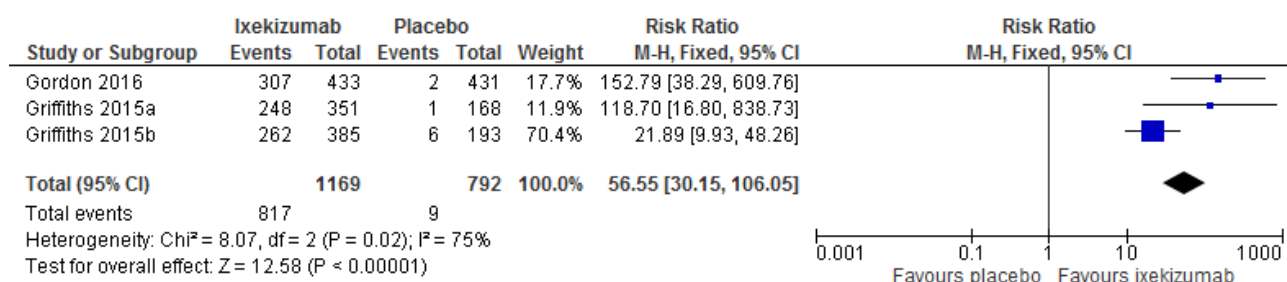
Figur 5. Andel som uppnådde PASI ≥75 efter 12 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #1A och B och #3



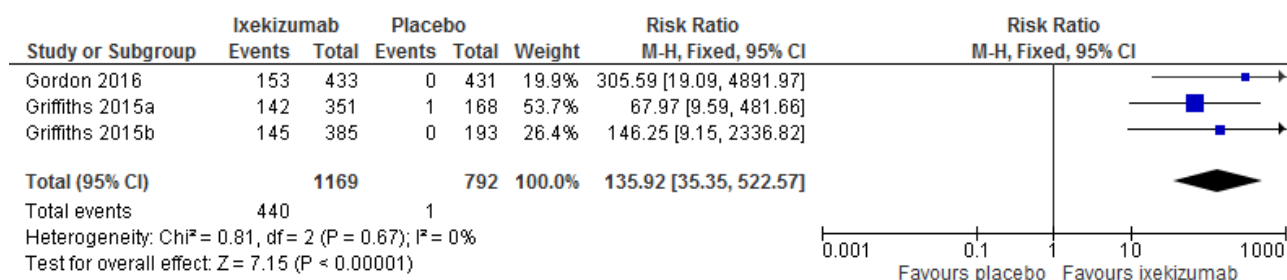
Figur 6. Andel som uppnådde PASI ≥90 efter 12 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #1A och B och #3



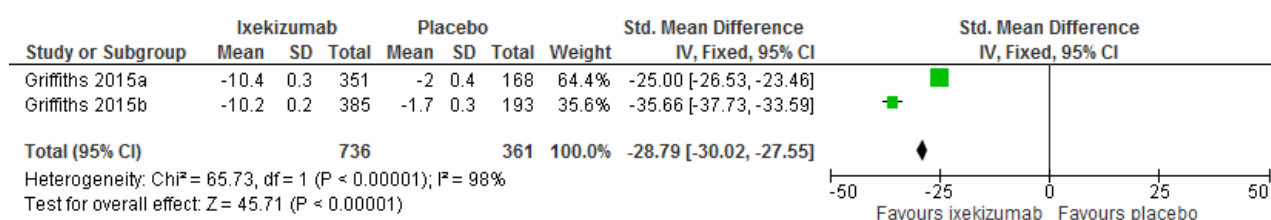
Figur 7. Andelen som uppnådde PASI 100 efter 12 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #1A och B och #3



Figur 8. Genomsnittlig förändring på DLQI efter 12 veckor

Sammanvägda resultat från studierna #1A och B



Rad: 15c

Tillstånd: Psoriasis, svår

Åtgärd: IL-17-hämmare sekukinumab

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda sekukinumab till personer med svår psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt, och större effekt på sjukdomsaktivitet än etanercept. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är dock hög jämfört med TNF-hämmare och annan systemisk behandling. Åtgärden är ett alternativ för personer som inte svarat på TNF-hämmare, eller om TNF-hämmare eller annan konventionell behandling inte är aktuellt.

Kommentar: Det saknas kunskap om långtidseffekter.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av huden som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Svår psoriasis definieras oftast som psoriasis med PASI ≥ 10 , DLQI ≥ 10 .

Åtgärden avser systemisk behandling med IL-17-hämmaren sekukinumab. Sekukinumab ges som subkutan injektion, som förfylld injektionspenna eller som spruta, och patienten kan efter instruktion hantera och administrera läkemedlet själv hemma.

Frågeställningen avser om systemisk behandling med IL-17-hämmaren sekukinumab är en effektiv behandling vid svår psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår psoriasis vulgaris har systemisk behandling med sekukinumab (300 mg per vecka i fyra veckor och därefter 300 mg var fjärde vecka) jämfört med TNF-alfahämmare (etanercept 100 mg per vecka)

- större effekt på psoriasis mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 75 –100 efter 12 veckor (begränsat vetenskapligt underlag)
 - större effekt (33,1 procentenheter fler, RR 1,75 och 95 % KI, 1,53 till 2,01) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 75 (begränsat vetenskapligt underlag)
 - större effekt (33,5 procentenheter fler, RR 2,61 och 95 % KI, 2,06 till 3,31) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 90 (begränsat vetenskapligt underlag)
 - större effekt (19,8 procentenheter fler, RR 5,57 och 95 % KI, 3,22 till 9,63) mätt som andelen patienter som uppnått PASI 100 (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av systemisk behandling med sekukinumab jämfört med TNF-alfahämmaren etanercept på livskvalitet vid svår psoriasis vulgaris.

Vid svår psoriasis vulgaris har systemisk behandling med sekukinumab (300 mg per vecka i fyra veckor och därefter 300 mg var fjärde vecka) jämfört med placebo

- större effekt på psoriasis mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 75 –100 efter 12 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
 - större effekt (79,5 procentenheter fler, RR 18,61 och 95 % KI, 13,05 till 26,54) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 75 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
 - större effekt (55,5 procentenheter fler, RR 43,51 och 95 % KI, 22,66 till 83,55) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 90 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
 - större effekt (27,2 procentenheter fler, RR 54,68 och 95 % KI, 19,10 till 156,54) mätt som andelen patienter som uppnått PASI 100 (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av systemisk behandling med sekukinumab jämfört med placebo på livskvalitet vid svår psoriasis.

Resultaten visar att sekukinumab har mycket stor effekt på svår psoriasis, och att en hög andel patienter uppnår en kliniskt relevant förbättring och till och med remission efter 12 veckor. Däremot saknas tillräckligt underlag för att dra säkra slutsatser om effekten på livskvalitet.

Jämförelsen mellan behandling med sekukinumab och behandling med TNF-alfahämmaren etanercept visar att sekukinumab har större effekt och att en betydande andel fler sekukinumabbehandlade patienter uppnår kliniskt relevant förbättring efter 12 veckor. Det saknas tillräckligt underlag för att dra slutsatser om livskvalitet.

I uppdraget för undersökningen ingick att även jämföra effekterna av sekukinumab med behandlingsalternativet metotrexat. För den jämförelsen saknades randomiserade kontrollerade studier av tillräckligt god kvalitet.

Den grupp av biologiska läkemedel som sekukinumab ingår i, IL-17-hämmare, är förhållandevis ny. Det finns ännu inte så mycket kunskap om eventuella biverkningar och risker på sikt med behandlingen.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De nedan beskrivna biverkningarna är begränsade till en uppföljningsperiod som täcker 12 veckors behandling. Andelen patienter som rapporterat någon form av behandlingsrelaterad händelse i samband med studiedeltagandet varierar mellan 47,0 och 57,6 procent. Patienter som behandlats med placebo ligger något lägre (47,0–49,8 procent) än interventionsgrupperna (50,8–55,5 procent). Högst frekvens rapporteras från gruppen som behandlats med etanercept (57,6 procent).

Allvarliga behandlingsrelaterade händelser rapporteras hos 0,9–5,1 procent av studiedeltagarna. Förekomsten i placebogruppen varierar mellan 1,6 och 1,8 procent. I interventionsgrupperna varierar förekomsten mellan 1,2 och 5,1 procent, där den högsta frekvensen (5,1 procent) finns i studien med störst andel personer med en ljus hudtyp ("caucasian") [1]. Lägst frekvens rapporteras från gruppen som behandlats med etanercept (0,9 procent).

De inkluderade studierna rapporterar även specifika behandlingsrelaterade händelser. De flesta händelser förekommer i alla behandlingsgrupper i ungefär samma omfattning. Allmänna infektioner förekommer hos 26,7–29,4 procent av patienterna i interventionsgruppen, hos 16,2–19,3 procent i placebogruppen och hos 11,1 procent i etanerceptgruppen. Därutöver är de vanligaste biverkningarna nasofaryngit, huvudvärk, ryggsmärta, illamående och diarré. Jämfört med etanercept är förekomsten av ryggsmärta, illamående och diarré något högre i sekukinumabgrupperna, men förekomsten av nasofaryngit och huvudvärk något lägre.

Behandlingsrelaterade händelser som leder till att patienten lämnar studien förekommer hos 1,2–1,7 procent av deltagarna i interventionsgruppen, 0,9–1,7 procent i placebogruppen och 1,9 procent i etanerceptgruppen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen av IL-17-hämmaren sekukinumab jämfört med TNF-alfahämmare (etanercept) ingår en randomiserad kontrollerad multicenterstudie, Fixture [2]. Studien är sampublicerad med en annan studie, men redovisas separat som 2B i tabelleringen av inkluderade studier nedan. Det är en global multicenterstudie med en etniskt blandad population. Andelen personer med en ljus hudtyp ("caucasian") är 68,5 procent. Studien inkluderade patienter över 18 år, med kronisk plackpsoriasis (≥ 6 månader) som tidigare inte hade behandlats med etanercept och som hade body surface area (BSA) ≥ 10 , PASI ≥ 12 samt modifierad investigator's global assessment (IGA) ≥ 3 . Alla slutsatser för jämförelsen IL-17-hämmare (sekukinumab) mot TNF-hämmare (etanercept) baseras på totalt 653 personer [2B].

Interventionsgruppen behandlades med subkutana injektioner med IL-17-hämmaren sekukinumab, i doser om 300 mg. Injektioner gavs varje vecka i

fyra veckor och därefter var fjärde vecka. Kontrollgruppen fick subkutana injektioner med 50 mg etanercept två gånger i veckan under 12 veckor och därefter veckovis [2B].

I granskningen av IL-17-hämmaren sekukinumab jämfört med placebo ingår fyra randomiserade kontrollerade multicenterstudier, Feature [1], Juncture [3], Erasure och Fixture, varav de två sistnämnda presenteras i samma publikation [2]. Två studier, en som genomförts i Nordamerika och Europa och en som genomförts på flera studieställen över världen [3], har studiepopulationer där cirka 90 procent är personer med en ljus hudtyp ("caucasian"). [1]. Resterande studier har genomförts på flera olika center i flera världsdelar och har en mer blandad studiepopulation, med cirka 70 procent personer med en ljus hudtyp [2].

Gemensamma inklusionskriterier för samtliga studier är kronisk plackpsoriasis (sjukdomen ska vara stabil sedan minst 6 månader), samt BSA ≥ 10 , PASI ≥ 12 och ≥ 3 procent på en modifierad IGA-skala. Alla studierna har en nedre åldersgräns på 18 år. Slutsatser för jämförelsen mellan IL-17-hämmare (sekukinumab) och placebo för PASI ≥ 75 –100 efter 12 veckor baseras på fyra randomiserade kontrollerade studier med totalt 1 385 personer [1, 2, 3]. Slutsatser för jämförelsen mellan IL-17-hämmare (sekukinumab) och placebo för livskvalitet (förändring på DLQI) efter 12 veckor baseras på två randomiserade kontrollerade studier med totalt 1 146 personer [2]. Interventionsgruppen behandlades med subkutana injektioner med IL-17-hämmaren sekukinumab, i doser om 300 mg. Injektioner gavs varje vecka i fyra veckor och därefter var fjärde vecka. Kontrollgruppen fick placebo som matchade den aktiva behandlingen [1, 2,3].

Saknas någon information i studierna?

Ja. Jämfört med frågeställningarna saknas information om effekter av behandling med sekukinumab jämfört med metotrexat.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen bedömer att IL-17-hämmarna, i detta fall sekukinumab, har mycket hög kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med TNF-hämmare och jämfört med annan systembehandling för personer med svår psoriasis. Underlaget utgörs av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets, TLV:s bedömningar i beslut om läkemedlen samt beslut om TNF-alfahämmare.

För personer där annan systembehandling är otillräcklig och där behandling med TNF-hämmare har prövats eller där dessa är olämpliga bedömer Socialstyrelsen att interleukinhämmare kan vara kostnadseffektiva eftersom tillståndet svår psoriasis har stor till mycket stor svårighetsgrad och behandlingsalternativen är otillräckliga. Det finns flera TNF-alfahämmare med en total behandlingsskostnad per år som är väsentligt lägre än den årliga behandlingsskostnaden för behandling med interleukinhämmare.

Fem interleukinhämmare ingår i underlaget och skillnader i årsbehandlingsskostnader mellan dessa har stor betydelse eftersom hittills tillgängliga data över skillnader i behandlingseffekt mellan olika interleukinhämmare är osäkra enligt TLV:s bedömning.

Referenser

1. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *British Journal of Dermatology* 2015;172:484-93.
2. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *New England Journal of Medicine* 2014;371:326-38.
3. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 2015;29(6):1082-90.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur.

Resultat från litteratursökning som genomfördes i oktober 2016 och april 2016.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	17 764
Abstracts som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1 817
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	4 studier rapporterade i 3 publikationer

Tabellering av inkluderade studier

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Langley et al 2014 [2] (2A) Study name: ERASURE Multicentre study carried out at 88 sites worldwide	Population Patients ≥18 years of age with plaque psoriasis diagnosis (≥6 months). PASI score ≥12, modi- fied IGA score of ≥3, BSA ≥10% Study period June 2011–April 2013 Follow-up 12-weeks induc- tion period, 40 weeks mainte- nance period, and 8 week fol- low-up period	Intervention 300 mg secukinumab Subcutaneous injec- tions at baseline, week 1, 2, 3, 4 then every 4 weeks until week 48. Placebo injections to match active treat- ments as required n=245 Drop-out rate (week 12), n (%) 7/245 (2.9%) Baseline characteris- tics Male: 69.0%	Comparison Placebo Subcutaneous injec- tions at base- line, week 1, 2, 3, 4 then every 4 weeks until week 48. Pla- cebo injections to match active treat- ments as required n=248 Drop-out rate (week 12), n (%) 16/248 (6.5%) Baseline character- istics Male: 69.4%	Analysis method ITT for efficacy outcomes Per protocol: PASI score Missing data NRI Safety endpoints were evaluated for all patients who received ≥1 treatment dose Results – week 12 PASI ≥75, n (%) – primary endpoint I: 200/245 (81.6%)	Adverse events Induction period – week 0–12 Any AE, n (%) I: 135/245 (55.1%) C: 116/247 (47.0%) Death, n (%) I, C: 0 Serious AE, n (%) I: 6/245 (2.4%) C: 4/247 (1.6%) Discontinuation due to AE, n (%) I: 3/245 (1.2%) C: 4/247 (1.6%)	Risk of Bias Acceptable Comment Novartis Pharma- ceuticals funded, designed and were involved in carrying out the study and writing the manu- script. Co-primary end points were ana- lysed with stratifica- tion by geographic region and body weight

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
		Ethnicity (Caucasian): 69.8% BMI kg/m ² ±SD: 30.3±7.2	Ethnicity (Caucasian): 71.0% BMI kg/m ² ±SD: 30.3±7.8	C: 11/246 (4.5%) I vs C: p<0.001 PASI ≥90, n (%)† I: 145/245 (59.2%) C: 3/246 (1.2%) I vs C: p<0.001 PASI 100, n (%) I: 70/245 (28.6%) C: 2/246 (0.8%) I vs C: p<0.001 DLQI change (week 0 vs 12) I: -11.4 C: -1.1	<i>Infection or infestation, n (%)</i> I: 72/245 (29.4%) C: 40/247 (16.2%) <i>Common adverse events (affected more than 2%)</i> <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I: 22/245 (9.0%) C: 19/247 (7.7%) <i>Headache, n (%)</i> I: 12/245 (4.9%) C: 7/247 (2.8%) <i>Pruritus, n (%)</i> I: 9/245 (3.7%) C: 5/247 (2.0%) <i>URTI, n (%)</i> I: 9/245 (3.7%) C: 0/247 (0%) <i>Fatigue, n (%)</i> I: 2/245 (0.8%) C: 2/247 (0.8%) <i>Influenza-like illness, n (%)</i> I: 5/245 (2.0%) C: 3/247 (1.2%) <i>Hypertension, n (%)</i> I: 0/245 (0%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
					C: 3/247 (1.2%) Oropharyngeal pain, n (%) I: 4/245 (1.6%) C: 3/247 (1.2%)	
Langley et al 2014 [2] (2B) Study name: FIXTURE Multicentre study carried out at 231 sites worldwide.	Population Patients ≥18 years of age with plaque psoriasis diagnosis (≥6 months). PASI score ≥12, modi- fied IGA score of ≥3, BSA ≥10%. Treatment naïve to etanercept Study period June 2011–June 2013 Follow-up 12-weeks induc- tion period, 40 weeks mainte- nance period, and 8 week fol- low-up period	Intervention 300 mg secukinumab Subcutaneous injec- tions at baseline, week 1, 2, 3, 4 then every 4 weeks until week 48. Placebo injections to match active treat- ments as required n=327 <i>Drop-out rate</i> (week 12), n (%) 15/327= 4.6% <i>Baseline characteris- tics</i> Female/Male, % 31.5%/68.5% Ethnicity (Caucasian): 68.5% BMI (kg/m ²), mean±SD: 28.4±6.4	Comparison C1: placebo C2: 50 mg etanercept Subcutaneous in- jections of etanercept twice weekly from baseline to week 12 thereafter once weekly through week 51. Placebo injections to match active treatments as re- quired C1: n=326 C2: n=326 <i>Drop-out rate</i> (week 12), n (%) C1: 25/326=7.7% C2: 21/326=6.4% <i>Baseline character- istics</i> Female/Male, % C1: 27.3%/72.7% C2: 28.8%/71.2%	Analysis method ITT for efficacy outcomes Per protocol: PASI score <i>Missing data</i> NRI Safety endpoints were evaluated for all patients who received ≥1 treatment dose Results – week 12 <i>PASI ≥75, n (%) – primary endpoint</i> I: 249/323 (77.1%) C1: 16/324 (4.9%) C2: 142/323 (44.0%) I vs C1, C2: p<0.001 <i>PASI ≥90, n (%)</i> I: 175/323 (54.2%) C1: 5/324 (1.5%) C2: 67/323 (20.7%)	Adverse events Induction period – week 0-12 <i>Any AE, n (%)</i> I: 181/326 (55.5%) C1: 163/327 (49.8%) C2: 186/323 (57.6%) <i>Death, n (%)</i> I, C1, C2: 0 <i>Serious AE, n (%)</i> I: 4/326 (1.2%) C1: 6/327 (1.8%) C2: 3/323 (0.9%) <i>Discontinuation due to AE, n (%)</i> I: 4/326 (1.2%) C1: 3/327 (0.9%) C2: 6 /323 (1.9%) <i>Infection or infesta- tion, n (%)</i> I: 87/326 (26.7%) C1: 63/327 (19.3%) C2: 79/323 (24.5%)	Risk of Bias Acceptable Comment Novartis Pharma- ceuticals funded, designed and were involved in carrying out the study and writing the manu- script. Co-primary end points were ana- lysed with stratifica- tion by geographic region and body weight.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
			Ethnicity (Caucasian) C1: 66.9% C2: 67.2% BMI (kg/m ²), mean ±SD C1: 27.9±6.1 C2: 28.7±5.9	I vs C1, C2: p<0.001 PASI 100, n (%) I: 78/323 (24.1%) C1: 0/324 (0%) C2: 14/323 (4.3%) I vs C2: p<0.001 No comparison done with C1, since there were no patients with a response in the placebo group DLQI change (week 0 vs 12) I: -10.4 C1: -1.9 C2: -7.9	Common adverse events (affected more than 2%) Nasopharyngitis, n (%) I: 35/326 (10.7%) C1: 26/327 (8.0%) C2: 36/323 (11.1%) Headache, n (%) I: 30/326 (9.2%) C1: 23/327 (7.0%) C2: 23/323 (7.1%) Diarrhoea, n (%) I: 17/326 (5.2%) C1: 6/327 (1.8%) C2: 11/323 (3.4%) Pruritus, n (%) I: 8/326 (2.5%) C1: 11/327 (3.4%) C2: 8/323 (2.5%) Arthralgia, n (%) I: 5/326 (1.5%) C1: 10/327 (3.1%) C2: 12/323 (3.7%) URTI, n (%) I: 7/326 (2.1%) C1: 3/327 (0.9%) C2: 7/323 (2.2%) Back pain, n (%) I: 8/326 (2.5%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
					C1: 6/327 (1.8%) C2: 9/323 (2.8%) Cough, n (%) I: 11/326 (3.4%) C1: 4/327 (1.2%) C2: 4/323 (1.2%) Hypertension, n (%) I: 5/326 (1.5%) C1: 4/327 (1.2%) C2: 5/323 (1.5%) Nausea, n (%) I: 8/326 (2.5%) C1: 7/327 (2.1%) C2: 4/323 (1.2%) Oropharyngeal pain, n (%) I: 9/326 (2.8%) C1: 7/327 (2.1%) C2: 4/323 (1.2%)	
Blauvelt <i>et al</i> 2015 [1] Multicentre study carried out at 32 cen- tres in North America and Europe. Study name FEATURE	Population <i>Inclusion criteria</i> Patients ≥18 years of age with plaque psoriasis (diagnosis ≥6 months), PASI score ≥12, 2011 modified investi- gators global as- sessment (IGA mod 2011) score ≥3, BSA involve- ment ≥10%	Intervention I1: 300 mg secuki- numab/injection Subcutaneous injec- tions at baseline, week 1, 2, 3 and every 4 th week from week 4 n =59 Drop-out rate 3/59= 5.1%	Comparison Placebo Subcutaneous in- jections at base- line, week 1, 2, 3 and every 4 th week from week 4 n=59 Drop-out rate 3/59= 5.1%	Analysis method No information Results (12 weeks) PASI ≥75 (week 12), n (%) – pri- mary endpoint I: 75.9% C: 0% I vs C: p<0.0001 PASI ≥90, (%) I: 60.3%	Adverse events AE, n (%) I: 30/59 (50.8%) C: 28/59 (47.5%) Death, n (%) I: 0/59 (0%) C: 0/59 (0%) Serious AE, n (%) I: 3/59 (5.1%) C: 1/59 (1.7%)	Risk of bias Acceptable Comments Study funded by Novartis Pharma- ceuticals Patients injected substance them- selves, but during week 0-12 weeks all injections were

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
RCT	Randomisation was stratified by body weight (≥90 kg or >90kg) <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, %</i> I: 35.6%/64.4% C: 33.9%/66.1% <i>Ethnicity (Caucasian), %</i> I: 91.5% C: 96.6% <i>Body weight (kg), mean±SD</i> I: 92.6±25.94 C: 88.4±21.55 Study period May 2012 – January 2013 Follow-up 12-week placebo-controlled treatment phase. Maintenance (12–52 weeks), optional treatment extension (week 52–208), and 8-week treatment follow-up. Efficacy data here re-			C: 0% I vs C: p<0.0001 PASI 100, (%) I: 43.1% C: 0% I vs C: p<0.0001	<i>Discontinuation due to AE, n (%)</i> I: 1/59 (1.7%) C: 1/59 (1.7%) <i>Injection site reactions, n (%)</i> I: 1/59 (1.7%) C: 1/59 (1.7%) <i>Candidiasis, n (%)</i> I: 2/59 (3.4%) C: 0/59 (0%) <i>Common AEs</i> <i>Diarrhoea, n (%)</i> I: 5/59 (8.5%) C: 1/59 (1.7%) <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I: 3/59 (5.1%) C: 5/59 (8.5%) <i>Headache, n (%)</i> I: 0/59 (0%) C: 3/59 (5.1%) <i>Pyrexia, n (%)</i> I: 2/59 (3.4%) C: 2/59 (3.4%) <i>Back pain, n (%)</i> I: 3/59 (5.1%) C: 0/59 (0%)	monitored at a study site.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	ported for the placebo-controlled phase				Bursitis, n (%) I: 2/59 (3.4%) C: 0/59 (0%) Cough, n (%) I: 1/59 (1.7%) C: 0/59 (0%) Depression, n (%) I: 1/59 (1.7%) C: 0/59 (0%) Nausea, n (%) I: 3/59 (5.1%) C: 1/59 (1.7%) Oropharyngeal pain, n (%) I: 1/59 (1.7%) C: 0/59 (0%) Rhinitis, n (%) I: 1/59 (1.7%) C: 0/59 (0%)	
Paul <i>et al</i> 2015 [3] Multicentre study carried out at 38 worldwide. Study name JUNCTURE RCT	Population Patients ≥18 years of age with plaque psoriasis (diagnosis ≥6 months), PASI score ≥12, 2011 modified investigators global assessment (IGA mod 2011) score ≥3, BSA involvement ≥10%	Intervention 300 mg secukinumab Subcutaneous injections at baseline, week 1, 2, 3 and every 4th week from week 4 n =60 Drop-out rate, week 0-12: 0/60= 0%	Comparison Placebo Subcutaneous injections at baseline, week 1, 2, 3 and every 4th week from week 4 n=61 Drop-out rate, week 0-12:	Analysis method ITT <i>Missing data</i> NRI Results (12 weeks) PASI 75, n (%) I: 86.7% C: 3.3% I vs C: p<0.0001	Adverse events AE, n (%) I: 42/60 (70.0%) C: 33/61 (54.1%) Serious AE, n (%) I: 1/60 (1.7%) C: 1/61 (1.7%) Discontinuation due to AE, n (%) I: 0/60 (0%) C: 1/61 (1.6%)	Paul <i>et al</i> 2015 [123] Multicentre study carried out at 38 worldwide. Study name JUNCTURE RCT

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Randomisation was stratified by body weight (≥90 kg or >90kg) <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, %</i> I: 23.3%/76.7% C: 37.7%/62.3% <i>Ethnicity (Caucasian)n, (%)</i> I: 56/60 (93.3%) C: 59/61 (96.7%) <i>Body weight (kg), mean (SD)</i> I: 91.0 (23.13) C: 90.2 (21.16) <i>BMI (kg/m2), mean (SD)</i> I: 30.0 (6.9) C: 30.0 (6.82) <i>Age (yr) mean (SD):</i> I: 46.6 (14.23) C: 43.7 (12.74) Study period October 2012 – April 2013 Follow-up 12-week placebo-controlled treatment phase. Maintenance (12–		2/61 = 3.3%	PASI 90, (%) I: 55.0% C: 0% I vs C: p<0.0001 PASI 100, (%) I: 26.7% C: 0% I vs C: p<0.0001	<i>Common AEs reported by ≥5% of patients in any treatment group</i> <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I: 19/60 (31.7%) C: 10/61 (16.4%) <i>Headache, n (%)</i> I: 3/60 (5.0%) C: 3/61 (4.9%) <i>Pruritus, n (%)</i> I: 5/60 (8.3%) C: 2/61 (3.3%) <i>Sinusitis, n (%)</i> I: 3/60 (5.0%) C: 0/61 (0.0%) <i>Cough, n (%)</i> I: 3/60 (5.0%) C: 2/61 (3.3%) <i>Hypertension, n (%)</i> I: 1/60 (1.7%) C: 4/61 (6.6%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	52 weeks), optional treatment extension (week 52–208), and 8-week treatment follow-up. Efficacy data here reported for the placebo-controlled phase					

AE – adverse event; BSA – body-surface area; BMI – body mass index; DLQI – dermatology life quality index; IGA – investigator's global assessment; ITT – intention-to-treat; NRI – non-responder imputation; PASI – psoriasis area and severity index; SD – standard deviation; SE – standard error; URTI – upper respiratory tract infection

Övergripande summering av effekt

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka, sekukinumab (300 mg per vecka i 4 veckor och därefter 300 mg var 4:e vecka) jämfört med TNF-alfahämmare (etanercept 100 per vecka).

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥75–100 efter 12 veckor	n=653 (1 RCT-studie, #2B)	Behandling med sekukinumab har bättre effekt på psoriasis än behandling med TNF-alfahämmare (etanercept)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	3 effektmått från 1 multicenterstudie av god kvalitet visar bättre effekt för sekukinumab
Livskvalitet: Förändring på DLQI efter 12 veckor	n=653 (1 RCT-studie, #2B)	Behandling med sekukinumab har bättre effekt på psoriasis än behandling med TNF-alfahämmare (etanercept)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1)	1 effektmått från 1 gemensam studie, där spridningsmått för beräkning av konfidensintervall saknas

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka, sekukinumab (300 mg per vecka i 4 veckor och därefter 300 mg var 4:e vecka) jämfört med placebo

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥75–100 efter 12 veckor	n=1 (4 RCT-studier, #2A och B, #1, #3)	Behandling med sekukinumab har bättre effekt än placebo på psoriasis	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	3 effektmått från 3 studier visar bättre effekt för sekukinumab
Livskvalitet: Förändring på DLQI efter 12 veckor	n=1 146 (2 RCT-studier, #2A och B)	Behandling med sekukinumab har bättre effekt än placebo på psoriasis	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1)	1 effektmått med resultat från två företagssponsrade studier. Studierna är inbördes beroende av varandra. Spridningsmått för beräkning av resultatets statistiska tillförlitlighet saknas

Summering av enskilda resultat

Summering av effekt och evidensstyrka, sekukinumab (300 mg per vecka i 4 veckor och därefter 300 mg var 4:e vecka) jämfört med TNF-alfahämmare (etanercept 100 per vecka).

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥75 efter 12 veckor	n=653 (1 RCT-studie, #2B)	44,0 % i etanerceptgruppen uppnådde PASI ≥75	33,1 procenten heter fler i sekukinumabgruppen uppnådde PASI ≥75	RR: 1,75 (95 % KI, 1,53 till 2,01)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	Endast en företags-sponsrad studie ingår i underlaget
Psoriasis: PASI ≥90 efter 12 veckor	n=653 (1 RCT-studie, #2B)	20,7 % i etanerceptgruppen uppnår PASI ≥90	33,5 procenten heter fler i sekukinumabgruppen uppnådde PASI ≥90	RR: 2,61 (95 % KI, 2,06 till 3,31)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	Endast en företags-sponsrad studie ingår i underlaget
Psoriasis: PASI 100 efter 12 veckor	n=653 (1 RCT-studie, #2B)	4,3 % i etanerceptgruppen uppnår PASI 100	19,8 procenten heter fler i sekukinumabgruppen uppnådde PASI 100	RR: 5,57 (95 % KI, 3,22 till 9,63)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	Endast en företags-sponsrad studie ingår i underlaget
Livskvalitet: förändring på DLQI efter 12 veckor	n=653 (1 RCT-studie, #2B)	Förändringen på DLQI i etanerceptgruppen var: -7,9	Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var: -2,5. Till fördel för sekukinumab		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1)	Endast en företags-sponsrad studie ingår i underlaget Spridningsmått för beräkning av konfidensintervall saknas

Summering av effekt och evidensstyrka, sekukinumab (300 mg per vecka i 4 veckor och därefter 300 mg var 4:e vecka) jämfört med placebo.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥75 efter 12 veckor	n=1 385 (3 RCT-studier, #2A och B, #1, #3)	4,2 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥75	75,3 procentenheter fler i sekukinumab-gruppen uppnådde PASI ≥75.	RR 18,61 (13,05 till 26,54)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ <i>Metaanalys. Se figur 1</i>	Studiekvalitet (-1)	Fyra företags-sponsrade studier. 2 av studierna är inbördes beroende av varandra.
Psoriasis: PASI ≥90 efter 12 veckor	n=1 385 (3 RCT-studier, #2A och B, #1, #3)	1,1 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥90.	55,5 procentenheter fler i sekukinumab-gruppen uppnådde PASI ≥90	RR 43,51 (22,66 till 83,55)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ <i>Metaanalys. Se figur 2</i>	Studiekvalitet (-1)	Fyra företags-sponsrade studier. 2 av studierna är inbördes beroende av varandra.
Psoriasis: PASI 100 efter 12 veckor	n=1 385 (3 RCT-studier, #2A och B, #1, #3)	0,3 % i placebo-gruppen uppnådde PASI 100.	27,2 procentenheter fler i sekukinumab-gruppen uppnådde PASI 100	RR 54,68 (19,10 till 156,54)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ <i>Metaanalys. Se figur 3</i>	Studiekvalitet (-1)	Fyra företags-sponsrade studier. 2 av studierna är inbördes beroende av varandra
Livskvalitet: förändring på DLQI efter 12 veckor	n=1 146 (2 RCT-studier, #2A och B)	Förändringen på DLQI i placebo-grupperna i två studier var: -1,1 respektive -1,9	Skillnaden mellan jämförelsegrupperna var: -10,3 respektive -8,5 i de två studierna. Till fördel för sekukinumab		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (-1) Precision (-2)	Två företags-sponsrade studier. Studierna är inbördes beroende av varandra. Spridningsmått för beräkning av resultatets statistiska tillförlitlighet saknas

Litteratursökning

Medline via OvidSP 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	35469
2.	(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	45081
3.	1 OR 2	47960
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	exp Dermatologic Agents/or antipruritics/ or astringents/ or emollients/ or keratolytic agents/ or exp Hydroxy Acids/ or Urea/or Salicylic Acid/	1010814
5.	(topical or antipsoriatic* or emollient* or moisturizer*).ti,kw or (dermatologic agent* or keratolytic or salicylic acid* or urea).ti,ab,kw.	108548
6.	4 OR 5	1059213
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU HTA report		
7.	exp Steroids/	792803
8.	steroid*.ti,kw.	71472
9.	7 OR 8	815300
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
10.	coal tar/ or anthralin/ or budesonide/or calcitriol/ or tacrolimus/ or pimecrolimus/ or exp adrenal cortex hormones/ or exp hydrocortisone/ or fludrocortisone/ or beclomethasone/ or betamethasone/ or betamethasone valerate/ or desoximetasone/ or diflucortolone/ or exp fluocinolone acetonide/ or fluocinonide/ or fluocortolone/ or diflucortolone/ or flurandrenolone/ or halcinonide/ or triamcinolone/ or triamcinolone acetonide/ or clobetasol/or Vitamin D/	396736
11.	(coal tar or carbo dome or alphosyl or clinitar or exorex or psorigel or balneum or polytar or tarcortin or cocois or (t adj gel) or clinitar or ionil or meted or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or budesonide or vitamin d or (vitamin adj2 analog*) or (vitamin adj2 derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or daivobet or daivonex or mometasone or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or paricalcitol or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or topical retinoid* or topical macrolactam* or topical immunosuppressant* or adrenal cortex hormones or corticoid* or corticosteroid* or cortico steroid* or hydrocortison*or cortisol or epicortisol or cortril or fludrocortisone or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or locoid or alclometasone dipropionate or modrasone or beclometasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or clobetasol* or clobetasone butyrate or dermovate or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or fluticasone propionate or cutivate or halcinonide or halciderm or mometasone furoate or elocon or triamcinolone or adacortyl or aureocort or valon or aristocort or nystadermal or triadacortyl or tri-adacortyl or cignolin or liquor carbonis detergens).ti,ab,kw.	179657
12.	9 OR 10 OR 11	491757
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
13.	exp phototherapy/ or color therapy/ or heliotherapy/ or intense pulsed light therapy/ or Laser Therapy/ or exp low-level light therapy/ or photochemotherapy/ or hemato-porphyrin photoradiation/ or ultraviolet therapy/ or exp puva therapy/ or photophoresis/ or Lasers, Excimer/ or optical imaging/ or exp narrow band imaging/ or tomography, optical/ or transillumination/ or photosensitizing agents/ or sunscreensing agents/	97412
14.	radiation therap*.ti,kw or (phototherap*or heliotherap* or light therap* or photochemotherap* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheres* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	466487
15.	13 OR 14	506396
Intervention: Synthetic systemic therapies		
16.	methotrexate/ or exp cyclosporine/ or acitretin/	63549
17.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin).ti,ab,kw.	86227

18.	16 OR 17	103419
Intervention: Biological systemic therapies		
19.	exp Biological Therapy/ or exp Biological Products/	1029944
20.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw	4476
21.	19 OR 20	1032412
Intervention: Biological systemic therapies		
22.	exp Biological Therapy/ae, mt or exp Biological Products/pd, tu, th or Tumor Necrosis Factor-alpha/ or fumarates/ or dimethyl fumarate/ or phosphodiesterase inhibitors/ or phosphodiesterase 4 inhibitors/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/ or Ustekinumab/ or Adalimumab/ or infliximab/ or Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or Etanercept/ or exp interleukin-12/ or interleukin-17/ or exp interleukin-23/	719639
23.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw or (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or phosphodiesterase type 4 inhibitors or PDE 4 inhibitor* or apremilast or secukinumab or monoclonal antibodies or infliximab or MAb cA2 or monoclonal antibody cA2 or remicade or non-steroidal anti-Inflammatory agent* or etanercept or enbrel* or CNTO-1275 OR CNTO 1275 or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or D2E7 antibody or humira or secukinumab or cosentyx or AIN 457 or AIN-457 or interleukin-12 or interleukin-17 or interleukin-23 or il-12 or il-17 or il-23 or tumor necrosis factor-alpha or tnfalpa or tnfa).ti,ab,kw.	316630
24.	22 OR 23	860370
Combined sets		
25.	3 AND 6 not updated not included in the final SBU searches	9157
26.	3 AND 9 not updated not included in the final SBU searches	3294
27.	3 AND 12 not updated not included in the final SBU searches	5472
28.	3 AND 15 not updated not included in the final SBU searches	4857
29.	3 AND 18	4656
30.	3 AND 21	2476
31.	3 AND 24	9937
Study types		
32.	(exp clinical trial/ or controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp Controlled Clinical Trials as Topic) or randomi#ed.ti,ab,kw. or placebo.ab,kw. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial*.ti,ab,kw. or groups.ab	4534380
Limits:		
33.	danish or english or norwegian or swedish	
34.	(Animals/ not (Humans/ and Animals/) or (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or canine or canines or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,kw.)	5599093
Studies:		
35.	(25 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	1700
36.	(26 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	784
37.	(27 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	3137
38.	(28 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	2190
39.	(29 AND 32 AND 33) NOT 34	3316
40.	(30 AND 32 AND 33) NOT 34	1248
41.	(31 AND 32 AND 33) NOT 34	5706
42.	39 OR 40 OR 41	8222

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab.ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)
* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)
.mp=text, heading word, subject area node, title

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
43.	[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]	2298
44.	(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5459
45.	1 OR 2	5459
Intervention: Topical therapies –original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches		
46.	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or (topical or antisporiat* or emollient* or moisturizer*):kw or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*)):ti,ab,kw	14956
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
47.	[mh ^"coal tar"] or [mh anthralin] or [mh budesonide] or [mh calcitriol] or [mh tacrolimus] or [mh pimecrolimus] or [mh "adrenal cortex hormones"] or [mh hydrocortisone] or [mh fludrocortisone] or [mh beclomethasone] or [mh betamethasone] or [mh desoximetasona] or [mh diflucortolone] or [mh "fluocinolone acetone"] or [mh fluocinonide] or [mh fluocortolone] or [mh diflucortolone] or [mh flurandrenolone] or [mh halcinonide] or [mh triamcinolone] or [mh "triamcinolone acetone"]	16607
48.	"coal tar" or "carbo dome" or alphosyl or clinitar or exorex or gelcosal or gelcotar or pragmatar or psorigel or balneum or polytar or polytar or psoriderm or tarcortin or co-cois or (t next gel) or capasal or ceanel or clinitar or ionil or meted or pentrax or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or emollient* or budesonide or (vitamin next analog*) or (vitamin next derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or dovonex or dovobet or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or (topical next retinoid*) or (topical next macrolactam*) or (topical next immunosuppressant*) or "adrenal cortex hormones" or corticosteroid* or (cortico next steroid*) or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortifair or cortril or fludrocortisone or cobadex or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or "hydrocortisone butyrate" or locoid or "alclometasone dipropionate" or modrasone or beclomethasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or bettamousse or "clobetasol propionate" or dermovate or "clobetasone butyrate" or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasona or stiedex or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or "fluticasone propionate" or cutivate or halcinonide or halciderm or "mometasone furoate" or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or "tri-adcortyl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34587
49.	4 OR 5 OR 6	36597
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
50.	[mh phototherapy] or [mh photochemotherapy] or [mh "ultraviolet rays"] or [mh "ultraviolet therapy"] or [mh "puva therapy"] or [mh "laser therapy"] or [mh "lasers, excimer"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreenor]	6638
51.	(phototherap* or photochemotherap* or ultraviolet* or (ultra next violet*) or actinotherapies or UV or UVB or UVA or PUVA* or "narrow band" or psoralen* or laser or lasers or heliotherap* or sunbed* or (sun next bed*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18627
52.	8 OR 9	18712
Intervention: Synthetic systemic therapies		
53.	[mh methotrexate] or [mh cyclosporine] or [mh acitretin]	5417
54.	methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14940
55.	11 OR 12	14940

Intervention: Biological systemic therapies		
56.	[mh "biological therapy"] or [mh "biological products"] or [mh "tumor necrosis factor-alpha"] or [mh fumarates] or [mh "dimethyl fumarate"] or [mh "phosphodiesterase 4 inhibitors"] or [mh "antibodies, monoclonal"] or [mh infliximab] or [mh "anti-inflammatory agents, non-steroidal"] or [mh etanercept] or [mh ustekinumab] or [mh adalimumab]	49389
57.	("biological therapy" or "biological therapies" or biotherap* or biologics or fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or "phosphodiesterase type 4 inhibitors" or "PDE 4 inhibitors" or apremilast or "monoclonal antibodies" or infliximab or "MAb cA2" or "monoclonal antibody cA2" or remicade or "non-steroidal anti-inflammatory agents" or etanercept or enbrel* or "CNTO-1275" OR "CNTO 1275" or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or "D2E7 antibody" or humira or secukinumab or cosentyx or "AIN 457" or "AIN-457" or "interleukin-12" or "interleukin-17" or "interleukin-23" or "il-12" or "il-17" or "il-23" or "tumor necrosis factor-alpha" or tnfalpa or "tnf-alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18584
58.	14 OR 15	62565
Combined sets		
59.	3 AND 7 =1424 – not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/21 DARE/18 Central/1365 CRM/ HTA/5 EED/15
60.	3 AND 10 = 784 - not updated, not included in the final SBU searches	CDSR/6 DARE/14 Central/741 CRM/2 HTA/10 EED/11
61.	3 AND 13 =798	CDSR/21 DARE/20 Central/731 CRM/0 HTA/14 EED/12
62.	3 AND 16 = 1960	CDSR/12 DARE/42 Central/1799 CRM/2 HTA/64 EED/41

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[ti] = Title

[ab] = Abstract

[kw] = Key Words

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 26 April 2018

Title: Psoriasis

(Original searches conducted October 2016)

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
63.	'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	77,840
64.	(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	64,412
65.	1 OR 2	81,869
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
66.	'emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de	215,537
67.	(topical or antipsoria* OR emollient* OR moisturizer*):ti OR ((dermatologic NEXT/1 agent*) OR keratolytic OR salicylic acid* OR urea):ab,ti	235,670
68.	4 OR 5	417,632
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
69.	'coal tar'/exp OR 'dithranol'/exp OR 'tazarotene'/exp OR 'vitamin d derivative'/exp OR 'calcipotriol'/exp OR 'calcitriol'/exp OR 'tacalcitol'/exp OR 'budesonide'/exp OR 'pimecrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'clobetasol'/exp OR 'betamethasone'/exp OR 'beclometasone'/exp OR 'dithranol plus salicylic acid'/exp OR 'bergapten'/exp OR 'psoradexan'/exp OR 'psorin'/exp OR 'hydrocortisone butyrate'/exp OR 'hydrocortisone plus urea'/exp OR 'alclometasone dipropionate'/exp OR 'betamethasone valerate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'clobetasone butyrate'/exp OR 'desoximetasone'/exp OR 'diflucortolone'/exp OR 'fluocinonide'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'fluocinolone'/exp OR 'halcinonide'/exp OR 'mometasone furoate'/exp OR 'fluocortolone'/exp OR 'fluocinolone acetate'/exp OR 'fludroxycortide'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone acetate'/exp	888,988
70.	('coal tar' OR 'carbo dome' OR alphosyl OR clinitar OR exorex OR cocois OR 't gel' OR capasal OR ceanel OR ionil OR meted OR pentrax OR gelcosal OR gelcotar OR pragmatar OR psoriderm OR psorigel OR balneum OR polytar OR tarcortin OR dithranol OR dithrocream OR anthralin OR micanol OR psorin OR 'vitamin d analogue' OR 'vitamin d derivative' OR betesil OR clarelux OR etrivex OR xamiol OR pinetarsol OR sebco OR emollient* OR calcipotriol OR calcipotriene OR dovonex OR dovobet OR daivobet or daivonex OR tacalcitol OR curatoderm OR tazarotene OR zorac OR silkis OR paricalcitol OR maxacalcitol OR budesonide OR tacrolimus OR protopic OR pimecrolimus OR elidel OR (topical NEXT/1 retinoid*) OR (topical NEXT/1 macrolactam*) OR (topical NEXT/1 immunosuppressant*) OR corticosteroid* OR corticoid* OR (cortico NEXT/1 steroid*) OR hydrocortison* OR cobadex OR dioderm OR efcortelan OR hydrocortisyl OR mildison OR alphaderm OR calmurid OR locoid or modrasone or (beclomethasone NEXT/1 dipropionate) OR 'alclometasone dipropionate' OR propaderm OR betamethasone OR 'betamethasone esters' OR betacap OR betnovate OR diprosone OR diprosalic OR bettamousse OR 'clobetasol propionate' OR dermovate OR clobetasol OR 'clobetasone butyrate' OR eumovate OR trimovate OR desoxymethasone OR desoxymetasone OR desoximetasone OR stiedex OR 'diflucortolone valerate' OR nerisone OR 'fluocinolone acetate' OR synalar OR fluocinonide or metosyn OR ultralanum or flurandrenolone or fludroxycortid* or haelan or 'fluticasone propionate' or cutivate or halcinonide or halciderm OR 'mometasone furoate' or elocon or adcortyl or aureocort or nystadermal OR triadcortyl OR 'tri adcortyl'):ab,ti	183,173
71.	7 OR 8	913,908
Intervention: Phototherapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
72.	'phototherapy'/exp OR 'PUVA'/exp OR 'psoralen'/exp OR 'ultraviolet radiation'/exp OR 'excimer laser'/exp OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreen'/exp	215,537
73.	((radiation NEXT/1 therap*) OR phototherap* OR heliotherap* OR (light NEXT/1 therap*) OR photochemotherap* OR ultraviolet* OR (ultr NEXT/1 violet*) OR actinotherapies OR UV OR UVB OR UVA OR PUVA*OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*) OR (narrow-band NEXT/1 imag*) OR psoralen* OR laser OR lasers OR heliotherap* OR tanning OR sunbath* OR (sun NEXT/1 bath*) OR sunbed* OR (sun NEXT/1 bed*) OR (sun NEXT/1 screen*)):ab,ti	235,670
74.	10 OR 11	417,632
Intervention: Synthetic systemic therapies		
75.	'methotrexate'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'etretin'/exp	278,969

76.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or 'antipsoriasis agent' or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin):ab,ti	122,632
77.	13 OR 14	291,169
Intervention: Biological systemic therapies		
78.	('biological therapy'/exp AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'clinical trial'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug dose'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'pharmacology'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk)) OR 'biological product'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_cb,dd_do,dd_dt OR ((biological NEXT/1 therap*) OR biotherap* OR biologics):ti	785,038
Intervention: Biological systemic therapies		
79.	'fumaric acid derivative'/exp OR 'phosphodiesterase iv inhibitor'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'etanercept'/exp	1,109,503
80.	((FAE OR DMF OR MMF OR 'interleukin-12' OR 'interleukin-17' OR 'interleukin-23' OR 'il-12' OR '-17' OR 'il-23' OR 'tumor necrosis factor-alpha' OR tnfalpa OR 'tnf-alpha') NEAR/15 (psori* OR pustulo*)):ti OR (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* OR 'phosphodiesterase type 4 inhibitors' or 'PDE 4 inhibitors' OR apremilast OR secukinumab OR 'monoclonal antibodies' or infliximab OR 'MAb cA2' OR 'monoclonal antibody cA2' OR remicade OR 'non-steroidal anti-inflammatory agents' or etanercept or enbrel* or 'CNTO-1275' OR 'CNTO 1275' or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or 'D2E7 antibody' or humira or secukinumab or cosentyx or 'AIN 457' or 'AIN-457'):ab,ti	157,473
81.	16 OR 17 OR 18	1,812,293
Combined sets		
82.	3 AND 6 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	7079
83.	3 AND 9 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	16,417
84.	3 AND 12 - original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches	10,303
85.	3 AND 15	15,575
86.	3 AND 19	28,109
Study types:		
87.	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) ¹	1,602,588
Limits:		
88.	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
89.	('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
Studies		
90.	(20 AND 25 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	802
91.	(21 AND 26 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	1510
92.	(22 AND 25 AND 26) NOT 27 - not updated, not included in the final SBU searches	1021
93.	(23 AND 25 AND 26) NOT 27	2273
94.	(24 AND 25 AND 26) NOT 27	5012
95.	31 OR 32	5230

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title

¹ Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CRD databases: DARE & NHS EED Between 1994 and March 2015, HTA database, Prospero, and PubMed Health
Title: Psoriasis 07 December 2017

Search terms			Items found
CRD databases			
96.	DARE:	psoria* - database not updated since March 2015	135
97.	HTA database	psoria*	92
98.	NHS EED	psoria* - database not updated since March 2015	76
99.	Prospero	psoria*	130
PubMed Health and NICE https://www.nice.org.uk/			
100.	Browsing conducted by project manager and		

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

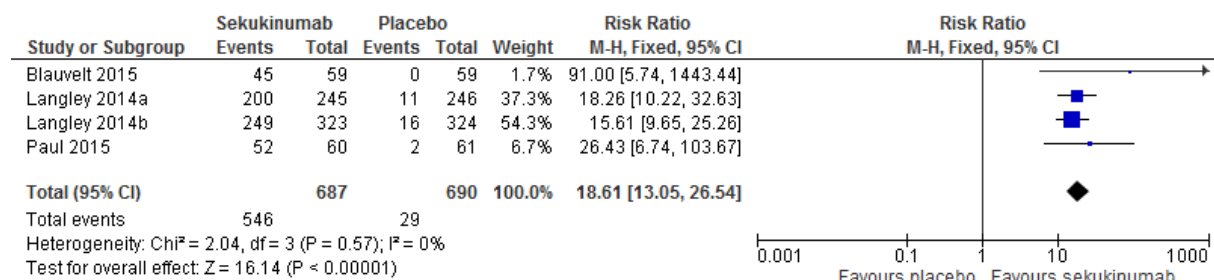
HTA = Health Technology Assessments

Bilaga: sammanvägda resultat

Metaanalyser och forest-plots för sammanvägda resultat presenterade i tabell 5

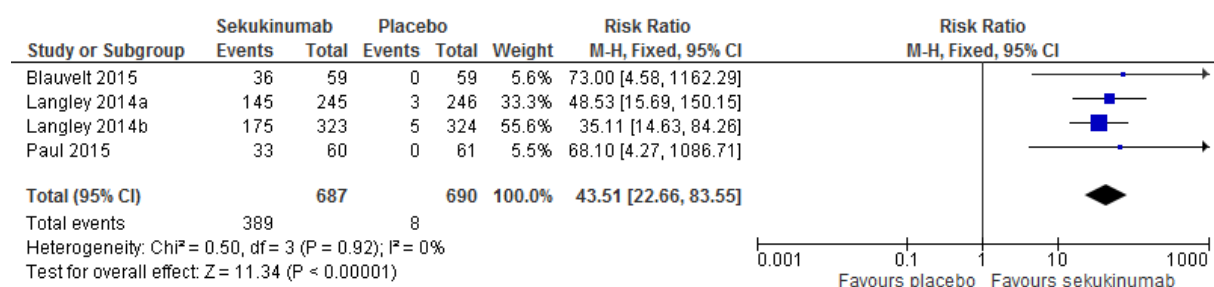
Figur 1. Andel som uppnådde PASI ≥ 75 efter 12 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #1 och #2A och B, #3



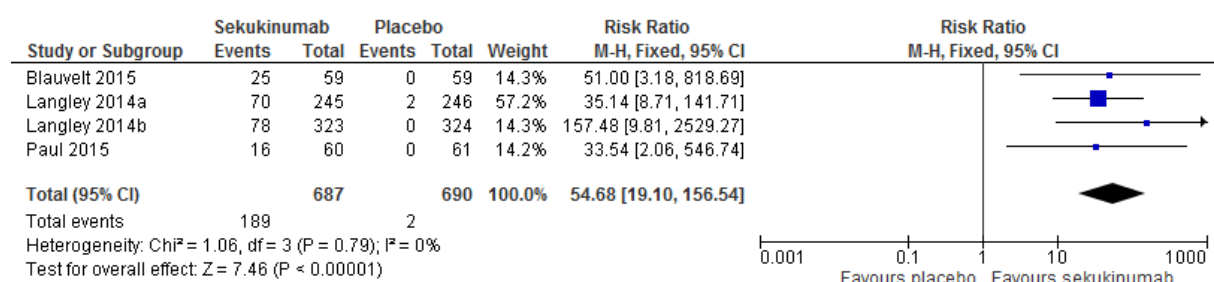
Figur 2. Andel patienter som uppnådde PASI ≥ 90 efter 12 veckor

Sammanvägda resultat från studierna #1 och #2A och B, #3



Figur 3. Andel som uppnådde PASI 100 efter 12 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #1 och #2A och B



Rad: 16a

Tillstånd: Psoriasis, svår

Åtgärd: IL-12/23-hämmare ustekinumab

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda ustekinumab till personer med svår psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt, men kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är hög jämfört med TNF-hämmare och annan systemisk behandling. Åtgärden är ett alternativ för personer som inte svarat på TNF-hämmare, eller om TNF-hämmare eller annan konventionell behandling inte är aktuellt.

Kommentar: Det saknas kunskap om långtidseffekter.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erythroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av hudytan som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Svår psoriasis definieras oftast som psoriasis med PASI ≥ 10 , DLQI ≥ 10 .

Åtgärden avser systemisk behandling med IL-12/23-hämmaren ustekinumab. Ustekinumab ges som subkutan injektion och efter instruktion kan patienten själv hantera behandlingen hemma. Efter de första 12 veckorna ges behandlingen med en ny injektion var tredje månad.

Frågeställningen avser om IL-12/23-hämmaren (ustekinumab) är en effektiv behandling vid svår psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår psoriasis vulgaris har systemisk behandling med ustekinumab jämfört med placebo efter 12 veckor

- bättre effekt på psoriasis (vid en dos på 45 mg vecka 0 och 4) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 50 (73,2 procentenheter fler, RR 8,05 och 95 % KI, 6,48 till 9,99); PASI ≥ 75 (63,3 procentenheter fler, RR 18,48 och 95 % KI, 12,63 till 27,05); PASI ≥ 90 (41,4 procentenheter fler, RR 30,76 och 95 % KI, 15,98 till 59,22) och PASI 100 (15,3 procentenheter fler, RR 48,73 och 95 % KI, 9,61 till 247,10) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- bättre effekt på psoriasis (vid en dos på 90 mg vecka 0 och 4) mätt som andelen patienter som uppnått PASI ≥ 50 (77,9 procentenheter fler, RR 8,73 och 95 % KI, 6,95 till 10,98); PASI ≥ 75 (68,7 procentenheter fler, RR 20,85 och 95 % KI, 13,92 till 31,24); PASI ≥ 90 (44,2 procentenheter fler, RR 37,76 och 95 % KI, 18,86 till 75,60) och PASI 100 (15,4 procentenheter fler, RR 103,69 och 95 % KI, 14,51 till 740,87) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- bättre effekt på livskvalitet mätt som förändring på DLQI-skalan vid en dos på 45 mg vecka 0 och 4 (-8,66 skalstegs minskning och 95 % KI, -10,11 till -7,20) och vid en dos på 90 mg vecka 0 och 4 (-8,97 skalstegs minskning och 95 % KI, -9,64 till -8,29) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- bättre effekt på livskvalitet mätt som förändring på SF-36-skalan (physical component summary score) vid en dos på 45 mg vecka 0 och 4 (2,51 skalstegs ökning och 95 % KI, 1,22 till 3,80) och vid en dos på 90 mg vecka 0 och 4 (3,71 skalstegs ökning och 95 % KI, 2,40 till 5,02) (begränsat vetenskapligt underlag)
- bättre effekt på livskvalitet mätt som förändring på SF-36-skalan (mental component summary score) vid en dos på 45 mg vecka 0 och 4 (3,40 skalstegs ökning och 95 % KI, 1,93 till 4,87) och vid en dos på 90 mg vecka 0 och 4 (3,80 skalstegs ökning och 95 % KI, 2,32 till 5,28) (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av systemisk behandling med IL-12/23-hämmaren ustekinumab på psoriasis, jämfört med TNF-alfahämmare (etanercept), vid svår psoriasis vulgaris. Resultaten visar att ustekinumab har god effekt på psoriasis och att en hög andel patienter uppnår en klinisk relevant förbättring. Även livskvaliteten förbättras på ett för patienten betydelsefullt sätt.

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

I uppdraget för översikten ingick att jämföra effekterna av ustekinumab med behandlingsalternativet metotrexat. För den jämförelsen saknades randomiserade kontrollerade studier (RCT) av tillräckligt god kvalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De nedan beskrivna biverkningarna är begränsade till en uppföljningsperiod som täcker 12 veckors behandling. Andelen patienter som rapporterat någon form av behandlingsrelaterad händelse i samband med studiedeltagandet

varierar från 47,9 till 70,0 procent bland vuxna patienter. Fördelningen av behandlingsrelaterade händelser var relativt jämn mellan interventions- och kontrollgruppen inom respektive studie. För barn rapporteras att behandlingsrelaterade händelser förekommer hos 44,4 och 56,8 procent av patienterna i interventions- respektive placebogrupperna.

Allvarliga behandlingsrelaterade händelser har rapporterats hos mellan 0,8 och 3,3 procent av studiedeltagarna. Oftast ligger andelen mellan 1 och 2 procent. Den högsta frekvensen (3,3 procent) förekommer i den asiatiska studiens placebogrupp [5]. Den lägsta frekvensen (0,8 procent) hittas i både placebogrupperna och gruppen som behandlats med ustekinumab 90 mg i studien av Lebwohl och medarbetare från år 2010 [3].

De inkluderade studierna rapporterar även om specifika behandlingsrelaterade händelser. De flesta förekommer i alla behandlingsgrupper, men ryggsmärta och huvudvärk är vanligast i ustekinumabgruppen [1, 3, 4], medan hosta, högt blodsocker, nasofaryngit (inflammation i näsans och svalgets slemhinnor) och inflammation i luftvägarna förekommer ungefär lika ofta i ustekinumab- och kontrollgrupperna [1, 3–6]. Klåda och psoriasisassocierade ledbesvär rapporteras oftare i placebogrupperna (26,7 respektive 5,0 procent) än i ustekinumabgruppen (8,2 respektive 0,0 procent) [5]. Reaktion vid injektionsstället förekommer oftast hos gruppen som behandlats med etanercept (24,8 procent) [1], mindre ofta hos placebogrupperna (5,0 procent) [5] och ustekinumabgruppen (1,6–4,3 procent) [1, 5].

Behandlingsrelaterade händelser som leder till studieavbrott förekommer i mellan 0,2 och 5,0 procent av fallen. Högst andel studieavbrott på grund av behandlingsrelaterade händelser noterades i den asiatiska studiens placebogrupp [5], med 5,0 procent behandlingsrelaterat bortfall. Det är vanligare att patienter i kontrollgrupperna (placebo och etanercept) faller bort från studierna (bortfallet varierar mellan 2,0 och 5,0 procent) än att patienter som behandlas med ustekinumab gör det (bortfallet varierar mellan 0,2 och 1,9 procent).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen av systemisk behandling med IL-12/23-hämmaren ustekinumab jämfört med TNF-hämmare (etanercept) ingår en randomiserad kontrollerad multicenterstudie, genomförd på flera olika center i flera världsdelar och med en studiepopulation med cirka 30 procent kvinnor och 90 procent kaukasier [1]. Studien inkluderade patienter över 18 år, med kronisk plackpsoriasis (≥ 6 månader) och med body surface area (BSA) ≥ 10 , PASI ≥ 12 samt physician global assessment (PGA) ≥ 3 . Slutsatserna för jämförelsen ustekinumab mot etanercept, för PASI ≥ 75 –90 efter 12 veckor, baseras på totalt 903 personer [1].

Interventionsgruppen behandlades med subkutana injektioner med IL-12/23-hämmaren ustekinumab i doser om antingen 45 mg eller 90 mg. Injektioner gavs vecka 0 och vecka 4, och resultaten utvärderades vecka 12. Kontrollgruppen behandlades med etanercept, med subkutana injektioner med 50 mg etanercept två gånger i veckan under 12 veckor.

I granskningen av systemisk behandling med IL-12/23-hämmaren ustekinumab jämfört med placebo ingår 4 randomiserade kontrollerade multi-

centerstudier, varav en är genomförd i Korea och Taiwan med enbart asiatisk studiepopulation [5], och övriga har en blandad europeisk och nordamerikansk studiepopulation där den övervägande delen av patienterna är av kaukasiskt ursprung [2-4, 6]. Andelen kvinnor i varje behandlingsarm varierar mellan 12 och 56 procent [2-6]. För en av studierna presenteras resultaten i 2 separata publikationer med olika effektmått [3, 4]. Gemensamt inklusionskriterium för alla ingående studier är kronisk plackpsoriasis (alla studier utom en [5] har kravet att sjukdomen ska vara stabil sedan minst 6 månader), samt ett lägsta krav på BSA ≥ 10 och PASI ≥ 12 . En studie kräver även ett PGA ≥ 3 [2]. 2 studier [3, 4, 6] har en åldersgräns på 18 år, medan den asiatiska studien använder gränsen 20 år [5]. Den sista studien är gjord på barn mellan 12 och 17 år [2]. För jämförelsen ustekinumab mot placebo baseras både slutsatserna för PASI $\geq 75-90$ efter 12 veckor och slutsatserna för livskvalitet (förändring på DLQI respektive SF-36) på 4 RCT med totalt 2 227 patienter [3, 4, 6, 7, 9].

Interventionsgruppen behandlades med subkutana injektioner med IL-12/23-hämmaren ustekinumab, i doser om antingen 45 mg eller 90 mg. I alla studier gavs injektioner vecka 0 och 4. I vissa studier gavs även en dos vecka 12 [2], eller vecka 16 [3, 4, 5]. En studie gav doser både vecka 12 och 16 [6]. I det här materialet rapporteras endast resultat som noterats vecka 12, då studiernas placebokontrollerade fas avslutades. Den sista behandling som därmed är relevant för resultaten är den som gavs i vecka 4. Kontrollgruppen fick placebo som matchade den aktiva behandlingen.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Jämfört med frågeställningen och de uppställda urvalskriterierna saknas information om effekter av behandling med IL-12/23 (ustekinumab) jämfört med metotrexat samt effekter på livskvalitet för IL-12/23 (ustekinumab) jämfört med TNF-alfahämmare.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen bedömer att IL-12/23-hämmare, i detta fall ustekinumab, har mycket hög kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med TNF-hämmare och jämfört med annan systembehandling för personer med svår psoriasis. Underlaget utgörs av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets, TLV:s bedömningar i beslut om läkemedlen samt beslut om TNF-alfahämmare.

För personer där annan systembehandling är otillräcklig och där behandling med TNF-hämmare har prövats eller där dessa är olämpliga bedömer Socialstyrelsen att interleukinhämmare kan vara kostnadseffektiva eftersom tillståndet svår psoriasis har stor till mycket stor svårighetsgrad och behandlingsalternativen är otillräckliga. Det finns flera TNF-alfahämmare med en total behandlingsekostnad per år som är väsentligt lägre än den årliga behandlingsekostnaden för behandling med interleukinhämmare.

Fem interleukinhämmare ingår i underlaget och skillnader i årsbehandlingsekostnader mellan dessa har stor betydelse eftersom hittills tillgängliga data över skillnader i behandlingseffekt mellan olika interleukinhämmare är osäkra enligt TLV:s bedömning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur.

Resultat från litteratursökning som genomfördes i oktober 2016 och april 2018.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	17 764
Abstracts som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1 817
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	5 studier rapporterade i 6 publikationer

Tabellering av inkluderade studier.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Griffiths et al 2010, [1] Multicentre study carried out at 67 sites worldwide RCT	Population Patients (≥18 year of age), with plaque psoriasis (diagnosis ≥6 months, no other form of psoriasis permitted), with PASI score ≥12, PGA score ≥3, BSA in- volvement ≥10% <i>Baseline characteris- tics</i> <i>Female/Male%</i> I1: 36.4%/63.6% I2: 32.6%/67.4% C: 29.1%/70.9%	Intervention I1: 45 mg us- tekinumab I2: 90 mg us- tekinumab Subcutaneous injections at 0 and 4 weeks I1: n=209 I2: n=347 <i>Drop-out rate</i> <i>(week 12), n (%)</i> I1: 8/209 (3.8%) I2: 5/347 (1.4%)	Comparison C: 50 mg etaner- cept, subcutane- ous injections twice weekly for 12 weeks C: n=347 <i>Drop-out rate</i> <i>(week 12), n (%)</i> C: 11/347 (3.2%)	Analysis model ITT for efficacy outcomes Per protocol for safety outcomes Results (week 12) PASI ≥90, n (%) I1: 76/209 (36.4%) I2: 155/347 (44.7%) C: 80/347 (23.1%) I1 vs C: p<0.001 I2 vs C: p<0.001 PASI ≥75, n (%) – primary endpoint I1: 141/209 (67.5%)	Adverse Events Results (week 0–12) <i>Patients with ≥1 AE, n (%)</i> I1: 138/209 (66.0%) I2: 240/347 (69.2%) C: 243/347 (70.0) <i>Patients with ≥1 serious AEs, n (%)</i> I1: 4/209 (1.9%) I2: 4/347 (1.2%) C: 4/347 (1.2%) <i>AEs leading to withdrawal, n (%)</i>	Risk of bias Acceptable Comment Study sponsored by Centocor Research and Development. Centocor designed the study, con- ducted the data analyses, and par- ticipated in the writing of the man- uscript

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	<i>Ethnicity (Caucasian), %</i> I1: 92.3% I2: 89.0% C: 91.1% <i>Bodyweight (kg), mean±SD</i> I1: 90.8±20.9 I2: 90.4±21.1 C: 91.0±22.8 Randomisation stratified according to site and body-weight (<90 kg, ≥90 kg) Study period March 2007 – January 2009 Follow-up Controlled phase for 12 weeks. Week 12–44 treatment of patients with poor response with ustekinumab (all groups), treatment with ustekinumab if response lost. Week 44–64 follow-up. Results from placebo-controlled phase reported here			I2: 256/347 (73.8%) C: 197/347 (56.8%) I1 vs C: p=0.01 I2 vs C: p<0.001	I1: 4/209 (1.9%) I2: 4/347 (1.2%) C: 8/347 (2.3%) <i>Common AEs</i> <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I1: 21/209 (10.0%) I2: 34/347 (9.8%) C: 30/347 (8.6%) <i>URTI, n (%)</i> I1: 13/209 (6.2%) I2: 22/347 (6.3%) C: 20/347 (5.8%) <i>Headache, n (%)</i> I1: 31/209 (14.8%) I2: 42/347 (12.1%) C: 38/347 (11.0%) <i>Back pain, n (%)</i> I1: 14/209 (6.7%) I2: 15/347 (4.3%) C: 7/347 (2.0%) <i>Injection-site reaction, n (%)</i> I1: 9/209 (4.3%) I2: 13/347 (3.7%) C: 86/347 (24.8%)	
Landells <i>et al</i> 2015, [2]	Population Patients 12 to 17	Intervention 0.75 mg/kg for	Comparison Placebo	Model of analysis ITT	Adverse events <i>Patients with ≥1 AE</i>	Risk of Bias Acceptable

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Multicentre trial carried out at 36 sites in Canada and Europe. RCT	years with moderate-to-severe plaque psoriasis (for ≥ 6 months) with PASI≥ 12, PGA≥ 3, and BSA$\geq 10\%$ <i>Baseline characteristics</i> Females/Males, % I: 55.6%/44.4% C: 45.9%/54.1% Body-weight (kg), mean$\pm$SD I: 62.0$\pm$17.1 C: 64.7$\pm$14.7 <i>Ethnicity (Caucasian), %</i> I: 94.4% C: 91.9% Study period March 2010 – January 2014 Follow-up 12 weeks placebo-controlled phase, through week 52 active treatment phase, follow-up phase through week 60. Results from placebo-controlled phase reported here	patients with a body weight of ≤ 60 kg, 45 mg for patients >60 to ≤ 100 kg, 90 mg dose for patients >100 kg Subcutaneous injections at week 0, 4, 12 week <i>Randomised pop</i> n=36 <i>Drop-out rate, n (%)</i> 1/36 (2.8%)	n=37 <i>drop-out rate, n (%)</i> 0/37 (0%)	Per protocol for AEs <i>Missing data</i> NRI for PGA and PASI Results – week 12 PASI ≥ 75, n (%) I: 29/36 (80.6%) C: 4/37 (10.8%) I vs C: p<0.001 PASI ≥ 90, n (%) I: 22/36 (61.1%) C: 2/37 (5.4%) I vs C: p<0.001 CDLQI change from baseline, mean$\pm$SD, n I: -6.7$\pm$5.6, 32 C: -1.5$\pm$3.2, 32 I vs C: p<0.001	I: 16/36 (44.4%) C: 21/37 (56.8%) <i>Discontinued due to AE, n</i> I: 0/36 (0%) C: 0/37 (0%) <i>Infections, n (%)</i> I: 8/36 (22.2%) C: 14/37 (37.8%) <i>Patients with ≥ 1 SAE</i> I: 0/36 (0%) C: 0/37 (0%)	Comment The study was funded by Janssen Research & Development, LLC Several authors affiliated with Janssen Research & Development, LLC

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Lebwohl et al 2010, [3] Efficacy results reported in Leonardi et al 2008 [4] Study name PHOENIX I Multicentre trial carried out in the US, Canada and Belgium. RCT	Population Reported in Leonardi et al 2008 [4] Baseline characteristics Female/Male, % I1: 32.4%/67.6% I2: 31.4%/68.6% C: 28.2%/71.8% Body weight (kg), mean±SD I1: 93.8±23.9 I2: 93.7±23.8 C: 94.2±23.5 Study period December 2005 – September 2007 Follow-up 12 weeks placebo-controlled phase, followed by active treatment period (weeks 12-40) where placebo group received ustekinumab, followed by a withdrawal period (weeks 40-76). Results from placebo-controlled phase reported here	Intervention I1: 90 mg ustekinumab I2: 45 mg of ustekinumab <i>Randomised, n</i> I1: n=256 I2: n=255 Subcutaneous injection were administered at weeks 0, 4 and every 12 weeks thereafter	Comparison C: placebo <i>Randomised, n</i> C: n=255 Subcutaneous injections of placebo to match active treatment	Analysis model Per protocol Results Week 12 <i>DLQI change, mean±SD, n</i> I1: -8.7±6.47, 249 I2: -8.0±6.87, 254 C: -0.6±5.97, 252 I1, I2 vs C: p<0.001 <i>SF-36 PCS score change, mean±SD, n</i> I1: 3.2±7.6 I2: 2.0±7.4 C: -0.51±7.5 I1, I2, vs C: p<0.001 <i>SF-36 MCS score change, mean±SD, n</i> I1: 2.5±9.5 I2: 2.1±9.3 C: -1.3±7.5 I1, I2, vs C: p<0.001	Adverse events Reported in Leonardi et al 2008 [4]	Risk of bias Acceptable Comments Ustekinumab produced by Centocor, Inc. Study supported by Centocor, Inc. Several of the authors had financial ties/were employed by Centocor, Inc. as well as other pharmaceutical companies
Leonardi et al	Population	Intervention	Comparison	Analysis model	Adverse Events	Risk of bias

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
2008, [4] Quality of life related outcomes reported in Leb- wohl et al. 2010 [3] Multicentre trial, conducted at 48 sites in the US, Canada and Belgium Study name PHOENIX I RCT	Patients ≥18 years of age, with a diagno- sis of plaque psoria- sis (≥6 months), baseline PASI score ≥12, BSA involve- ment ≥10%. No other form or psoriasis Baseline randomisa- tion stratified by investigational site, weight (≤90 kg or >90 kg) <i>Baseline characteris- tics</i> <i>Female/Male, %</i> I1: 32.4%/67.6% I2: 31.4%/68.6% C: 28.2%/71.8% <i>Bodyweight (kg), mean±SD</i> I1: 93.8±23.9 I2: 93.7±23.8 C: 94.2±23.5 Study period December 2005 – September 2007 Follow-up 12 weeks placebo- controlled phase, followed by active treatment period	I1: 90 mg usteki- numab I2: 45 mg of usteki- umab Subcutaneous injection were administered at weeks 0, 4 and every 12 weeks thereafter <i>Randomised, n</i> I1: 256 I2: 255 <i>Drop-out rate (week 12), n (%)</i> I1: 11/256 (4.3%) I2: 2/255 (0.8%)	C: placebo Subcutaneous injections of pla- cebo to match active treatment <i>Randomised, n</i> C: 255 <i>Drop-out rate (week 12), n (%)</i> C: 12/255 (4.7%)	ITT for efficacy outcomes Per protocol (≥1 dose of test sub- stance) for safety analyses Results – week 12 <i>PASI ≥50, n (%)</i> I1: 220/256 (85.9%) I2: 213/255 (83.5%) C: 26/255 (10.2%) I1, I2 vs C: p<0.0001 <i>PASI ≥75, n (%)</i> I1: 170/256 (66.4%) I2: 171/255 (67.1%) C: 8/255 (3.1%) I1, I2 vs C: p<0.0001 <i>PASI ≥90, n (%)</i> I1: 94/256 (36.7%) I2: 106/255 (41.6%) C: 5/255 (2.0%) I1, I2 vs C: p<0.0001 <i>PASI100, n (%)</i> I1: 28/256 (10.9%) I2: 32/255 (12.5%) C: 0/255 (0.0%) I1, I2 vs C: p<0.0001	AEs - week 0–12 <i>Patients with ≥1 AE, n (%)</i> I1: 131/255 (51.4%) I2: 147/255 (57.6%) C: 123/255 (48.2%) <i>AEs leading to withdrawal, n (%)</i> I1: 4/255 (1.6%) I2: 1/255 (0.4%) C: 6/255 (2.4%) <i>Serious AEs, n (%)</i> I1: 2/255 (0.8%) I2: 4/255 (1.6%) C: 2/255 (0.8%) <i>Common AEs</i> <i>URTI, n (%)</i> I1: 16/255 (6.3%) I2: 18/255 (7.1%) C: 16/255 (6.3%) <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I1: 21/255 (8.2%) I2: 26/255 (10.2%) C: 22/255 (8.6%) <i>Arthralgia, n (%)</i> I1: 6/255 (2.4%) I2: 7/255 (2.7%) C: 7/255 (2.7%) <i>Headache, n (%)</i>	Acceptable Comment Study funded by Centocor Inc. who was also involved in the design of the study, carried out the analysis. Sever- al authors have been affiliated with or have financial ties to Centocor inc. or other phar- maceutical com- panies.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	(weeks 12–40) where placebo group received ustekinumab, followed by a withdrawal period (weeks 40–76). Efficacy results from placebo-controlled phase reported here.				I1: 13/255 (5.1%) I2: 14/255 (5.5%) C: 6/255 (2.4%)	
T-F Tsai et al 2011, [5] Multicentre study carried out at 13 sites in Taiwan and Korea Study name PEARL RCT	Population Patients (≥20 year of age with Korean or Taiwanese ancestry), with moderate-to-severe plaque psoriasis and PASI score ≥12, BSA involvement ≥10% <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, %</i> I: 18.0%/82.0% C: 11.7%/88.3% <i>Ethnicity, n (%)</i> <i>Taiwanese/Chinese</i> I: 49.2% C: 50.0% <i>Korean</i> I: 50.8% C: 50.0% <i>BMI (kg/m²), n (%)</i> <i>Normal (BMI<25)</i>	Intervention I: Ustekinumab 45 mg. Subcutaneous injections weeks 0, 4, 16 and placebo at week 12 n=61 <i>Drop-out rate (12 weeks), n (%)</i> 4/61 (6.6%)	Comparison C: placebo. Subcutaneous injections week 0 and 4, crossover to ustekinumab 45 mg at week 12 and 16 n=60 <i>Drop-out rate (12 weeks), n (%)</i> 5/60 (8.3%)	Analysis model ITT for efficacy outcomes through week 12. Per protocol analysis after week 12 Results Week 12 <i>PASI ≥75 – primary endpoint, n (%)</i> I: 41/61 (67.2%) C: 3/60 (1.7%) I vs C: p<0.001 <i>PASI ≥50, n (%)</i> I: 51/61 (83.6%) C: 8/60 (13.3%) I vs C: p<0.001 <i>PASI ≥90, n (%)</i> I: 30/61 (49.2%) C: 1/60 (1.7%) I vs C: p<0.001 <i>PASI 100, n (%)</i>	Adverse effects AEs week 0–12 <i>Patients with ≥1 AE, n (%)</i> I: 40/61 (65.6%) C: 42/60 (70.0%) <i>AE leading to withdrawal, n (%)</i> I: 0/61 (0.0%) C: 3/60 (5.0%) <i>Patients with SAE, n (%)</i> I: 0/61 (0.0%) C: 2/60 (3.3%) <i>Common AEs</i> <i>URTI, n (%)</i> I: 7/61 (11.5%) C: 7/60 (11.7%) <i>Hyperglycemia, n (%)</i> I: 5/61 (8.2%) C: 5/60 (8.3%)	Risk of bias Acceptable Comments Study funded by Centocor Inc., who also provided statistical analysis and writing assistance

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	I: 29/61 (47.5%) C: 33/60 (55.0%) Overweight (BMI ≥25, <30) I: 27/61 (44.3%) C: 21/60 (35.0%) Obese (BMI ≥30) I: 5/61 (8.2%) C: 6/60 (10.0%) Study period December 2008 – March 2010 Follow-up Placebo-controlled phase 0–12 weeks. At 12 weeks placebo group received active treatment, both I and C 45 mg ustekinumab. Results from placebo-controlled phase reported here			I: 5/61 (8.2%) C: 0/60 (0.0%) I vs C: 0.024 DLQI change from baseline mean±SD, n I: -11.2±7.1, 59 C: -0.5±6.5, 60 I vs C: p<0.001	Nasopharyngitis, n (%) I: 5/61 (8.2%) C: 3/60 (5.0%) Pruritus, n (%) I: 5/61 (8.2%) C: 16/60 (26.7%) Cough, n (%) I: 4/61 (6.6%) C: 3/60 (5.0%) Eosinophilia, n (%) I: 2/61 (3.3%) C: 2/60 (3.3%) Psoriasis, n (%) I: 2/61 (3.3%) C: 6/60 (10.0%) Anaemia, n (%) I: 1/61 (1.6%) C: 1/60 (1.7%) Injection site reactions, n (%) I: 1/61 (1.6%) C: 3/60 (5.0%) Eczema, n (%) I: 0/61 (0.0%) C: 0/60 (0.0%) Abnormal hepatic function, n (%)	

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
					I: 0/61 (0.0%) C: 2/60 (3.3%) <i>Psoriatic arthropathy, n (%)</i> I: 0/61 (0.0%) C: 3/60 (5.0%)	
Papp et al 2008, [6] Multicentre study carried out at 70 sites in Europe (Austria, France, Germany, Switzer- land and UK) and North America (Canada and USA). Study name PHOENIX 2 RCT	Population Patients (≥18 years old) with a diagnosis of plaque psoriasis (≥6 months), with a PASI score of ≥12, BSA involvement ≥10% <i>Baseline characteristics</i> <i>Female/Male, %</i> I1: 30.8%/69.2% I2: 33.3%/66.7% C: 31.0%/69.0% <i>Ethnicity</i> No information <i>Bodyweight (kg), mean±SD</i> I1: 90.3±21.0 I2: 91.5±21.3 C: 91.1±21.6 Randomisation was stratified based by investigational site and bodyweight (≤90 kg, or >90 kg), and history of re- sponse, intolerance,	Intervention I1: 45 mg us- tekinumab I2: 90 mg us- tekinumab Subcutaneous injections of ustekinumab at week 0, 4 (place- bo-controlled phase), and week 12, 16 and every 12 weeks thereaf- ter. <i>Randomised population</i> I1: n=409 I2: n=411 <i>Drop-out rate (week 0-12)</i> I1: 6/409=1.5% I2: 9/411=2.2%	Comparison C: placebo After 12 weeks patients were re- randomised to active treatment (45 mg or 90 mg ustekinumab every 12 weeks) <i>Randomised population</i> C: n=410 <i>Drop-out rate (week 0-12)</i> C: 18/410=4.4%	Analysis model ITT Safety population: patients who re- ceived ≥1 dose of substance Results Week 12 <i>PASI ≥50, n (%)</i> I1: 342/409 (83.6%) I2: 367/411 (89.3%) C: 41/410 (10.0%) I1, I2 vs C: p<0.0001 <i>PASI ≥75, n (%) – primary endpoint</i> I1: 273/409 (66.7%) I2: 311/411 (75.7%) C: 15/410 (3.7%) I1, I2 vs C: p<0.0001 <i>PASI ≥90, n (%)</i> I1: 173/409 (42.3%) I2: 209/411 (50.9%) C: 3/410 (0.7%) I1, I2 vs C:	Adverse events AEs week 0-12 <i>Patients with ≥1 AE, n (%)</i> I1: 217/409 (53.1%) I2: 197/411 (47.9%) C: 204/410 (49.8%) <i>AEs leading to withdrawal, n (%)</i> I1: 1/409 (0.2%) I2: 6/411 (1.5%) C: 8/410 (2.0%) <i>Serious AEs, n (%)</i> I1: 8/409 (2.0%) I2: 5/411 (1.2%) C: 8/410 (2.0%) Common adverse events, week 0-12 presented here <i>Arthralgia, n (%)</i> I1: 14/409 (3.4%) I2: 10/411 (2.4%) C: 12/204 (2.9%) <i>Cough, n (%)</i>	Risk of bias Acceptable Comments Study funded by Centocor Inc., Centocor was involved in the design of the study and data analysis

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	or contraindication to more/less than three conventional therapies. Study period March 2007 – September 2007 Follow-up Placebo-controlled phase week 0–12, followed by a cross-over phase where all groups received active treatment (week 12–28), and a randomised dose intensification phase (week 28–52). Results from placebo-controlled phase reported here			p<0.0001 <i>PASI 100, n (%)</i> I1: 74/409 (18.1%) I2: 75/411 (18.2%) C: 0/410 (0.0%) I1, I2 vs C: p<0.0001 <i>DLQI change, mean±SD; median [IQR], n</i> I1: -9.3±7.12, -8.00 (-14.0, -4.0), 401 I2: -10.0±6.67, -9.00 (-14.0, -5.0), 402 C: -0.5±5.66; -0.50 (-4.0, 3.0), 400 I1, I2 vs C: p<0.0001	I1: 3/409 (0.7%) I2: 4/411 (1.0%) C: 7/410 (1.7%) <i>Headache, n (%)</i> I1: 19/409 (4.6%) I2: 19/411 (4.6%) C: 17/410 (4.1%) <i>Injection site erythema, n (%)</i> I1: 6/409 (1.5%) I2: 6/411 (1.5%) C: 1/410 (0.2%) <i>Nasopharyngitis, n (%)</i> I1: 30/409 (7.3%) I2: 28/411 (6.8%) C: 29/410 (7.1%) <i>URTI, n (%)</i> I1: 18/409 (4.4%) I2: 12/411 (2.9%) C: 14/410 (3.4%)	

AE – adverse events; BSA – body surface area; CDLQI – children's dermatology life quality index; DLQI – dermatology life quality index; ITT – intention-to-treat; IQR – Interquartile range; MCS; mental component summary score; NRI – non-responder imputation; PASI – psoriasis area and severity index; PCS – physical component summary score; PGA – physician's global assessment; SD – standard deviation; SE – standard error; URTI – upper respiratory tract infection

Övergripande summering av effekt

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka för systemisk behandling med IL-12/23-hämmaren ustekinumab 45 eller 90 mg vecka 0 och 4 jämfört med TNF-alfahämmaren etanercept 100 mg per vecka.

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: Andelen som uppnått PASI ≥75–90 efter 12 veckor	n=903 (1 RCT-studie, #1)	Systemisk behandling med ustekinumab har bättre effekt på psoriasis än behandling med etanercept	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Samtliga effektmått är hämtade från enbart en studie, med kvalitetsbrister

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka för systemisk behandling med IL-12/23-hämmaren ustekinumab 45 eller 90 mg vecka 0 och 4 jämfört med placebo.

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: Andelen som uppnått PASI ≥75–100 efter 12 veckor	n=2 227 (4 RCT-studier, #2, 4, 5 och 6))	Systemisk behandling med ustekinumab har bättre effekt på psoriasis än placebo	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	10 effektmått med resultat från 4 studier visar entydigt att behandling med ustekinumab har bättre effekt än psoriasis placebo
Livskvalitet: Förändring på DLQI respektive SF-36 efter	n=2 227 (4 RCT-studier, #2, 3, 5 och 6))	Systemisk behandling med ustekinumab har bättre effekt på livskvalitet vid psoriasis än placebo	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	7 effektmått med resultat från 4 studier visar entydigt att behandling med ustekinumab har bättre effekt på psoriasis än placebo

Summering av enskilda resultat

Summering av effekt och evidensstyrka, ustekinumab 45 mg/vecka 0 och 4 jämfört med TNF-hämmare (etanercept 50 mg 2 ggr/vecka).

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥ 75 efter 12 veckor	n=556 (1 RCT-studie, #1)	56,8 % i etanerceptgruppen uppnådde PASI ≥ 75	10,7 procentenheter fler i ustekinumabgruppen uppnådde PASI ≥ 75 .	RR: 1,19 (95 % KI, 1,04 till 1,36)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Enbart en studie med kvalitetsbrister (oblindad behandling)
Psoriasis: PASI ≥ 90 efter 12 veckor	n=556 (1 RCT-studie, #1)	23,1 % i etanerceptgruppen uppnådde PASI ≥ 90	13,3 procentenheter fler i ustekinumabgruppen uppnådde PASI ≥ 90	RR: 1,58 (95 % KI, 1,21 till 2,05)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Enbart en studie med kvalitetsbrister (oblindad behandling)

Summering av effekt och evidensstyrka, ustekinumab 90 mg/vecka 0 och 4 jämfört med TNF-hämmare (etanercept 50 mg 2 ggr/vecka).

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥ 75 efter 12 veckor	n=694 (1 RCT-studie, #1)	56,8 % i etanerceptgruppen uppnådde PASI ≥ 75	17,0 procentenheter fler i ustekinumabgruppen uppnådde PASI ≥ 75	RR: 1,30 (95 % KI, 1,16 till 1,45)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Enbart en studie med kvalitetsbrister (oblindad behandling)
Psoriasis: PASI ≥ 90 efter 12 veckor	n=694 (1 RCT-studie, #1)	23,1 % i etanerceptgruppen uppnådde PASI ≥ 90	21,6 procentenheter fler i ustekinumabgruppen uppnådde PASI ≥ 90	RR: 1,94 (95 % KI, 1,55 till 2,43)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Enbart en studie med kvalitetsbrister (oblindad behandling)

Summering av effekt och evidensstyrka, ustekinumab 45 mg/vecka 0 och 4 jämfört med placebo.

Effektmått	Antal delta-gare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50 efter 12 veckor	n=1 450 (3 RCT-studier, #4, #5 och #6)	10,3 % i placebogruppen uppnådde PASI ≥50	73,2 procentenheter fler i ustekinumabgruppen uppnådde PASI ≥50	RR: 8,05 (95 % KI, 6,48 till 9,99) <i>Metaanalys. Se figur 1</i>	Måttligt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Samtliga studier är företagssponsrade och 2 av 3 beroende av varandra
Psoriasis: PASI ≥75 efter 12 veckor	n=1 450 (3 RCT-studier, #4, #5 och #6)	3,6 % i placebogruppen uppnådde PASI ≥75	63,3 procentenheter fler i ustekinumabgruppen uppnådde PASI ≥75	RR: 18,48 (95 % KI, 12,63 till 27,05) <i>Metaanalys. Se figur 2</i>	Måttligt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Samtliga studier är företagssponsrade och 2 av 3 beroende av varandra
Psoriasis: PASI ≥90 efter 12 veckor	n=1 450 (3 RCT-studier, #4, #5 och #6)	1,2 % i placebogruppen uppnådde PASI ≥90	41,4 procentenheter fler i ustekinumabgruppen uppnådde PASI ≥90	RR: 30,76 (95 % KI, 15,98 till 59,22) <i>Metaanalys. Se figur 3</i>	Måttligt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Samtliga studier är företagssponsrade och 2 av 3 beroende av varandra
Psoriasis: PASI 100 efter 12 veckor	n=1 450 (3 RCT-studier, #4, #5 och #6)	0 % i placebogruppen uppnådde PASI 100	15,3 procentenheter fler i ustekinumabgruppen uppnådde PASI 100	RR: 48,73 (95 % KI, 9,61 till 247,10) <i>Metaanalys. Se figur 4</i>	Måttligt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1) Heterogenitet (gränsfall)	Samtliga studier är företagssponsrade och 2 av 3 beroende av varandra
Livskvalitet: förändring på DLQI efter 12 veckor	n=1 426 (3 RCT-studier, #3, #5 och #6)	Den genomsnittliga förändringen på DLQI i placebogruppen var: -0,53 (SD 6,05)	Skillnaden mellan ustekinumab och placebogruppen var: -8,66 (95 % KI, -10,11 till -7,20)	Standardiserad medelvärdesskillnad mellan grupperna: -1,31 (95 % KI, -1,51 till -1,11) <i>Metaanalys. Se figur 5</i>	Måttligt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Samtliga studier är företagssponsrade och 2 av 3 beroende av varandra
Livskvalitet: förändring på SF-36, Physical Component	n=510 (1 RCT-studie, #3)	Den genomsnittliga förändringen på PCS i placebogruppen var: -0,51 (SD 7,5)	Skillnaden mellan ustekinumab och placebogruppen var: 2,51 (95 % KI, 1,22 till 3,80)	Standardiserad medelvärdesskillnad mellan grupperna: 0,34 (95 % KI, 0,16 till 0,51)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (gränsfall) Överförbarhet (-1)	En företagssponsrad studie av god kvalitet

Effektmått	Antal delta-gare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontroll-gruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Summary Score, efter 12 veckor							
Livskvalitet: förändring på SF-36, Mental Component Summary Score, efter 12 veckor	n=510 (1 RCT-studie, #3)	Den genomsnittliga förändringen på MCS i placebogrupper var: -1,3 (7,5)	Skillnaden mellan ustekinumab och placebogrupper var: 3,40 (95% KI, 1,93 till 4,87)	Standardiserad medelvärdesskillnad mellan grupperna: 0,40 (95 % KI, 0,23 till 0,58)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (gränsfall) Överförbarhet (-1)	En företagssponsrad studie av god kvalitet

Summering av effekt och evidensstyrka, ustekinumab 90 mg/vecka 0 och 4 jämfört med placebo.

Effektmått	Antal delta-gare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontroll-gruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥50 efter 12 veckor	n=1 332 (2 RCT-studier, #4 och #6)	10,1 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥50	77,9 procentenheter fler i ustekinumabgruppen uppnådde PASI ≥50	RR: 8,73 (95 % KI, 6,95 till 10,98) <i>Metaanalys. Se figur 6</i>	Måttligt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Båda studier är företagssponsrade och beroende av varandra
Psoriasis: PASI ≥75 efter 12 veckor	n=1 332 (2 RCT-studier, #4 och #6)	3,4 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥75	68,7 procentenheter fler i ustekinumabgruppen uppnådde PASI ≥75	RR: 20,85 (95 % KI, 13,92 till 31,24) <i>Metaanalys. Se figur 7</i>	Måttligt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Båda studier är företagssponsrade och beroende av varandra
Psoriasis: PASI ≥90 efter 12 veckor	n=1 332 (2 RCT-studier, #4 och #6)	1,2 % i placebo-gruppen uppnådde PASI ≥90	44,2 procentenheter fler i ustekinumabgruppen uppnådde PASI ≥90	RR: 37,76 (95 % KI, 18,86 till 75,60) <i>Metaanalys. Se figur 8</i>	Måttligt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Båda studier är företagssponsrade och beroende av varandra
Psoriasis: PASI 100	n=1 332 (2 RCT-	0 % i placebo-gruppen upp-	15,4 procentenheter fler i usteki-	RR: 103,69 (95 % KI, 14,51 till 740,87)	Måttligt vetenskapligt un-	Studiekvalitet (-1)	Båda studier är företagssponsrade

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
efter 12 veckor	studier, #4 och #6)	nådde PASI 100	numabgruppen uppnådde PASI 100	Metaanalys. Se figur 9	derlag ⊕⊕⊕○		och beroende av varandra
Livskvalitet: förändring på DLQI efter 12 veckor	n=1 303 (2 RCT-studier, #3 och #6)	Den genomsnittliga förändringen på DLQI i placebogrupperna var: -0,55 (SD 5,82)	Skillnaden mellan ustekinumab och placebogrupperna var: -8,97 (95 % KI, -9,64 till -8,29)	Standardiserad medelvärdesskillnad mellan grupperna: -1,44 (95 % KI, -1,56 till -1,32) Metaanalys. Se figur 10	Måttligt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Båda studier är företagssponsrade och beroende av varandra
Livskvalitet: förändring på SF-36, Physical Component Summary Score, efter 12 veckor	n=511 (1 RCT-studie, #3)	PCS-förändring för placebo-gruppen: Mean (SD): -0,51 (7,5)	Skillnaden mellan ustekinumab och placebogrupperna var: 3,71 (95 % KI, 2,40 till 5,02)	Standardiserad medelvärdesskillnad mellan grupperna: 0,49 (95 % KI, 0,31 till 0,67)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (gränsfall) Överförbarhet (-1)	En företagssponsrad studie
Livskvalitet: förändring på SF-36, Mental Component Summary Score, efter 12 veckor	n=511 (1 RCT-studie, #3)	MCS-förändring för placebo-gruppen: Mean (SD): -1,3 (7,5)	Skillnaden mellan ustekinumab och placebogrupperna var: 3,80 (95 % KI, 2,32 till 5,28)	Standardiserad medelvärdesskillnad mellan grupperna: 0,44 (95 % KI, 0,27 till 0,62)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (gränsfall) Överförbarhet (-1)	En företagssponsrad studie

Summering av effekt och evidensstyrka, ustekinumab 0,75 mg/kg vid vikt <60 kg, 45 mg vid vikt från 60kg till <100 kg och 90 mg vid vikt >100 kg (hos barn 12–17 år)/vecka 0 och 4 jämfört med placebo.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, samt referens #)	Effekt i kontroll- gruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: PASI ≥75 efter 12 veckor	n=64 (1 RCT-studie, #2)	10,8 % i place- bogruppen upp- nådde PASI ≥75	69,7 procenten- heter fler i us- tekinumab- gruppen upp- nådde PASI ≥75	RR: 7,45 (95 % KI, 2,91 till 19,06)	Otillräckligt veten- skapligt underlag ⊕○○○	En studie	Enbart en studie med få deltagare
Psoriasis: PASI ≥90 efter 12 veckor	n=64 (1 RCT-studie, #2)	5,4 % i placebo- gruppen upp- nådde PASI ≥90	55,7 procenten- heter fler i us- tekinumab- gruppen upp- nådde PASI ≥90	RR: 11,31 (95 % KI, 2,86 till 44,62)	Otillräckligt veten- skapligt underlag ⊕○○○	En studie	Enbart en studie med få deltagare
Livskvalitet: förändring på CDLQI efter 12 veckor	n=64 (1 RCT- studie, #2)	Den genomsnitt- liga förändringen på DLQI i place- bogruppen var: -1,5 (SD 3,2)	Skillnaden mellan ustekinumab och placebogruppen var -5,20 (95 % KI, -7,43 till - 2,97)	Standardiserad medelvärdeskillnad mellan grupperna: - 1,13 (95 % KI, -1,66 till -0,60)	Otillräckligt veten- skapligt underlag ⊕○○○	En studie	Enbart en studie med få deltagare

Litteratursökning

Cochrane

Title: Psoriasis, 1606, ytterligare sökning 1610, 1804

Search terms	
Population: Psoriasis	
1.	[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]
2.	(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3.	1 OR 2
Intervention: Topical therapies –original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches	
4.	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or (topical or antisporiat* or emollient* or moisturizer*):kw or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*)):ti,ab,kw
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	
5.	[mh "coal tar"] or [mh anthralin] or [mh budesonide] or [mh calcitriol] or [mh tacrolimus] or [mh pimecrolimus] or [mh "adrenal cortex hormones"] or [mh hydrocortisone] or [mh fludrocortisone] or [mh beclomethasone] or [mh betamethasone] or [mh desoximetasone] or [mh diflucortolone] or [mh "fluocinolone acetonide"] or [mh fluocinonide] or [mh fluocortolone] or [mh diflucortolone] or [mh flurandrenolone] or [mh halcinonide] or [mh triamcinolone] or [mh "triamcinolone acetonide"]
6.	"coal tar" or "carbo dome" or alphosyl or clinitar or exorex or gelcosal or gelscotar or pragmatar or psorigel or balneum or polytar or polytar or psoriderm or tarcortin or cocois or (t next gel) or capasal or ceanel or clinitar or ionil or meted or pentrax or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or emollient* or budesonide or (vitamin next analog*) or (vitamin next derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or dovonex or dovobet or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or (topical next retinoid*) or (topical next macrolactam*) or (topical next immunosuppressant*) or "adrenal cortex hormones" or corticosteroid* or (cortico next steroid*) or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortfair or cortril or fludrocortisone or cobadex or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or "hydrocortisone butyrate" or locoid or "alclometasone dipropionate" or modrasone or beclomethasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or bettamousse or "clobetasol propionate" or dermovate or "clobetasone butyrate" or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or stiedex or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or "fluticasone propionate" or cutivate or halcinonide or halciderm or "mometasone furoate" or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or "tri-adcortyl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7.	4 OR 5 OR 6
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017	
8.	[mh phototherapy] or [mh photochemotherapy] or [mh "ultraviolet rays"] or [mh "ultraviolet therapy"] or [mh "puva therapy"] or [mh "laser therapy"] or [mh "lasers, excimer"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreenor]
9.	(phototherap* or photochemotherap* or ultraviolet* or (ultra next violet*) or actinotherapies or UV or UVB or UVA or PUVA* or "narrow band" or psoralen* or laser or lasers or heliotherap* or sunbed* or (sun next bed*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
10.	8 OR 9
Intervention: Synthetic systemic therapies	
11.	[mh methotrexate] or [mh cyclosporine] or [mh acitretin]
12.	methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
13.	11 OR 12
Intervention: Biological systemic therapies	
14.	[mh "biological therapy"] or [mh "biological products"] or [mh "tumor necrosis factor-

	alpha"] or [mh fumarates] or [mh "dimethyl fumarate"] or [mh "phosphodiesterase 4 inhibitors"] or [mh "antibodies, monoclonal"] or [mh infliximab] or [mh "anti-inflammatory agents, non-steroidal"] or [mh etanercept] or [mh ustekinumab] or [mh adalimumab]
15.	("biological therapy" or "biological therapies" or biotherap* or biologics or fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or "phosphodiesterase type 4 inhibitors" or "PDE 4 inhibitors" or apremilast or "monoclonal antibodies" or infliximab or "MAb cA2" or "monoclonal antibody cA2" or remicade or "non-steroidal anti-inflammatory agents" or etanercept or enbrel* or "CNTO-1275" OR "CNTO 1275" or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or "D2E7 antibody" or humira or secukinumab or cosentyx or "AIN 457" or "AIN-457" or "interleukin-12" or "interleukin-17" or "interleukin-23" or "il-12" or "il-17" or "il-23" or "tumor necrosis factor-alpha" or tnfalpa or "tnf-alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
16.	14 OR 15
Combined sets	
17.	3 AND 7 =1424 – not updated, not included in the final SBU searches
18.	3 AND 10 = 784 - not updated, not included in the final SBU searches
19.	3 AND 13 =798
20.	3 AND 16 = 1960

Embase

Title: Psoriasis, 1606, ytterligare sökning 1610, 1804

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	77,840
2.	(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	64,412
3.	1 OR 2	81,869
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	'emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de	215,537
5.	(topical or antipsoriatic* OR emollient* OR moisturizer*):ti OR ((dermatologic NEXT/1 agent*) OR keratolytic OR salicylic acid* OR urea):ab,ti	235,670
6.	4 OR 5	417,632
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
7.	'coal tar'/exp OR 'dithranol'/exp OR 'tazarotene'/exp OR 'vitamin d derivative'/exp OR 'calcipotriol'/exp OR 'calcitriol'/exp OR 'tacalcitol'/exp OR 'budesonide'/exp OR 'pimecrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'clobetasol'/exp OR 'betamethasone'/exp OR 'beclometasone'/exp OR 'dithranol plus salicylic acid'/exp OR 'bergapten'/exp OR 'psoradexan'/exp OR 'psorin'/exp OR 'hydrocortisone butyrate'/exp OR 'hydrocortisone plus urea'/exp OR 'alclometasone dipropionate'/exp OR 'betamethasone valerate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'clobetasone butyrate'/exp OR 'desoximetasone'/exp OR 'diflucortolone'/exp OR 'fluocinonide'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'fluocinolone'/exp OR 'halcinonide'/exp OR 'mometasone furoate'/exp OR 'fluocortolone'/exp OR 'fluocinolone acetate'/exp OR 'fludroxycortide'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone acetate'/exp	888,988
8.	('coal tar' OR 'carbo dome' OR alphosyl OR clinitar OR exorex OR cocois OR 't gel' OR capasal OR ceanel OR ionil OR meted OR pentrax OR gelcosal OR gelsotar OR pragmatar OR psoriderm OR psorigel OR balneum OR polytar OR tarcorfin OR dithranol OR dithrocream OR anthralin OR micanol OR psorin OR 'vitamin d analogue' OR 'vitamin d derivative' OR betesil OR clarelux OR etrivex OR xamiol or pinetarsol OR sebco OR emollient* OR calcipotriol OR calcipotriene OR dovonex OR dovobet OR daivobet or daivonex OR tacalcitol OR curatoderm OR tazarotene OR zorac OR silkis OR paricalcitol OR maxacalcitol OR budesonide OR tacrolimus OR topical OR pimecrolimus OR elidel OR (topical NEXT/1 retinoid*) OR (topical NEXT/1 macrolactam*) OR (topical NEXT/1 immunosuppressant*) OR corticosteroid* OR corticoid* OR (cortico NEXT/1 steroid*) OR hydrocortison* OR cobadex OR dioderm OR efcortelan OR hydrocortisyl OR mildison OR alphaderm OR calmurid OR locoid or modrasone or (beclomethasone NEXT/1 dipropionate) OR 'alclometasone dipropionate' OR propaderm OR betamethasone OR 'betamethasone esters' OR betacap OR betnovate OR diprosone OR diprosalic OR bettamousse OR 'clobetasol propionate' OR dermovate OR clobetasol OR 'clobetasone butyrate' OR eumovate OR trimovate OR desoxymetasone OR desoxymetasone OR stiedex OR 'diflucortolone valerate' OR nerisone OR 'fluocinolone acetate' OR synalar OR fluocinonide or	183,173

	metosyn OR ultralanum or flurandrenolone or fludroxycortid* or haelan or 'fluticasone propionate' or cutivate or halcinonide or halciderm OR 'mometasone furoate' or elocon or adcortyl or aureocort or nystadermal OR triadcortyl OR 'tri adcortyl':ab,ti	
9.	7 OR 8	913,908
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
10.	'phototherapy'/exp OR 'PUVA'/exp OR 'psoralen'/exp OR 'ultraviolet radiation'/exp OR 'excimer laser'/exp OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreen'/exp	215,537
11.	((radiation NEXT/1 therap*) OR phototherap* OR heliotherap* OR (light NEXT/1 therap*) OR photochemotherap* OR ultraviolet* OR (ultr NEXT/1 violet*) OR actinotherapies OR UV OR UVB OR UVA OR PUVA*OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*) OR (narrow-band NEXT/1 imag*) OR psoralen* OR laser OR lasers OR heliotherap* OR tanning OR sunbath* OR (sun NEXT/1 bath*) OR sunbed* OR (sun NEXT/1 bed*) OR (sun NEXT/1 screen*)):ab,ti	235,670
12.	10 OR 11	417,632
Intervention: Synthetic systemic therapies		
13.	'methotrexate'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'etretin'/exp	278,969
14.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or 'antipsoriasis agent' or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin):ab,ti	122,632
15.	13 OR 14	291,169
Intervention: Biological systemic therapies		
16.	('biological therapy'/exp AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'clinical trial'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug dose'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'pharmacology'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk)) OR 'biological product'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_cb,dd_do,dd_dt OR ((biological NEXT/1 therap*) OR biotherap* OR biologics):ti	785,038
Intervention: Biological systemic therapies		
17.	'fumaric acid derivative'/exp OR 'phosphodiesterase iv inhibitor'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'etanercept'/exp	1,109,503
18.	((FAE OR DMF OR MMF OR 'interleukin-12' OR 'interleukin-17' OR 'interleukin-23' OR 'il-12' OR '-17' OR 'il-23' OR 'tumor necrosis factor-alpha' OR tnfa OR 'tnf-alpha') NEAR/15 (psori* OR pustulo*)):ti OR (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* OR 'phosphodiesterase type 4 inhibitors' or 'PDE 4 inhibitors' OR apremilast OR secukinumab OR 'monoclonal antibodies' or infliximab OR 'Mab cA2' OR 'monoclonal antibody cA2' OR remicade OR 'non-steroidal anti-inflammatory agents' or etanercept or enbrel* or 'CNTO-1275' OR 'CNTO 1275' or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or 'D2E7 antibody' or humira or secukinumab or cosentyx or 'AIN 457' or 'AIN-457'):ab,ti	157,473
19.	16 OR 17 OR 18	1,812,293
Combined sets		
20.	3 AND 6 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	7079
21.	3 AND 9 - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches	16,417
22.	3 AND 12 - original searches Oct 2016 - not updated, not included in the final SBU searches	10,303
23.	3 AND 15	15,575
24.	3 AND 19	28,109
Study types:		
25.	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) ¹	1,602,588
Limits:		
26.	[(danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
27.	(['animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
Studies		
28.	(20 AND 25 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	802

¹ Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

29.	(21 AND 26 AND 26) NOT 27 – not updated, not included in the final SBU searches	1510
30.	(22 AND 25 AND 26) NOT 27 - not updated, not included in the final SBU searches	1021
31.	(23 AND 25 AND 26) NOT 27	2273
32.	(24 AND 25 AND 26) NOT 27	5012
33.	31 OR 32	5230

Medline

Title: Psoriasis, 1610, 1804

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	35469
2.	(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	45081
3.	1 OR 2	47960
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
4.	exp Dermatologic Agents/or antipruritics/ or astringents/ or emollients/ or keratolytic agents/ or exp Hydroxy Acids/ or Urea/or Salicylic Acid/	1010814
5.	(topical or antispotiat* or emollient* or moisturizer*).ti,kw or (dermatologic agent* or keratolytic or salicylic acid* or urea).ti,ab,kw.	108548
6.	4 OR 5	1059213
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU HTA report		
7.	exp Steroids/	792803
8.	steroid*.ti,kw.	71472
9.	7 OR 8	815300
Intervention: Topical therapies - original searches Oct 2016 – not updated, not included in the final SBU searches		
10.	coal tar/ or anthralin/ or budesonide/or calcitriol/ or tacrolimus/ or pimecrolimus/ or exp adrenal cortex hormones/ or exp hydrocortisone/ or fludrocortisone/ or beclomethasone/ or betamethasone/ or betamethasone valerate/ or desoximetasone/ or diflucortolone/ or exp fluocinolone acetonide/ or fluocinonide/ or fluocortolone/ or diflucortolone/ or flurandrenolone/ or halcinonide/ or triamcinolone/ or triamcinolone acetonide/ or clobetasol/or Vitamin D/	396736
11.	(coal tar or carbo dome or alphosyl or clinitar or exorex or psorigel or balneum or polytar or tar cortin or cocois or (t adj gel) or clinitar or ionil or meted or anthralin or diethanol or diethrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or budesonide or vitamin d or (vitamin adj2 analog*) or (vitamin adj2 derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or daivobet or daivonex or mometasone or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or paricalcitol or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or topical retinoid* or topical macrolactam* or topical immunosuppressant* or adrenal cortex hormones or corticoid* or corticosteroid* or cortico steroid* or hydrocortison*or cortisol or epicortisol or cortril or fludrocortisone or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or locoid or alclometasone dipropionate or modrasone or beclometasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or clobetasol* or clobetasone butyrate or dermivate or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or fluticasone propionate or cutivate or halcinonide or halciderm or mometasone furoate or elocon or triamcinolone or adacortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadacortyl or tri-adacortyl or cignolin or liquor carbonis detergens).ti,ab,kw.	179657
12.	9 OR 10 OR 11	491757
Intervention: Phototherapies – last updated Dec 2017		
13.	exp phototherapy/ or color therapy/ or heliotherapy/ or intense pulsed light therapy/ or Laser Therapy/ or exp low-level light therapy/ or photochemotherapy/ or hemato-porphyrin photoradiation/ or ultraviolet therapy/ or exp puva therapy/ or photophere-sis/ or Lasers, Excimer/ or optical imaging/ or exp narrow band imaging/ or tomogra-phy, optical/ or transillumination/ or photosensitizing agents/ or sunscreening agents/	97412
14.	radiation therap*.ti,kw or (phototherap* or heliotherap* or light therap* or pho-	466487

	tochemotherap* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheres* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	
15.	13 OR 14	506396
Intervention: Synthetic systemic therapies		
16.	methotrexate/ or exp cyclosporine/ or acitretin/	63549
17.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin).ti,ab,kw.	86227
18.	16 OR 17	103419
Intervention: Biological systemic therapies		
19.	exp Biological Therapy/ or exp Biological Products/	1029944
20.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw	4476
21.	19 OR 20	1032412
Intervention: Biological systemic therapies		
22.	exp Biological Therapy/ae, mt or exp Biological Products/pd, tu, th or Tumor Necrosis Factor-alpha/ or fumarates/ or dimethyl fumarate/ or phosphodiesterase inhibitors/ or phosphodiesterase 4 inhibitors/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/ or Ustekinumab/ or Adalimumab/ or infliximab/ or Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or Etanercept/ or exp interleukin-12/ or interleukin-17/ or exp interleukin-23/	719639
23.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw or (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or phosphodiesterase type 4 inhibitors or PDE 4 inhibitor* or apremilast or secukinumab or monoclonal antibodies or infliximab or MAb cA2 or monoclonal antibody cA2 or remicade or non-steroidal anti-inflammatory agent* or etanercept or enbrel* or CNTO-1275 OR CNTO 1275 or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or D2E7 antibody or humira or secukinumab or cosentyx or AIN 457 or AIN-457 or interleukin-12 or interleukin-17 or interleukin-23 or il-12 or il-17 or il-23 or tumor necrosis factor-alpha or tnfalpa or tnfa).ti,ab,kw.	316630
24.	22 OR 23	860370
Combined sets		
25.	3 AND 6 not updated not included in the final SBU searches	9157
26.	3 AND 9 not updated not included in the final SBU searches	3294
27.	3 AND 12 not updated not included in the final SBU searches	5472
28.	3 AND 15 not updated not included in the final SBU searches	4857
29.	3 AND 18	4656
30.	3 AND 21	2476
31.	3 AND 24	9937
Study types		
32.	(exp clinical trial/ or controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp Controlled Clinical Trials as Topic) or randomi#ed.ti,ab,kw. or placebo.ab,kw. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial*.ti,ab,kw. or groups.ab	4534380
Limits:		
33.	danish or english or norwegian or swedish	
34.	(Animals/ not (Humans/ and Animals/) or (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or canine or canines or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,kw.)	5599093
Studies:		
35.	(25 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	1700
36.	(26 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	784
37.	(27 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	3137
38.	(28 AND 32 AND 33) NOT 34 (not updated not included in the final SBU searches)	2190
39.	(29 AND 32 AND 33) NOT 34	3316
40.	(30 AND 32 AND 33) NOT 34	1248
41.	(31 AND 32 AND 33) NOT 34	5706
42.	39 OR 40 OR 41	8222

Referenser

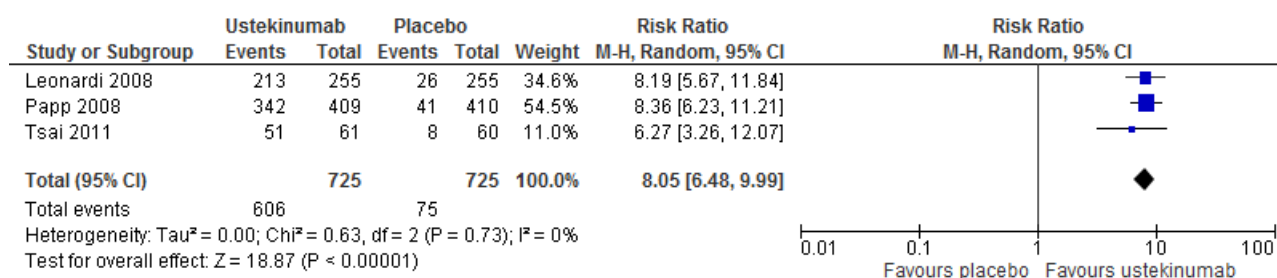
1. Griffiths CEM, Strober BE, Van PK, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2010;362:118-128.
2. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of the randomized phase 3 CADMUS study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015;73:594-603.
3. Lebwohl M, Papp K, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *British Journal of Dermatology* 2010;162:137-46.
4. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).[Erratum appears in *Lancet*. 2008 May 31;371(9627):1838]. *Lancet* 2008;371:1665-74.
5. Tsai TF, Ho JC, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen YK, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *Journal of Dermatological Science* 2011;63:154-63.
6. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84.

Bilaga: sammanvägda resultat

Metaanalyser och forest-plots för sammanvägda resultat presenterade i tabell 7

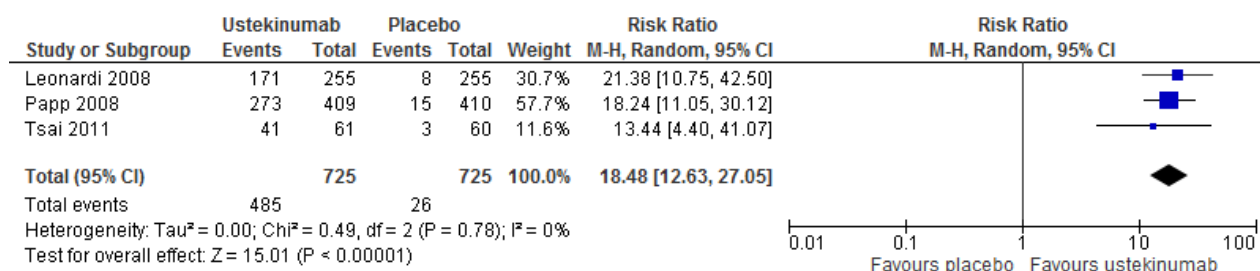
Figur 1. Andelen som uppnådde PASI ≥ 50 efter 12 veckor

Sammanvägda resultat från studierna #4, #5 och #6



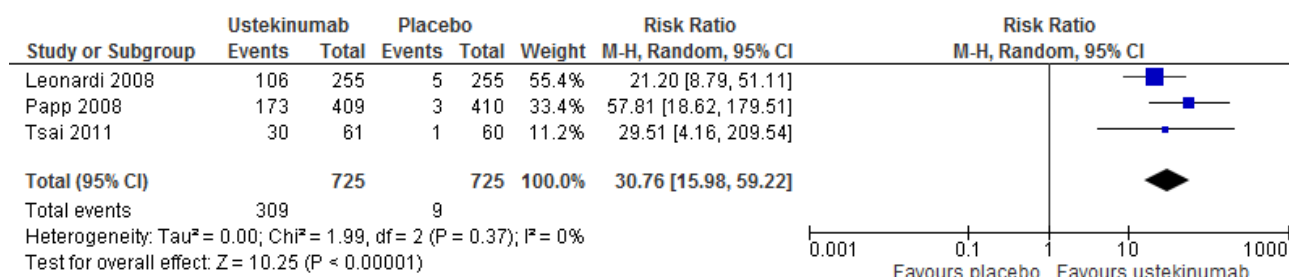
Figur 2. Andelen som uppnådde PASI ≥ 75 efter 12 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #4, #5 och #6



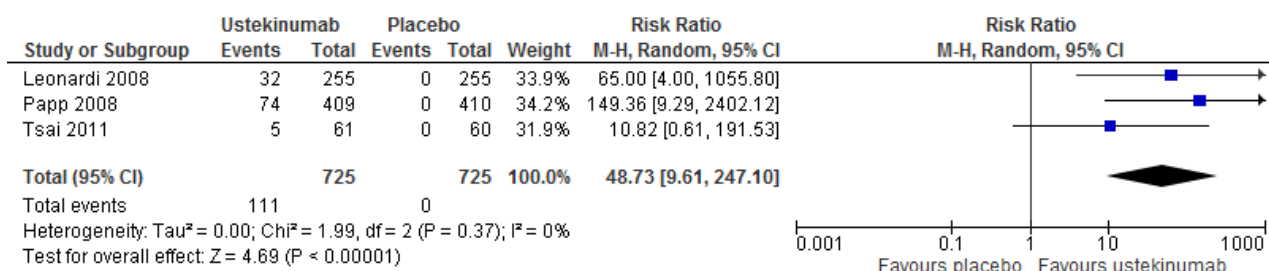
Figur 3. Andelen som uppnådde PASI ≥ 90 efter 12 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #4, #5 och #6



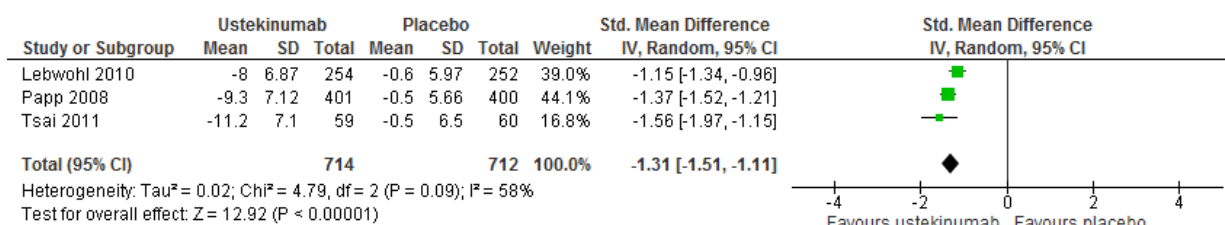
Figur 4. Andelen som uppnådde PASI 100 efter 12 veckor

Sammanvägda resultat från studierna #4, #5 och #6



Figur 5. Förändring på DLQI efter 12 veckor

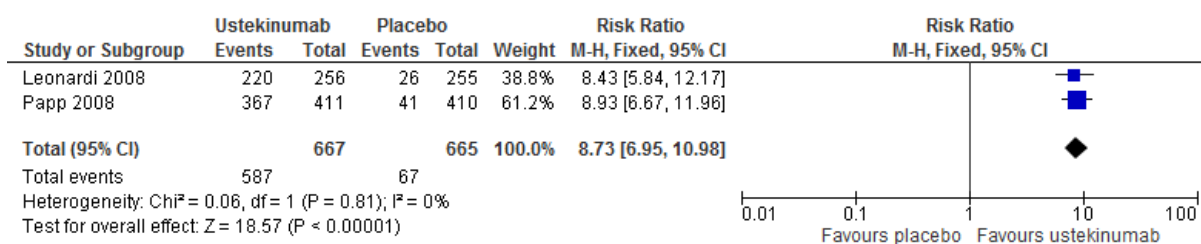
Sammanvägda resultat från studierna #3, #5 och #6



Metaanalyser och forest-plots för sammanvägda resultat presenterade i tabell 8

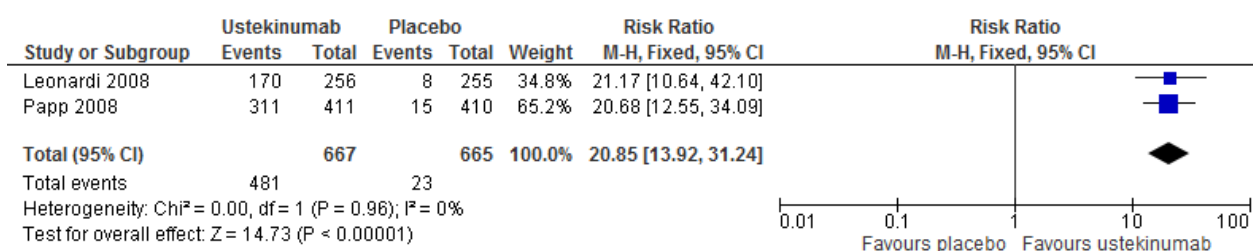
Figur 6. Andelen som uppnådde PASI ≥ 50 efter 12 veckor.

Sammanvägda resultat från studierna #4 och #6



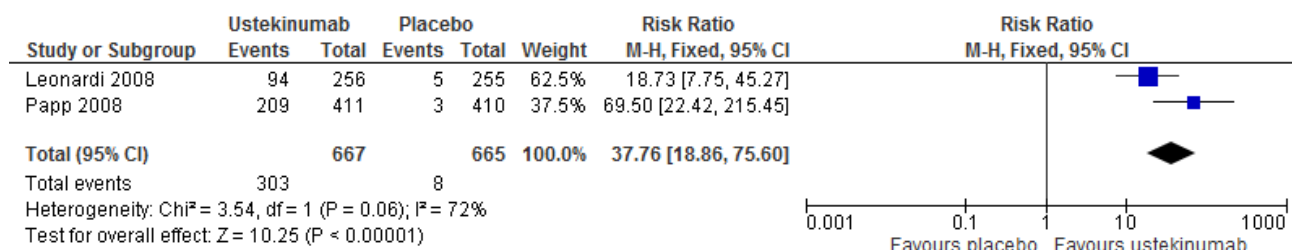
Figur 7. Andelen som uppnådde PASI ≥ 75 efter 12 veckor

Sammanvägda resultat från studierna #4 och #6



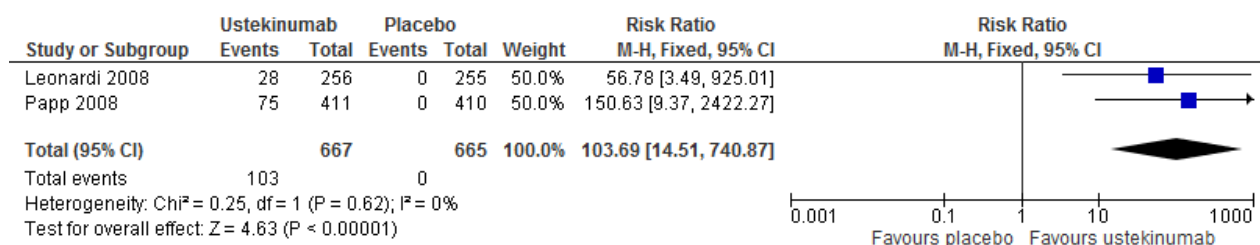
Figur 8. Andelen som uppnådde PASI ≥ 90 efter 12 veckor

Sammanvägda resultat från studierna #4 och #6



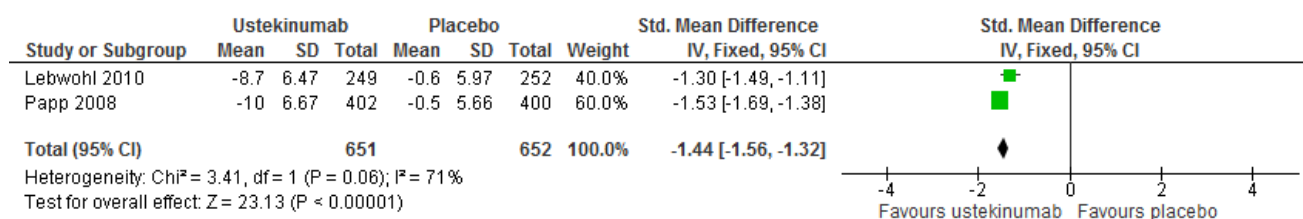
Figur 9. Andelen som uppnådde PASI 100 efter 12 veckor

Sammanvägda resultat från studierna #4 och #6



Figur 10. Förändring på DLQI efter 12 veckor

Sammanvägda resultat från studierna #3 och #6



Rad: 16b

Tillstånd: Psoriasis, svår

Åtgärd: IL-23-hämmare guselkumab

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda guselkumab till personer med svår psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt, men kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är hög jämfört med TNF-hämmare och annan systemisk behandling. Åtgärden är ett alternativ för personer som inte svarat på TNF-hämmare, eller om TNF-hämmare eller annan konventionell behandling inte är aktuellt.

Kommentar: Den kliniska erfarenheten av åtgärden är begränsad. Det saknas kunskap om långtidseffekter.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av huden som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Svår psoriasis definieras oftast som psoriasis med PASI ≥ 10 , DLQI ≥ 10 .

Åtgärden avser systemisk behandling med IL-23-hämmaren guselkumab. Frågeställningen berör huruvida IL-23-hämmaren guselkumab har effekt på svår psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår psoriasis har behandling med IL-23-hämmaren guselkumab

- liten effekt på psoriasisymtom mätt som PASI 90 (RR 1,41, 95 % KI, 1,25 till 1,60) jämfört med adalimumab (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- liten effekt på livskvalitet mätt som DLQI (skillnad i medelvärde -1,73, 95 % KI, -2,5 till -0,97) jämfört med adalimumab (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- stor effekt på psoriasissymtom mätt som PASI 90 efter 16 veckor (RR 24,87, 95% KI, 14,2 till 43,55) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- stor effekt på livskvalitet mätt som DLQI (SMD -1,39, 95 % KI, -1,63 till -1,14) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av på psoriasissymtom och livskvalitet när guselkumab jämförs med ustekinumab. I jämförelse med adalimumab är det tveksamt om skillnaden är kliniskt relevant för effektmåttet livskvalitet. I jämförelse med placebo är effekten kliniskt relevant. I jämförelse med placebo har guselkumab en kliniskt relevant effekt på effektmåttet psoriasissymtom, medan det i jämförelse med adalimumab inte har en lika påtaglig effekt, även om effekten är relevant.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Behandlingen har biverkningar och oönskade effekter, men de är sannolikt jämförbara med biverkningarna från likartade behandlingar. Det finns en motsvarande förekomst av biverkningar mellan guselkumab och adalimumab (RR 0,97, 95 % KI, 0,88–1,07) och även mellan guselkumab och placebo (RR 1,03, 95 % KI, 0,92–1,16). Vilka specifika biverkningar och oönskade effekter åtgärden har relativt andra behandlingar, behöver sannolikt studeras på detaljnivå.

Vilka studier ingår i granskningen?

Sammanlagt granskades 25 studier i fulltext [1-25]. De systematiska översikter som fulltextgranskades [15-25] baserades samtliga på en eller flera av studierna av Blauvelt och medarbetare, Reich och medarbetare, Gordon och medarbetare samt Langley och medarbetare [3, 6, 7, 12]. Den systematiska översikt som bäst uppfyllde kvalitetskraven användes som underlag [23], och innehöll Blauvelt och medarbetare, Reich och medarbetare samt Gordon och medarbetare [3, 6, 12], medan Langley och medarbetare [7] granskades som fristående randomiserad kontrollerad studie.

Av de 14 fulltextgranskade randomiserade kontrollerade studierna [1-14] inkluderades två studier i underlaget som publicerats efter den systematiska översikten, Ohtsuki och medarbetare samt Langley och medarbetare [7, 10].

Anledningen till att olika studier exkluderats varierar. Två av de exkluderade studierna var fas 1-studier med ett mycket litet underlag i grupperna som behandlades med terapeutisk dos av guselkumab [9, 13]. Två studier uppfyllde inte rätt urvalskriterier, eftersom de var review-artiklar (ej systematiska översikter) [1, 8], och två studier uppfyllde inte PICO på grund av intervention eller utfall [2, 14]. Tre studier [4, 5, 11] exkluderades, eftersom de var andrahandsanalyser av studier som redan ingick i den systematiska översikt som inkluderats i underlaget. De återstående tre studierna [3, 6, 12] ingick i den inkluderade systematiska översikten av Sbidian och medarbetare [23], och granskades därför inte separat.

Utöver den systematiska översikten [23] som ligger till grund för slutsatserna i underlaget, identifierades en studie med 127 deltagare som undersöker en japansk population med medelsvår till svår psoriasis (PASI ≥ 12) [10]. I jämförelse med kontrollgruppen som fick placebo, uppnådde 69,8 procentenheter fler som fick guselkumab PASI 90 efter 16 veckor. I samma studie uppvisade patienter som behandlades med guselkumab en 7,7 DLQI-enheter mer påtaglig förbättring av livskvalitet än placebobebehandlade patienter. Sammanfattningsvis visar resultaten från Ohtsuki och medarbetare på liknande effekter som i den systematiska översikten för såväl effektmåttet förbättrade psoriasissymtom som effektmåttet livskvalitet. Ingen metaanalys har vägt samman Sbidian och medarbetare med Ohtsuki och medarbetare.

För effektmåttet psoriasissymtom är slutsatserna baserade på 1 629 personer i jämförelsen med placebo, 1 658 personer i jämförelsen med adalimumab och 268 personer i jämförelsen med ustekinumab.

För effektmåttet livskvalitet är slutsatserna baserade på 1 379 personer i jämförelsen med placebo, 1 407 personer i jämförelsen med adalimumab och 268 personer i jämförelsen med ustekinumab.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen bedömer att IL-12/23-hämmare, i detta fall guselkumab, har mycket hög kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med TNF-hämmare och jämfört med annan systembehandling för personer med svår psoriasis. Underlaget utgörs av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets, TLV:s bedömningar i beslut om läkemedlen samt beslut om TNF-alfahämmare.

För personer där annan systembehandling är otillräcklig och där behandling med TNF-hämmare har prövats eller där dessa är olämpliga bedömer Socialstyrelsen att interleukinhämmare kan vara kostnadseffektiva eftersom tillståndet svår psoriasis har stor till mycket stor svårighetsgrad och behandlingsalternativen är otillräckliga. Det finns flera TNF-alfahämmare med en total behandlingsskostnad per år som är väsentligt lägre än den årliga behandlingsskostnaden för behandling med interleukinhämmare.

Fem interleukinhämmare ingår i underlaget och skillnader i årsbehandlingsskostnader mellan dessa har stor betydelse eftersom hittills tillgängliga data över skillnader i behandlingseffekt mellan olika interleukinhämmare är osäkra enligt TLV:s bedömning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning 201806.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	174
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	25
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	3

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Effektmått A – Förändring psoriasis symptom	Effektmått B – Livskvalitet	Effektmått C – Adverse events	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
1	Sbidian, 2017	SÖ innehållande 3 RCT (Blauvelt 2016, Gordon 2015 och Reich 2017)	Effektmått A och C: I: 1038 K: 464 K2: 620 Effektmått B: I: 830 K: 422 K2: 577 Medelsvår till svår psoriasis.	I: guselkumab (16 veckor) Effektmått A och C: 5 mg, 15 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg Effektmått B: 100 mg K: placebo K2: adalimumab 80 mg	Risk Ratio [95 % CI] för att uppnå PASI90 efter intervention jämfört med placebo: 24.87 [14.20, 43.55] Z=11.24 P<0.00001 Till fördel för guselkumab sammanvägd effekt med	Förändring i DLQI vs baslinje efter behandling jämfört med placebo: SMD* [95%CI]: -1.39 [-1.63, -1.14] Z=11.11 P<0.00001 Till fördel för guselkumab	Risk Ratio [95% CI] för att drabbas av minst en adverse event i interventionsgruppen jämfört med placebo: 1.03 [0.92, 1.16] Z=0.54 P=0.59	Den systematiska översikten har medelhög risk för systematiska fel Den systematiska översikten har utfört kvalitetsgranskning av de ingående studierna,	Studierna inkluderar även utfallsmåtten PASI75 och PGA0/1. *standardized mean difference Liten effekt SMD = 0.2 Måttlig effekt SMD = 0.5

#	Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A – Förändring psoriasis symptom	Effektmått B – Livskvalitet	Effektmått C – Adverse events	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
					samtliga doser inkluderade (5, 15, 50, 100 och 200 mg). Risk Ratio [95% CI] för att uppnå PASI90 efter intervention jämfört med adalimumab: 1.41 [1.25, 1.60] Z=5.49 P<0.00001 Till fördel för guselkumab, med samtliga doser inkluderade (5, 15, 50, 100 och 200 mg).	av dosen 100 mg. Förändring i DLQI vs baslinje efter intervention jämfört med adalimumab: Skillnad i medelvärde* [95%CI]: -1.73 [-2.50, -0.97] Z=4.42 P<0.00001 Till fördel för guselkumab av dosen 100 mg.	Risk Ratio [95% CI] för att drabbas av minst en adverse event i interventionsgruppen jämfört med adalimumab: 0.97 [0.88, 1.07] Z=0.57 P<0.57	med avseende på selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias och rapporteringsbias. Studierna av Blauvelt och Reich har bedömts att ha låg risk för bias för samtliga effektmått. Gordon bedöms i SÖ ha hög behandlingsbias, låg bedömningsbias, låg bortfallsbias, låg rapporteringsbias och oklar selektionsbias, för	Stor effekt SMD = 0.8

#	Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A – Förändring psoriasis symptom	Effektmått B – Livskvalitet	Effektmått C – Adverse events	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
								samtliga effektmått. Det finns risk för intresskonfliktsbias i alla inkluderade studierna.	
2	Ohtsuki, 2018,	RCT	I: 63 K: 64 Japansk population med medelsvår till svår psoriasis (PASI ≥12)	I: guselkumab 100 mg (16 veckor) K: placebo	Procent deltagare i respektive grupp som uppnådde PASI90 I: 69.8 %, K: 0 % P<0,001	Förändring i DLQI jämfört med baslinje: I: -8,5 K: -0,8 P<0,001	Procent deltagare i respektive grupp som upplevde minst en adverse event: I: 46 %, K: 56.3 % Motsvarar en Risk Ratio på 0,82 (p-värde ej angivet)	Medelhög bias.	Symptom mättes även med effektmått IGA0/1, PASI75. Även 50 mg guselkumab studerades. Dessa resultat har ej inkluderats i underlaget eftersom dosen är lägre än behandlingspraxis. Flera av författarna är anställda

#	Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A – Förändring psoriasis symptom	Effektmått B – Livskvalitet	Effektmått C – Adverse events	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
3	Langley, 2018	RCT	I: 135 K: 133 Deltagarna (både för interventionen och kontrollgruppen) var försökspersoner som ej uppvisat tillräckligt svar på ustekinumab (IGA$\geq$2 efter 16 veckor behandling) Försökspersonerna hade medelsvår till svår psoriasis (PASI $\geq$12).	I: guselkumab 100 mg, K: ustekinumab 45 mg eller 90mg Behandling med interventionen påbörjades vecka 16, mät-punkter var vecka 52. Fram till vecka 16 hade försökspersonerna behandlats med ustekinumab men ej uppvisat tillräckligt svar (IGA$\geq$2).	Procent deltagare i respektive grupp som uppnådde PASI90 I: 51,1 %, K: 24,1 % P<0,001	Förändring i DLQI vs baslinje: I: -3,8, K: 0,3 (p-värde ej angivet)	Procent deltagare i respektive grupp som upplevde minst en adverse event: I: 64,4 %, K: 55,6 % Motsvarar en Risk Ratio på 1,16 (p-värde ej angivet)	Medelhög risk för bias.	hos Janssen R&D. Janssen Pharmaceutical har även finansierat studien. Flera av författarna är anställda vid Janssen R&D och har även mottagit forskningsmedel från Janssen R&D. Även effektmått IGA0/1 och DLQI0/1 har mätts i studien.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk	Relativ effekt/riskreduktion	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
A – Förändring psoriasissymptom jämfört med placebo	1629 (1 SÖ innehållande 3 RCTs och 1 separat RCT, #1 och #2), varav 1502 deltagare i #1 och 127 deltagare i #2	(#1) sammanvägd till risk ratio, dvs placebo är 1 (#2) 0 % försöksdeltagare i kontrollgruppen uppnådde PASI90.	(#1): Interventionsgruppen uppvisade en "Risk Ratio" för PASI90 på 24,87 [14.20, 43.55] relativt placebo. (Z=11,24, p<0,00001) (#2): Interventionsgruppen uppvisade en effekt där 69,8 procentenheter fler patienter uppnådde PASI90 än placebo. (P<0,001)		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)	Bias (-1)	Avdrag för intressekonfliktsbias baserat på att studien är sponsrad av och genomförd av anställda på företaget som producerar läkemedlet. Bristande överförbarhet i studie #2 eftersom den är utförd på japansk population, dock ej något avdrag för detta.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk	Relativ effekt/riskreduktion	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
A- Förändring psoriasissymptom jämfört med adalimumab	1 658 (1 SÖ innehållande 3 RCT, #1)	Sammanvägd till risk ratio, dvs placebo är 1	Interventionsgruppen uppvisade en "Risk Ratio" för att uppnå PASI90 under behandlingstiden som låg på 1.41 [1.25, 1.60] relativt adalimumab. (Z=5.49, p<0,00001)		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)	Bias (-1)	Avdrag för intressekonflikts-bias baserat på att studien är sponsrad av och genomförd av anställda på företag som producerar läkemedlet.
A- Förändring psoriasissymptom jämfört med ustekinumab	268 (1 RCT, #3)	24,1 % av ustekinumabbehandlade deltagare uppnådde PASI90	Interventionsgruppen uppvisade en effekt där 27 procentenheter fler deltagare uppnådde PASI90 än bland ustekinumabbehandlade deltagare. (p<0,001)		Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)	Bias (-1) Överförbarhet (-2)	Avdrag för intressekonflikts-bias baserat på studien är sponsrad och genomförd av anställda på företaget som producerar läkemedlet. Avdrag för överförbarhet baserat på att underlaget består endast av en studie där för-

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk	Relativ effekt/riskreduktion	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							sökpersionerna är en subpopulation som inte svarat på 16 veckors us-tekinumabbehandling.
B – Livskvalitet jämfört med placebo	1379 (1 SÖ innehållande 2 RCTs och separat 1 RCT, #1 och #2). Varav 1252 deltagare i #1 och 127 deltagare i #2	(#1): Sammanvägd till SMD*. (#2): Deltagare i kontrollgruppen uppvisade en förbättring av livskvalitet med 0.8 DLQI enheter.	(#1): SMD* -1,39 [-1.63, -1.14] (Z=11.11, p<0.00001) Till fördel för guselkumab vs placebo. (#2): Patienter som behandlades med guselkumab uppvisade en 7,7 DLQI enheter mer påtaglig förbättring av livskvalitet än placebobehandlade patienter (p<0,001)		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)	Bias (-1)	Avdrag för intressekonflikt-bias baserat på studien är sponsrad och genomförd av anställda på företaget som producerar läkemedlet. *standardized mean difference Liten effekt SMD = 0.2 Måttlig effekt SMD = 0.5 Stor effekt SMD = 0.8

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk	Relativ effekt/riskreduktion	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
B- Livskvalitet jämfört med adalimumab	1407 (1 SÖ innehållande 2 RCTs, #1)		Skillnad i medelvärde: -1,73 [-2.50, -0.97] (Z=4.42, p<0,00001) Till fördel för guselkumab vs adalimumab.		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)	Bias (-1)	Avdrag för intressekonflikt-bias baserat på studien är sponsrad och genomförd av anställda på företaget som producerar läkemedlet.
B- Livskvalitet jämfört med ustekinumab	268 (1 RCT, #3)	Ustekinumabbehandlade deltagare uppvisade en försämring av livskvalitet med 0,3 DLQI-enheter jämfört med baslinjen.	Patienter som behandlades med guselkumab uppvisade en 4,1 DLQI enheter mer påtaglig förbättring av livskvalitet än patienter behandlade med ustekinumab. (p<0,001)		Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)	Bias (-1) Överförbarhet (-2)	Avdrag för intressekonflikt-bias baserat på studien är sponsrad och genomförd av anställda på företaget som producerar läkemedlet. Avdrag för överförbarhet baserat på att underlaget består endast av en studie där för-

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk	Relativ effekt/riskreduktion	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							söktspersonerna är en subpopulation som inte svarat på 16 veckors us-tekinumabbehandling.
C – Adverse events jämfört med placebo	1629 (1 SÖ innehållande 3 RCTs och 1 RCT, #1 och #2) varav 1502 deltagare i #1 och 127 deltagare i #2	(#1): Sammanvägd till Risk Ratio, dvs placebo är 1. (#2): 56,3 % av placebobe-handlade deltagare drabbades av minst en "adverse event".	(#1): Risk Ratio för att drabbas av minst en "adverse effect" vid behandling med guselkumab relativt placebo var 1,03 [0,92, 1,16]. (Z=0,54, p=0,59) (#2): 10,3 procentenheter fler placebobe-handlade deltagare än guselkumabbe-handlade deltagare upplevde minst en adverse event. Detta motsvarar en risk ratio på 0,82.		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)	Bias (-1)	Avdrag för intressekonflikt-bias baserat på studien är sponsrad och genomförd av anställda på företaget som producerar läkemedlet.
C- Adverse events jämfört med adalimumab	1658 (1 SÖ innehållande 3 RCTs, #1)	Sammanvägd till Risk Ratio, dvs placebo är 1.	Risk Ratio för att drabbas av minst en "adverse effect" vid behandling med guselkumab relativt adalimumab var 0,97 [0,88, 1,07]. (Z=0,57, p=0,57).		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)	Bias (-1)	Avdrag för intressekonflikt-bias baserat på studien är sponsrad och genomförd av anställda på företaget

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk	Relativ effekt/riskreduktion	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							som producerar läkemedlet.
C- Adverse events jämfört med us-tekinumab	268 (1 RCT, #1)	55,6 % av de us-tekinumabbehandlade deltagarna upplevde minst en "adverse event"	8,8 % procentenheter färre av de guselkumabbehandlade patienterna upplevde minst en "adverse effect", relativt us-tekinumabbehandlade patienter		Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)	Bias (-1) Överförbarhet (-2)	Avdrag för intressekonflikt-bias baserat på studien är sponsrad och genomförd av anställda på företaget som producerar läkemedlet. Avdrag för överförbarhet baserat på att underlaget består endast av en studie där försökspersonerna är en subpopulation som inte svarat på 16 veckors us-tekinumabbehandling.

Litteratursökning

Cochrane

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2016-06-26

Ämne: NR Psoriasis

Systemisk behandling med IL-23-hämmaren guselkumab (Rad 16)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2992
2.	FT	Psoriasis OR psoriatic OR "palmopllantar pustul*" OR "palmopllantaris pustul*" OR "pustular psoria*" OR "pustulosis palmopllantar*" OR zumbusch :ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6334
3.	FT	Psoriasis or psoriatic or "palmopllantar pustul*" or "palmopllantaris pustul*" or "pustular psoria*" or "pustulosis palmopllantar*" or zumbusch in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
4.		1-3 OR	6358
5.	FT	interleukin-23 OR IL-23 OR guselkumab	263
6.		4 AND 5 Publication Year from 2000 to 2018	143 DARE 3 CENTRAL 138 HTA 2

PubMed

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-06-26

Ämne: NR Psoriasis

Systemisk behandling med IL-23-hämmaren guselkumab (Rad 16)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab] OR palmopllantar pustul*[tiab] OR palmopllantaris pustul*[tiab] OR pustular psoria*[tiab] OR pustulosis palmopllantar*[tiab] OR zumbusch[tiab]	48350
2.	Mesh/FT	"guselkumab" [Supplementary Concept] OR "IL23R protein, human" [Supplementary Concept] OR interleukin-23[tiab] OR IL-23[tiab] OR guselkumab[tiab]	4890
3.		1 AND 2	892
4.		Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2000/01/01.	37
5.		Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2000/01/01	28
6.		3 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	20

Referenser

1. Amin, M, Darji, K, No, D, Wu, J. Review of phase III trial data on IL-23 inhibitors tildrakizumab and guselkumab for psoriasis. *Journal of the european academy of dermatology and venereology : JEADV*; 2017.
2. Bahner, JD, Cao, LY, Korman, NJ. Biologics in the management of psoriasis. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2009; 2:111-28.
3. Blauvelt, A, Papp, KA, Griffiths, CE, Randazzo, B, Wasfi, Y, Shen, YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017; 76(3):405-17.
4. Foley, P, Gordon, K, Griffiths, CEM, Wasfi, Y, Randazzo, B, Song, M, et al. Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA dermatology*. 2018; 154(6):676-83.
5. Gordon, KB, Blauvelt, A, Foley, P, Song, M, Wasfi, Y, Randazzo, B, et al. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *The British journal of dermatology*. 2018; 178(1):132-9.
6. Gordon, KB, Duffin, KC, Bissonnette, R, Prinz, JC, Wasfi, Y, Li, S, et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *The New England journal of medicine*. 2015; 373(2):136-44.
7. Langley, RG, Tsai, TF, Flavin, S, Song, M, Randazzo, B, Wasfi, Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *The British journal of dermatology*. 2018; 178(1):114-23.
8. Nakamura, M, Lee, K, Jeon, C, Sekhon, S, Afifi, L, Yan, D, et al. Guselkumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatology and therapy*. 2017; 7(3):281-92.
9. Nemoto, O, Hirose, K, Shibata, S, Li, K, Kubo, H. Safety and efficacy of guselkumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, placebo-controlled, ascending-dose study. *The British journal of dermatology*. 2018; 178(3):689-96.
10. Ohtsuki, M, Kubo, H, Morishima, H, Goto, R, Zheng, R, Nakagawa, H. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of dermatology*. 2018.

11. Papp, KA, Blauvelt, A, Kimball, AB, Han, C, Randazzo, B, Wasfi, Y, et al. Patient-reported symptoms and signs of moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab or adalimumab: results from the randomized VOYAGE 1 trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018.
12. Reich, K, Armstrong, AW, Foley, P, Song, M, Wasfi, Y, Randazzo, B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017; 76(3):418-31.
13. Sofen, H, Smith, S, Matheson, RT, Leonardi, CL, Calderon, C, Brodmerkel, C, et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014; 133(4):1032-40.
14. Zhuang, Y, Calderon, C, Marciniak, SJ, Jr., Bouman-Thio, E, Szapary, P, Yang, TY, et al. First-in-human study to assess guselkumab (anti-IL-23 mAb) pharmacokinetics/safety in healthy subjects and patients with moderate-to-severe psoriasis. *European journal of clinical pharmacology*. 2016; 72(11):1303-10.
15. Beroukhi, K, Danesh, MJ, Nguyen, C, Austin, A, Koo, J, Levin, E. Anti-IL-23 Phase II Data for Psoriasis: A Review. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2015; 14(10):1093-6.
16. Bilal, J, Berlinberg, A, Bhattacharjee, S, Trost, J, Riaz, IB, Kurtzman, DJB. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of the Interleukin (IL)-12/23 and IL-17 Inhibitors Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab, Guselkumab, and Tildrakizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *The Journal of dermatological treatment*. 2018:1-37.
17. Gomez-Garcia, F, Epstein, D, Isla-Tejera, B, Lorente, A, Velez Garcia-Nieto, A, Ruano, J. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23-T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *The British journal of dermatology*. 2017; 176(3):594-603.
18. Howell, ST, Cardwell, LA, Feldman, SR. Treating Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis With Guselkumab: A Review of Phase II and Phase III Trials. *The Annals of pharmacotherapy*. 2018; 52(4):380-7.
19. Hu, C, Wasfi, Y, Zhuang, Y, Zhou, H. Information contributed by meta-analysis in exposure-response modeling: application to phase 2 dose selection of guselkumab in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2014; 41(3):239-50.
20. Lee, EB, Amin, M, Bhutani, T, Wu, JJ. Emerging therapies in psoriasis: a systematic review. *Cutis*. 2018; 101(3s):5-9.

21. Nihir, H. Guselkumab for moderate to severe psoriasis (Structured abstract). Health Technology Assessment Database: NIHR Horizon Scanning Research&Intelligence Centre; 2016.
22. No, DJ, Amin, M, Bhutani, T, Wu, JJ. A systematic review of active comparator controlled clinical trials in patients with moderate-to-severe psoriasis. *The Journal of dermatological treatment*. 2017;1-8.
23. Sbidian, E, Chaimani, A, Garcia-Doval, I, Do, G, Hua, C, Mazaud, C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017; 12:Cd011535.
24. Tausend, W, Downing, C, Tyring, S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2014; 18(3):156-69.
25. Yiu, ZZ, Warren, RB. Guselkumab for psoriasis: a critical appraisal of Phase III studies. *Immunotherapy*. 2018; 10(1):67-75.

Rad: 22

Tillstånd: Psoriasis, medelsvår och svår

Åtgärd: Tidig insättning av systemisk behandling

Rekommendation														
Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas			Endast i forskning och utveckling	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra			FoU	
Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda tidig insättning av systemisk behandling till personer med psoriasis.														
Motivering till rekommendation														
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av åtgärden. Kliniska studier pågår.														

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av huden som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Denna tillståndsbeskrivning avser de patienter som har medelsvår eller svår psoriasis. Alltså en medelsvår psoriasis med PASI 3–9, DLQI >5–9 eller svår psoriasis med PASI ≥10, DLQI ≥10.

Psoriasis behandlas vanligtvis med topikal behandling (utvärtes behandling), ljusterapi eller systemisk behandling, där topikal behandling historiskt sett varit första steget i en behandlingstrappa [1]. I frågeställningen undersöks om tidig insättning av systemisk behandling, antingen genom insättning nära sjukdomsdiagnosen eller som förstahandsval i behandlingstrappan, är till fördel för patienten.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av tidig insättning av systemisk behandling eller systemisk behandling som första behandlingsalternativ på time of remission, förändring av psoriasisymtom eller livskvalitet vid psoriasis.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Eftersom studier med fokus på tidig insättning saknas, är det inte möjligt att utvärdera biverkningar och oönskade effekter i samband med just tidig insättning. Åtgärden att behandla psoriasis med systemiska läkemedel har biverkningar.

Vilka studier ingår i granskningen?

Efter litteratursökning granskades 19 artiklar i fulltext. I enlighet med Picos-kriterierna granskades inte artiklar som enbart rörde psoriasisartrit. 4 av de 19 artiklarna var av typen ”comments” eller ”reviews” och saknade utvärderbara data [2-5]. Ytterligare en artikel [6], en retrospektiv kohortstudie, exkluderades på grund av att den inte uppfyllde Picos-kriterierna och inte hanterade tidig intervention. De återstående 14 artiklarna [7-20] hanterade systemisk behandling i psoriasis i jämförelse med en kontrollgrupp (placebo eller annan behandling). Ingen av dessa 14 artiklar innehöll tidig behandling; patienterna hade haft psoriasis i många år, och många av patienterna var tidigare behandlade med någon form av systemisk behandling, ljusbehandling eller topikal behandling.

En pågående studie av Novartis (EudraCT Number: 2015–002423-26) med startdatum den 8 november 2016 jämför tidig sekukinumabbehandling med UVB-behandling. I övrigt saknas studier på tidig insättning.

I närliggande fält drivs en studie (EudraCT Number: 2007–004757-28) av intensiv behandling jämfört med standardbehandling i nydiagnostiserad psoriasis artrit, som skulle kunna ge information som är applicerbar även på psoriasis.

Det förekommer även forskningsstudier som fokuserar på långtida effekter av systemisk psoriasisbehandling på risken för kardiovaskulära sjukdomar, dock utan att studera ”tidig” insättning (exempelvis EudraCT Number: 2009–014364-18).

Saknas någon information i studierna?

Ja. I några av de fulltextgranskade studierna saknas uppgift om patienterna tidigare har behandlats.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning 1611

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	199
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	19
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0

Litteratursökning

Cochrane

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2016-11-01

Ämne: NR Psoriasis

Psoriasis – Tidig insättning av systemisk behandling (rad 22)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2094
2.	FT/TI, AB, KW	psoria* or "palmoplantar pustul*" or "palmoplantaris pustul*" or "pustular psoria*" or "pustulosis palmoplantar*" or zumbusch:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4582
3.		1. OR 2.	4582
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Acitretin] explode all trees	66
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	261
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal] explode all trees	7096
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Sulfasalazine] explode all trees	411
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees	395
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Etretinate] explode all trees	84
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Furocoumarins] explode all trees	163
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Gold Sodium Thiomalate] explode all trees	92
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	452
13.	MeSH	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	3103
14.	MeSH	MeSH descriptor: [Methoxsalen] explode all trees	101
15.	MeSH	MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factor-alpha] explode all trees	2840
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Ustekinumab] explode all trees	50
17.	FT/TI, AB, KW	"5-methoxypsoralen" or "8-methoxypsoralen" or acitretin or adalimumab or apremilast or biologics or calcipotriene or etanercept or etretinate or furocoumarins or gold or golimumab or infliximab or ixekizumab or methotrexate or methotrexate or neotigason or psoralen or secukinumab or sulfasalazine or "tnf-alpha" or ustekinumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17119
18.		{OR #4-#17}	25279
19.	MeSH	MeSH descriptor: [Early Medical Intervention]	214

explode all trees			
20.	FT/TI, AB, KW	"early intervention*" or "early treatment*" or "early therap*" or "early in the disease" or "early stage*" or "early control" or "early use":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9494
21.		19. OR 20.	9614
22.		3. AND 18. AND 21.	7: CDSR/0 DARE/0 HTA/0 Central/7
23.	FT/TI, AB	early:ti or early:ab (Word variations have been searched)	73428
24.		19. OR 23.	73496
25.		3. AND 18. AND 24.	180
26.	PT	conference abstracts:pt (Word variations have been searched)	59302
27.		25. NOT 26.	95: CDSR/1 (ej psoriasis) DARE/0 HTA/0 Central/94

PubMed

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-01

Ämne: NR Psoriasis

Psoriasis – Tidig insättning av systemisk behandling (rad 22)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Psoriasis"[Mesh]	32927
2.	FT	psoria*[tiab] OR palmoplantar pustul*[tiab] OR palmoplantaris pustul*[tiab] OR pustular psoria*[tiab] OR pustulosis palmoplantar*[tiab] OR zumbusch[tiab]	38683
3.		1. OR 2.	43750
4.	MeSH	"5-methoxypsoralen-thymidine adduct" [Supplementary Concept] OR "Acitretin"[Mesh] OR "Adalimumab"[Mesh] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal" [Pharmacological Action] OR "Sulfasalazine"[Mesh] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR "apremilast" [Supplementary Concept] OR "calcipotriene" [Supplementary Concept] OR "Etanercept"[Mesh] OR "Etretinate"[Mesh] OR "Furocoumarins"[Mesh] OR "Gold Sodium Thiomalate"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR "Infliximab"[Mesh] OR "leflunomide" [Supplementary Concept] OR "LY2439821" [Supplementary Concept] OR "Methotrexate"[Mesh] OR "Methoxsalen"[Mesh] OR "secukinumab" [Supplementary Concept] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha"[Mesh] OR "Ustekinumab"[Mesh]	348729
5.	FT	5-methoxypsoralen[tiab] OR 8-methoxypsoralen[tiab] OR acitretin[tiab] OR adalimumab[tiab] OR apremilast[tiab] OR biologics[tiab] OR calcipotriene[tiab] OR etanercept[tiab] OR etretinate[tiab] OR furocoumarins [tiab] OR gold[tiab] OR golimumab[tiab] OR infliximab[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR methotrexate[tiab] OR methotrexate[tiab] OR neotigason[tiab] OR	270470

		psoralens[tiab] OR secukinumab[tiab] OR sulfasalazine[tiab] OR tnf-alpha[tiab] OR ustekinumab[tiab]	
6.		4. OR 5.	524642
7.	MeSH	"Early Medical Intervention"[Mesh]	1619
8.	FT	early intervention*[tiab] OR early treatment*[tiab] OR early therap*[tiab] OR early in the disease[tiab] OR early stage*[tiab] OR early control[tiab] OR early use[tiab]	183677
9.		7. OR 8.	184769
10.		3. AND 6. AND 9.	124
11.		10. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish	110
12.	FT	early[tiab]	1220568
13.		7. OR 12.	1221140
14.		3. AND 6. AND 13.	512
15.		14. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish	477
16.		15. Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	18
17.	PT	15. AND ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR random*[ti])	49

Referenser

1. Lebwohl, M. Psoriasis. Lancet (London, England). 2003; 361(9364):1197-204.
2. Benedek, TG. Methotrexate: from its introduction to non-oncologic therapeutics to anti-TNF-alpha. Clinical and experimental rheumatology. 2010; 28(5 Suppl 61):S3-8.
3. de Felice, C, Ardigo, M, Berardesca, E. Biologic therapies for psoriasis. The Journal of rheumatology Supplement. 2009; 83:62-4.
4. Vena, GA, Vestita, M, Cassano, N. Can early treatment with biologics modify the natural history of comorbidities? Dermatologic therapy. 2010; 23(2):181-93.
5. Spuls, PI, Hoof, L. Brodalumab and ixekizumab, anti-interleukin-17-receptor antibodies for psoriasis: a critical appraisal. The British journal of dermatology. 2012; 167(4):710-3; discussion 4-5.
6. Gulliver, WP, Randell, S, Gulliver, S, Connors, S, Bachelez, H, MacDonald, D, et al. Do Biologics Protect Patients With Psoriasis From Myocardial Infarction? A Retrospective Cohort. Journal of cutaneous medicine and surgery. 2016.
7. Asahina, A, Nakagawa, H, Etoh, T, Ohtsuki, M. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. The Journal of dermatology. 2010; 37(4):299-310.
8. Augustin, M, Abeyasinghe, S, Mallya, U, Qureshi, A, Roskell, N, McBride, D, et al. Secukinumab treatment of plaque psoriasis shows early improvement in DLQI response - results of a phase II regimen-finding trial. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2016; 30(4):645-9.
9. Fotiadou, C, Lazaridou, E, Sotiriou, E, Kyrgidis, A, Apalla, Z, Ioannides, D. Scalp psoriasis and biologic agents: a retrospective, comparative study from a tertiary psoriasis referral centre. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2016.

10. Gniadecki, R, Robertson, D, Molta, CT, Freundlich, B, Pedersen, R, Li, W, et al. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012; 26(11):1436-43.
11. 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*. 2004; 51(4):534-42.
12. Kemeny, L, Amaya, M, Cetkovska, P, Rajatanavin, N, Lee, WR, Szumski, A, et al. Effect of etanercept therapy on psoriasis symptoms in patients from Latin America, Central Europe, and Asia: a subset analysis of the PRISTINE trial. *BMC dermatology*. 2015; 15:9.
13. Langley, RG, Lebwohl, M, Krueger, GG, Szapary, PO, Wasfi, Y, Chan, D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *The British journal of dermatology*. 2015; 172(5):1371-83.
14. Lebwohl, M, Strober, B, Menter, A, Gordon, K, Weglowska, J, Puig, L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *The New England journal of medicine*. 2015; 373(14):1318-28.
15. Leonardi, C, Matheson, R, Zachariae, C, Cameron, G, Li, L, Edson-Heredia, E, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *The New England journal of medicine*. 2012; 366(13):1190-9.
16. Liang, GS, Kerdel, FA. Combination therapy and the use of an initial dose of intramuscular methotrexate in patients hospitalized for psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. 1995; 6(2):73-6.
17. Paul, C, Reich, K, Gottlieb, AB, Mrowietz, U, Philipp, S, Nakayama, J, et al. Secukinumab improves hand, foot and nail lesions in moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, regimen-finding phase 2 trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014; 28(12):1670-5.
18. Rich, P, Sigurgeirsson, B, Thaci, D, Ortonne, JP, Paul, C, Schopf, RE, et al. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. *The British journal of dermatology*. 2013; 168(2):402-11.
19. Roberts, JL, Ortonne, JP, Tan, JKL, Jaracz, E, Frankel, E. The safety profile and sustained remission associated with response to multiple courses of intramuscular alefacept for treatment of chronic plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010; 62(6):968-78.
20. Saurat, JH, Langley, RG, Reich, K, Unnebrink, K, Sasso, EH, Kampman, W. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study. *The British journal of dermatology*. 2011; 165(2):399-406.

Uppföljning och utredning

Rad: 23

Tillstånd: Psoriasis, svår

Åtgärd: Strukturerad utvärdering av behandlingseffekt med både livskvalitetsinstrument och kliniska instrument

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda strukturerad utvärdering av behandlingseffekt med både livskvalitetsinstrument och kliniska instrument till personer med svår psoriasis.

Motivering till rekommendationen

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden förbättrar patientens delaktighet i vården och ger underlag för att optimera behandlingen. Åtgärden förbättrar också patientens upplevda livskvalitet. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av huden som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Svår psoriasis definieras oftast som psoriasis med PASI ≥ 10 , DLQI ≥ 10 .

Vid systemisk behandling utvärderas behandlingen ofta genom regelbundna uppföljningar för att bedöma effekten och biverkningar av behandlingen. Som stöd finns etablerade instrument med kliniska skalor och livskvalitetsskalor för att utvärdera behandlingens effekt. Exempel på kliniska instrument är PASI, physician global assessment (PGA) och self-administered PASI (SAPASI) och exempel på livskvalitetsinstrument är patient benefit

index (PBI), EQ5D, DLQI och the short form (36) health survey (SF-36). Ett riktmärke för en god behandlingseffekt är PASI under 3 och DLQI under 5.

Frågeställningen berör huruvida regelbunden uppföljning och utvärdering med dessa etablerade skalor är till fördel för patienten även vid andra typer av psoriasisbehandlingar.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med svår psoriasis ger en strukturerad utvärdering av behandlingseffekt med både livskvalitetsinstrument och kliniska instrument en ökad möjlighet till optimal behandling och ökad upplevd livskvalitet.

Konsensuspanelen tog ställning för personer med psoriasis. Klinisk erfarenhet talar för att effekterna hos personer med psoriasis också är relevant för personer med svår psoriasis.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se Konsensusutlåtande nedan. Inga relevanta vetenskapliga studier identifierades vid litteratursökningen i februari 2017 på Socialstyrelsen. Inga pågående studier om strukturerad utvärdering av behandlingseffekt med både livskvalitetsinstrument och kliniska instrument har identifierats.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av kliniskt verksamma personer som representerar olika professioner, vårdnivåer och verksamheter inom psoriasisvården har tagit ställning till följande påstående:

”Vid psoriasis ger en strukturerad utvärdering av behandlingseffekt med både livskvalitetsinstrument och kliniska instrument en ökad möjlighet till optimal behandling och ökad upplevd livskvalitet.”

Konsensus uppnåddes och 98 procent av 46 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 1702

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	137
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	4
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0

Litteratursökning

PubMed

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2017-02-17

Ämne: NR Psoriasis

Utvärdering av behandling med instrument och skalor (Rad 23)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH/FT	"Psoriasis/therapy"[Majr] OR psoria*[tiab]	
2.	Mesh/FT	PASI[tiab] OR PGA[tiab] OR SAPASI[tiab] OR "Psoriasis Area and Severity Index" OR "Physician's Global Assessment" OR "Patient Global Assessment" OR "Self-Administered PASI" OR PBI OR EQ-5D OR EQ5D OR DLQI OR SF-36 OR "Euro-QoL 5" OR "Patient Benefit Index" OR "Dermatology Life Quality Index" OR "Patient Benefit Index"	30363
3.	Mesh/FT	"Severity of Illness Index"[MAJR] OR "Treatment Outcome"[Majr] OR treatment outcome*[tiab] OR treatment evaluation[tiab] OR treatment assessment[tiab] OR outcome measure*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapeutic goal*[tiab] OR treatment goal*[tiab] OR treatment effectiveness[tiab] OR clinical effectiveness[tiab] OR clinical efficacy[tiab] OR treatment efficacy[tiab]	1828144
4.	Mesh/FT	"Follow-Up Studies"[Majr] OR Time Factors[Mesh] OR time factor*[tiab] OR time[ti] OR follow-up[tiab] OR correlate*[tiab] OR correlation[tiab] OR longitudinal [tiab] OR long-term[tiab] OR longterm[tiab] OR over time[tiab]	3773072
5.	Mesh/FT	"Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "False Negative Reactions"[Mesh] OR "False Positive Reactions"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Validation Studies" [Publication Type] OR "Validation Studies as Topic"[MeSH Terms] OR reproducibility[tiab] OR reliability[tiab] OR validity[tiab] OR accuracy[tiab] OR detection[tiab] OR detect*[ti] OR prediction[tiab] OR predictive[tiab] OR test accuracy[tiab] OR validat*[tiab] OR value[tiab] OR treatment evaluation[tiab] OR treatment assessment[tiab] OR utility[tiab]	2701970
6.		1 – 5 AND	135

Referenser

-

Rad: 36

Tillstånd: Barn med misstänkt psoriasis

Åtgärd: Dermatologisk specialistbedömning

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda en dermatologisk specialistbedömning till barn med misstänkt psoriasis.

Motivering till rekommendationen

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden lägger grunden för en korrekt diagnos, så att hälso- och sjukvården kan sätta in rätt insatser. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Hudförändringarna hos barn är ofta svåra att skilja från annan hudsjukdom. Diagnosen psoriasis är svår att ställa hos barn. Eftersom psoriasis ofta är en kronisk sjukdom kan den väcka många frågor även hos men även hos vårdnadshavare och närstående.

Frågeställningen berör huruvida en dermatologisk specialistbedömning ger en ökad möjlighet till rätt diagnos, optimal behandling och ökad upplevd livskvalitet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn med misstänkt psoriasis ger en dermatologisk specialistbedömning ökad möjlighet till rätt diagnos, optimal behandling och ökad upplevd livskvalitet (beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se Konsensusutlåtande

nedan. Inga relevanta vetenskapliga studier identifierades vid litteratursökningen i februari 2017 på Socialstyrelsen. Inga pågående studier om effekten av dermatologisk specialistbedömning har identifierats.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av kliniskt verksamma personer som representerar olika professioner, vårdnivåer och verksamheter inom psoriasisvården har tagit ställning till följande påstående:

”För barn med misstänkt psoriasis ger en dermatologisk specialistbedömning ökad möjlighet till rätt diagnos, optimal behandling och ökad upplevd livskvalitet.”

Konsensus uppnåddes och 100 procent av 30 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 1701

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	138
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	0
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0

Litteratursökning

PubMed

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-01-24

Ämne: NR Psoriasis Dermatologisk specialistbedömning av barn med misstänkt psoriasis (Rad 36)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	"Psoriasis/diagnosis"[Mesh] OR psoria*[tiab] OR zumbusch[tiab]	39095
2.	Mesh/FT	"Early Diagnosis"[Majr] OR "Physical Examination"[Majr] OR early phase*[tiab] OR early stage*[tiab] OR first-episode*[tiab] OR early-onset[tiab] OR onset[ti] OR initial episode*[tiab] OR diagnosis*[tiab] OR diagnostic[tiab] OR detect*[tiab] OR assessment*[tiab] OR assessing[tiab] OR assessed[tiab] OR examination*[tiab] OR screen*[tiab] OR clinical feature*[tiab] OR clinical profile[tiab] OR suspected psoriasis[tiab]	6430533
3.	Mesh/FT	"Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] OR juvenile[tiab]	3173832
4.	Mesh/FT	"Referral and Consultation"[Mesh] OR "Dermatologists"[Mesh] OR "Outpatient Clinics, Hospital"[Mesh:NoExp] OR dermatologist*[tiab] OR specialist care[tiab] OR specialized care[tiab] OR secondary care[tiab] OR referral*[tiab] OR referred[tiab] OR dermatologic clinic*[tiab] OR dermatological clinic*[tiab]	297693
5.		1 – 4 AND Filters activated: Danish, Swedish, Norwegian, English Publication Year from 2000-	137

Referenser

-

Levnadsvanor och samsjuklighet

Rad: 24

Tillstånd: Psoriasis och låg livskvalitet

Åtgärd: Samtalsstöd

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda samtalsstöd till personer med psoriasis och låg livskvalitet.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har måttlig effekt på psoriasis i huden.

Kommentar: Åtgärden bör ses som en del i ett helhetsgrepp om sjukdomen och livskvaliteten.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Psoriasis är ofta kopplad till låg livskvalitet som kan mätas med olika typer av frågeformulär och skalor, exempelvis dermatology quality of life index (DLQI). Kliniska studier tyder på att DLQI på 5 eller högre innebär en tydlig påverkan på livskvalitet.

Samtalsstöd (ej patientutbildning) vid psoriasis kan ha olika utformning. Exempelvis kan det vara motiverande samtal eller gruppterapi.

Frågeställningen berör huruvida samtalsstöd kan förbättra livskvaliteten hos personer med psoriasis och låg livskvalitet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid psoriasis med låg upplevd livskvalitet ger självhjälpssgrupper med tvärprofessionellt stöd

- en förbättring av psoriasis area severity index (PASI) med 2,8 vid jämförelse av medelvärdet mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp efter 6 veckor i interventionen (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid psoriasis med låg upplevd livskvalitet ger samtalsstöd i form av motiverande samtal per telefon

- en förbättring av self-administered psoriasis area severity index (SAPASI) med 2,47 vid jämförelse av medelvärdet mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen efter 3 månader under intervention (begränsat vetenskapligt underlag)
- en förbättring av SAPASI med 2,45 i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen efter 6 månader (3 månader efter avslutad intervention om 3 månader) (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekten på PASI och SAPASI är kliniskt relevanta mått för samtalsstöd. I dessa 2 studier har samtalsstöden haft olika innehåll. Den ena studien innebar tvärprofessionella självhjälsgrupper med KBT [1] och den andra innebar motiverande samtal per telefon efter utlandsvård [2]. I studien med motiverande samtal mättes effekten 3 månader efter avslutad behandling (som varade i 3 månader), vilket tyder på kvarstående effekt av denna psykosociala stödsats.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 2 studier, båda randomiserade kontrollerade studier (RCT) [1, 2]. Slutsatserna baseras på de patienter som fullföljde interventionerna i studierna, 93 personer för PASI, 135 respektive 125 personer för SAPASI (3 och 6 månaders uppföljning).

I studien som mätte PASI fick patienterna stöd i tvärvetenskapliga självhjälsgrupper med KBT, och i studien som mätte SAPASI fick patienterna stöd med motiverande samtal per telefon efter utlandsvård.

I sökningen identifierades även en systematisk översikt [3]. Den inkluderade studier främst fokuserade på utbildningsinsatser, och effektmåten i de inkluderade studierna varierade. Då endast en studie [2] av de som inkluderats i översikten innefattade effektmått som var intressanta för frågeställningen plockades denna ut och bedömdes separat i detta underlag. Den systematiska översikten belyser att utbildningsinsatser ofta ges i samband med samtalsstöd eller som en del av en psykosocial stödsats.

Det finns flera kvalitativa studier inom området samtalsstöd. Kvalitativa studier återger subjektiva mått på effekt och har därför inte kunnat bedömas till detta underlag. I litteratursökningen framkom också en tvärsnittsstudie med självskattad livskvalitet och psoriasisutbredning, där patienterna uppger att självhjälsgrupper via sociala medier har gett effekt på livskvalitet och psoriasisutbredning [4]. Studiens design innebär dock en stor osäkerhet i interventionens effekt och har inte kunnat bedömas.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	93
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	4
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	2

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	PASI	SAPASI	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Fortune D.G et al. 2002 [1].	RCT, men med patientvald randomisering ITT (intention to treat design)	93 (58 fullföljde hela studien) patienter med psoriasis, 18-65 år Genomsnittsålder (SD)= 43 (12)år I:70 % kvinnor K:65 % kvinnor År med psoriasis: genomsnitt (SD) 19,7(11.0) år Medelvärde (SEM) PASI vid baslinje: I=10,5 (2,7) K= 9,2 (3,2) Medelvärde (SD)ångest (HADS) vid baslinje:	K: (53 patienter) Sedvanlig behandling (Phototherapy/ photochemotherapy). Bortfall: 21 % efter 6 veckor, 43 % efter 6 månader I: (40 patienter) Självhjälpsgrupper (KBT) (6x 2,5h med tvärprofessionellt stöd under 6 veckor) i kombination med sedvanlig behandling (Phototherapy/ photochemotherapy). Bortfall: 25 % efter 6 veckor, 30 % efter 6 månader Totalt 23 % bortfall efter 6 veckor. Totalt 37 % bortfall efter 6 månader.	Signifikant förbättring för I jämfört med K vid 6 veckors uppföljning. Medelvärdesskillnad till fördel för interventionen vid 6 veckor: t = -2.20, p = 0.03 I: Medelvärde (SEM) Baslinje: 10.5 (2.5) 6 veckor: 6.5 (4.1) K: Medelvärde (SEM) Baslinje: 9.2 (3.2)	-	Hög risk för bias	Studien tillämpade "patient preference randomization" i stället för sedvanlig randomisering. Patienterna fick information om interventionen och fick därefter själv välja om de skulle ingå i kontroll-, eller interventionsgrupp, eller inte alls delta i studien. PASI bedömdes obblindat av 4 olika personer. Studien har ett stort bortfall på 23 % vid 6 veckor, och ett mycket stort bortfall på 37 % vid 6 månader. P.g.a. stort bortfall vid 6 mån uppföljning anges endast effektmåttet vid mätningen 6

		I=11,8 (3,8) K=11,7 (4,6) (>10 innebär stor sannolikhet för ångest) Medelvärde (SD) depression (HADS) vid baslinjen: I=7,6 (3,5) K=8,5 (3,4) (8-10 innebär måttliga besvär)		6 veckor: 8.4 (4.5)			veckor efter studiestart.
Larsen et al. 2014 [2]	RCT	169 patienter med psoriasis, ålder 20-70 år, kvinnor 43,8%. Medelvärde (SD) antal år med Psoriasis: 22,9 år (13,93). PASI>7.0 vid behandlingsstart. Då studien startas är patienterna under klimatvård (norska patienter på Gran Canaria, Spanien).) Medelvärde (SD) DLQI vid baslinjen: I=11,3 (5,71), K=11,0 (6,1).	K: (83 patienter) Behandling med utlandsvård i 3 veckor och därefter individuell "standard" behandling (topikal behandling, UV, fysisk träning m.m.) I: (86 patienter) Behandling med utlandsvård i 3 veckor och därefter motiverande samtal per telefon, 15-60 minuter per gång, 6 tillfällen under 12 veckor i kombination med individuell "standard" behandling. Innan utlandsvården avslutades genomfördes individuell kartläggning inför de motiverande samtalen i 45-60 min.		Förändring mellan K och I: Efter tre veckor i utlandsvård, dvs. då interventionen startade: -0,068 (95 % CI -0,94 till 0,79, p= 0,88, d=-0,08) Efter 3 mån: -2,47 (95 % CI -3,94 till -1,00, p=0,001, d=-0,56) Efter 6 månader -2,45 (95 % CI -4,33 till 0,56, p= 0,011, d=-0,44). Det vill säga en minskning av SAPASI till fördel för interventionen vid båda tidpunkterna.	Medelhög risk för bias	DLQI vid start av intervention, samt vid 3 och 6 månader ej känt. Fler män, singlar och yngre avbröt studien. Kontrollgruppen skattade sin hälsa högre än interventionsgruppen före behandlingsstart. Stort bortfall vid uppföljning 6 mån: K=27%, I=24% (lägre för båda vid 3 mån). Behandlare och patienter ej blindade. Dock var datainsamlare blindade.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
PASI	93, [1]	-0,8 vid 6 veckor	medelvärdesskillnad PASI: -2,8. P=0.03	-	Begränsat ⊕⊕○○	-2	Självhjälpssgrupper (KBT) (6x 2,5h med tvärprofessionellt stöd under 6 veckor) i kombination med sedvanlig behandling (Phototherapy/ photochemotherapy) -1 brister i studiens tillförlitlighet -1 bristande överförbarhet (endast en studie)
SAPASI	169 (135 återstod vid uppföljning efter 3 mån och 125 återstod vid uppföljningen efter 6 mån), (1) [2]	K: minskning av SAPASI medelvärde (SD) från 8.81 (5.04) till 7,57 (4,59) vid 3 mån samt 8.70 (6.07) vid 6 mån uppföljning.	Skillnad mellan grupperna: Efter 3 mån: -2,47 (95 % CI -3,94 till -1,00, p=0,001, d=-0,56) Efter 6 månader -2,45 (95 % CI -4,33 till 0,56, p= 0,011, d=-0,44). K: minskning av SAPASI medelvärde (SD) från 8.81 (5.04) till 7,57 (4,59) vid 3 mån och till 8.70 (6.07) vid 6 mån. I: minskning av SAPASI medelvärde (SD) från 8.38 (5.10) till 5,15 (4,04) vid 3 mån och 6.65 (4.40) vid 6 mån.	-	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	-2	Motiverande samtal per telefon i 15-60 minuter, 6 tillfällen under 12 veckor samt oförändrad medicinsk behandling och behandling med utlandsvård. Innan utlandsvården avslutades genomfördes individuell kartläggning inför motiverande samtal i 45-60 min. Cohen´s d = 0.2 liten effekt, 0.5 = medium effekt, ≥0.8 =stor effekt. - 1 Samlade smärre brister - 1 bristande överförbarhet (endast en studie)

Litteratursökning

CINAHL

Databas: CINAHL, PsycInfo **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2016-12-27

Ämne: NR Psoriasis

Psykosociala stödinsatser (Rad 24)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	DE (CINAHL)	(MH "Psoriasis+")	2010
2.	FT/TI, AB	TI (psoriasis or psoriatic) OR AB (psoriasis or psoriatic)	2866
3.		1 OR 2	3671
4.	DE (CINAHL)	(MM "Support, Psychosocial") OR (MH "Social Workers") OR (MH "Case Management") OR (MH "Case Managers") OR (MH "Counseling")	49155
5.	DE (PsycInfo)	DE "Support Groups" OR DE "Social Support" OR DE "Social Networks" OR DE "Counseling" OR DE "Case Management" OR DE "Social Workers" OR DE "Social Casework"	160968
6.	FT/TI, AB	TI ("Social support" or "psychosocial support" or "support group*" or "social network*" or "emotional support" or counsel* or "case manager*" or "case management" or "team rehabilitation" or "social work*") OR AB ("Social support" or "psychosocial support" or "support group*" or "social network*" or "emotional support" or counsel* or "case manager*" or "case management" or "team rehabilitation" or "social work*")	255789
7.		4 OR 5 OR 6	327542
8.		3 AND 7 English, academic journals	30

Cochrane

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2016-12-27

Ämne: NR Psoriasis

Psykosociala stödinsatser (Rad 24)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2100
2.	FT/all text	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
3.	FT/ti, ab, kw	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4606
4.		1 OR 2 OR 3	4629
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Social Support] explode all trees	2837
6.	Mesh	MeSH descriptor: [Community Networks] explode all trees	159
7.	Mesh	MeSH descriptor: [Counseling] explode all trees	4310
8.	Mesh	MeSH descriptor: [Case Management] explode all trees	736
9.	FT/all text	"Social support" or "psychosocial support" or "support group*" or "social network*" or "emotional support" or counsel* or "case manager*" or "case management" or "team rehabilitation" or "social work*" in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	1590

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-12-27			
Ämne: NR Psoriasis			
Psykosociala stödsatser (Rad 24)			
10.	FT/ti, ab, kw	"Social support" or "psychosocial support" or "support group*" or "social network*" or "emotional support" or "counsel*" or "case manager*" or "case management" or "team rehabilitation" or "social work*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18583
11.		5-10 OR	19981
12.		4 AND 11	20
			CDSR 1
			DARE 4
			Central 14

PubMed

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-16			
Ämne: NR Psoriasis			
Psykosociala stödsatser (Rad 24)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab] OR pustular psoria*[tiab] OR zumbusch[tiab]	43969
2.	MeSH	"Social Support"[Mesh] OR "Psychosocial Support Systems"[Mesh] OR "Counseling"[Mesh] OR "Social Networking"[Mesh] OR "Case Management"[Mesh]	104348
3.	FT	Social support[tiab] OR psychosocial support[tiab] OR support group*[tiab] OR social network*[tiab] OR emotional support[tiab] OR counsel*[tiab] OR case manager*[tiab] OR case management[tiab] OR team rehabilitation[tiab] OR social work*[tiab]	153283
4.		2 OR 3	211683
5.		1 AND 4	154
6.		5 AND Filters activated: Systematic Reviews	7
7.		5 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	4
8.	Mesh	"Psoriasis/psychology"[Mesh] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Adaptation, Psychological"[Mesh] OR "Social Isolation"[Mesh] OR "Social Stigma"[Mesh] OR "Self Concept"[Mesh]	335883
9.	FT	Self-concept[tiab] OR self-efficacy[tiab] OR coherence[tiab] OR illness percept*[tiab] OR adaptation[tiab] OR stigma*[tiab] OR burden[tiab] OR social isolation[tiab] OR quality of life[tiab] OR coping[tiab]	563040
10.		6 OR 7	757250
11.		5 AND 8 Filters activated: Danish, Norwegian, Swedish, English	57

Referenser

- Fortune, DG, Richards, HL, Kirby, B, Bowcock, S, Main, CJ, Griffiths, CE. A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. The British journal of dermatology. 2002; 146(3):458-65.
- Larsen, MH, Krogstad, AL, Aas, E, Moum, T, Wahl, AK. A telephone-based motivational interviewing intervention has positive effects on

- psoriasis severity and self-management: a randomized controlled trial. *The British journal of dermatology*. 2014; 171(6):1458-69.
3. Larsen, MH, Hagen, KB, Krogstad, AL, Aas, E, Wahl, AK. Limited evidence of the effects of patient education and self-management interventions in psoriasis patients: a systematic review (Provisional abstract). *Patient Education and Counseling*; 2014. s. 158-69.
 4. Idriss, SZ, Kvedar, JC, Watson, AJ. The role of online support communities: benefits of expanded social networks to patients with psoriasis. *Archives of dermatology*. 2009; 145(1):46-51.

Rad: 25

Tillstånd: Psoriasis, svår

Åtgärd: Individuell genomgång av riskfaktorer kopplade till levnadsvanor och psoriasis

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda individuell genomgång av riskfaktorer kopplade till levnadsvanor till personer med svår psoriasis.

Motivering till rekommendationen

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ger patienten en grund för att ta hand om sin sjukdom. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av huden som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Svår psoriasis definieras oftast som psoriasis med PASI ≥ 10 DLQI ≥ 10 .

Psoriasis är ofta associerat med samsjuklighet, såsom psoriasisartrit, kardi-ovaskulär och metabol sjukdom, övervikt, stress och psykologisk morbiditet. Hos många patienter med psoriasis framkommer ett riskbeteende vad gäller levnadsvanor som kost, fysisk aktivitet, rökning och alkoholkonsumtion, vilket både kan försämra samsjukligheten och psoriasissjukdomen i sig. En individuell genomgång av riskfaktorer kopplade till levnadsvanor och psoriasis, kan leda till förbättring vad gäller samsjuklighet, psoriasissymtom och livskvalitet. Syftet med denna typ av genomgång är att ge personer med psoriasis ökade förutsättningar att ta kontroll över sin sjukdom.

En god kunskap om psoriasis hos patienten är viktigt för möjligheten att hålla sjukdomen under kontroll. Genomgången innehåller information om hur huden bör skötas och om olika behandlingsprinciper, men också råd om hur olika levnadsvanor kan påverka sjukdomen, exempelvis fysisk aktivitet, kost, alkohol och rökning. Dessutom inbegriper åtgärden kontroller.

Frågeställningen berör huruvida individuell genomgång av riskfaktorer kopplade till levnadsvanor och psoriasis, är en effektiv åtgärd vid psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med svår psoriasis ger en psoriasisutbildning som inkluderar råd om livsstilsfaktorer

- ökad möjlighet till sjukdomskontroll (beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande).

Konsensuspanelen tog ställning till psoriasis. Klinisk erfarenhet talar för att effekterna hos personer med psoriasis också är relevanta för personer med svår psoriasis.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. Inga relevanta vetenskapliga studier identifierades vid litteratursökningen i april 2018 på Socialstyrelsen. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan. Inga pågående studier om psoriasisutbildning som inkluderar råd om livsstilsfaktorer har hittats.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av kliniskt verksamma personer som representerar olika professioner, vårdnivåer och verksamheter inom psoriasisvården, har tagit ställning till följande påstående:

”För personer med psoriasis ger en psoriasisutbildning som inkluderar råd om livsstilsfaktorer ökad möjlighet till sjukdomskontroll.”

Konsensus uppnåddes: 98 procent av 41 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 1701 samt 1804

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningarna och som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	584
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	16
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0

Litteratursökning

PubMed

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-01-20 Ämne: NR Psoriasis Livsstilmottagning			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
	Mesh	"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab] OR zumbusch[tiab]	44137
	Mesh	"Life Style"[Mesh] OR "Risk Reduction Behavior"[Mesh] OR "Health Promotion"[Mesh] OR "Feeding Behavior"[Mesh]	273755
	FT	lifestyle*[tiab] OR life style*[tiab] OR healthy living[tiab] OR unhealthy living[tiab] OR health promotion[tiab] OR habits[tiab] OR risk behave*[tiab]	148129
		2 OR 3	373584
		1 AND 4	322
	Mesh/FT	"Interprofessional Relations"[Mesh] OR "Interdisciplinary Communication"[Mesh] OR "Patient-Centered Care"[Mesh] OR Patient Care Team[Mesh] OR patient-centered*[tiab] OR patient-focused[tiab] OR interprofessional[tiab] OR multiprofessional[tiab] OR multi-professional[tiab] OR multi-disciplinary[tiab] OR multidisciplinary[tiab] OR interdisciplinary[tiab] OR inter-disciplinary[tiab] OR crossprofessional[tiab] OR cross-professional[tiab] OR crossdisciplinary[tiab] OR cross-disciplinary[tiab] OR inter-professional[tiab] OR care team*[tiab] OR healthcare team*[tiab] team care[tiab] OR team*[tiab] OR integrated[tiab] OR transdisciplinary[tiab] OR trans-disciplinary[tiab] OR multi-modal[tiab] OR multimodal[tiab] OR non-pharmacologic*[tiab]	225162
		5 AND 6	9
	Mesh/FT	"Comorbidity"[Mesh] OR comorbid*[tiab] OR multimorbid*[tiab] OR multi-morbid*[tiab] OR coexist*[tiab] OR co-exist*[tiab]	231322
		5 AND 8	68
		1 AND 6 AND 8	26
	Mesh/FT	"Preventive Health Services"[Mesh] OR "Outpatient Clinics, Hospital"[Majr] OR "Community Health Services"[Mesh] OR "Preventive Health	1034855

	Services"[Mesh] OR clinic[tiab] OR clinics[tiab] OR health service*[tiab] OR preventive service*[tiab] OR health center*[tiab] OR care center*[tiab] OR specialist care[tiab] OR secondary care[tiab]	
	5 AND 11	62
	1 AND 8 AND 11	128
Mesh/FT	("Life Style"[Majr] OR lifestyle*[tiab] OR life style*[tiab]) AND (intervention*[tiab] OR non-pharmacologic*[tiab] OR management[tiab])	
	1 AND 14	42
	7 OR 9 OR 10 OR 12 OR 13 OR 15	261
	Filters: English, Danish, Norwegian, Swedish	

Databas: CINAHL Databasleverantör: EBSCO Datum: 2016-12-27; 2018-04-24			
Ämne: NR Psoriasis			
Fysisk aktivitet			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	DE	(MH "Psoriasis+")	2010
2.	FT/TI, AB	TI (psoriasis or psoriatic) OR AB (psoriasis or psoriatic)	2364
3.		1 OR 2	3169
4.	DE	(MH "Exercise+") OR (MM "Physical Activity") OR (MH "Sports+") OR (MH "Therapeutic Exercise+") OR (MM "Physical Therapy")	122448
5.		TI (aerobics OR "aerobic training" OR dance OR "circuit-training" OR dancing OR "energy expenditure*" OR exercise* OR "physical activity" OR "physically active" OR "physical inactivity" OR "physical training" OR sedentary* OR sport* OR "strength training" OR "endurance training" OR "training program*" OR yoga OR walking OR jogging OR running OR bicycle*) OR AB (aerobics OR "aerobic training" OR dance OR "circuit-training" OR dancing OR "energy expenditure*" OR exercise* OR "physical activity" OR "physically active" OR "physical inactivity" OR "physical training" OR sedentary* OR sport* OR "strength training" OR "endurance training" OR "training program*" OR yoga OR walking OR jogging OR running OR bicycle*)	119715
6.		4 OR 5	183620
7.		3 AND 6	64
8.		TI (arthritis OR spondyloarthropath* OR rheumatic OR osteoarthritis)	19040
9.		7 NOT 8	34 (inget relevant)
Uppdatering 2018-04-24			
10.		9 AND Limiters - Published Date: 20161201-	2 (inget relevant)

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-12-27; 2018-04-24			
Ämne: NR Psoriasis			
Fysisk aktivitet			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2100
2.	FT/all text	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
3.	FT/ti, ab, kw	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4606
4.		1 OR 2 OR 3	4629
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees	17602
6.	Mesh	MeSH descriptor: [Physical Exertion] explode all trees	3561
7.	Mesh	MeSH descriptor: [Physical Fitness] explode all trees	2541
8.	Mesh	MeSH descriptor: [Motor Activity] this term only	3602
9.	Mesh	MeSH descriptor: [Exercise Movement Techniques] explode all trees	1602
10.	Mesh	MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees	9646
11.	Mesh	MeSH descriptor: [Motor Skills] explode all trees	1606
12.	Mesh	MeSH descriptor: [Sports] explode all trees	12262
13.	FT/all text	aerobics or "aerobic training" or dance or "circuit-training" or dancing or "energy expenditure*" or exercise* or "physical activity" or "physically active" or "physical inactivity" or "physical training" or sedentary* or sport* or "strength training" or "endurance training" or "training program*" or yoga or walking or jogging or running or bicycle* in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	3803
14.	FT/ti, ab, kw	aerobics or "aerobic training" or dance or "circuit-training" or dancing or "energy expenditure*" or exercise* or "physical activity" or "physically active" or "physical inactivity" or "physical training" or sedentary* or sport* or "strength training" or "endurance training" or "training program*" or yoga or walking or jogging or running or bicycle:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	81826
15.		5-14 OR	87494
16.		4 AND 15 NOT arthrit*:ti	33
			DARE 3
			CENTRAL 30
Uppdatering 2018-04-24			
16 AND Publication Year from 2016			10: Central: 10 (efter radering av dubletter): 9

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-22; 2018-04-24			
Ämne: NR Psoriasis			
Fysisk aktivitet (Inkluderar regelbunden egen träning, coachad fysisk aktivitet och fysioterapi/ledd fysisk aktivitet)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab] OR pustular psoria*[tiab] OR zumbusch[tiab]	43969
2.	Mesh	Exercise[Mesh] OR Physical Exertion[Mesh] OR Physical Fitness[Mesh] OR Motor Activity [Mesh:NoExp] OR Exercise Movement Techniques[Mesh] OR Exercise Therapy[Mesh] OR Motor Skills[Mesh] OR Sports[Mesh] OR Dancing[Mesh] OR Sedentary Lifestyle[Mesh]	386711
3.	FT	aerobics[tiab] OR aerobic training[tiab] OR dance[tiab] OR circuit-training[tiab] OR dancing[tiab] OR energy expenditure[tiab] OR exercise*[tiab] OR inactive lifestyle*[tiab] OR physical activity[tiab] OR physically active[tiab] OR physical inactivity[tiab] OR physically inactive[tiab] OR physical training[tiab] OR sedentary*[tiab] OR sitting time[tiab] OR sport*[tiab] OR strength training[tiab] OR endurance training[tiab] OR training program*[tiab] OR yoga[tiab] OR walking[tiab] OR jogging[tiab] OR running[tiab] OR bicycle*[tiab]	477696
4.		2 OR 3	664429
5.	FT	arthritis[ti] OR spondyloarthropath*[ti] OR rheumatic[ti] OR osteoarthritis[ti]	126606
6.		1 AND 4 NOT 5 Filters activated: Danish, Norwegian, Swedish, English	181
7.		6 Filters activated: Systematic Reviews	5
8.		6 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	1
9.		6 AND (random*[tiab]) NOT Medline[sb]	0
10.	Mesh/FT	"Cohort Studies"[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR nonrandom*[tiab] OR cohort[tiab] OR control*[tiab] OR cohort*[tiab] OR observation*[tiab] OR case-control*[tiab] OR study[tiab] OR comparison*[tiab] OR comparative[tiab] OR follow-up study[tiab] OR longitudinal[tiab] OR long-term[tiab] OR longterm[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab] Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	9218795
11.		6 AND 10 NOT (child*[ti] OR spondylo*[ti])	101
Uppdatering 2018-04-24			
12.		6 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2016/12/01	0
13.		6 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2016/12/01	0
14.		6 AND (random*[tiab]) NOT Medline[sb], Filters activated: Publication date from 2016/12/01	2
15.		11 AND Publication date from 2016/12/01	10 (efter radering av dubletter): 6

Databas: CINAHL Databasleverantör: EBSCO Datum: 2016-12-28; 2018-04-25			
Ämne: NR Psoriasis			
Kostförändring			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	DE	(MH "Psoriasis+")	2010
2.	FT/TI, AB	TI (psoriasis or psoriatic) OR AB (psoriasis or psoriatic)	2364
3.		1 OR 2	3169
4.	DE	(MM "Nutrition") OR (MH "Diet+") OR (MH "Diet Therapy+") OR (MH "Eating Behavior+")	71914
5.	FT/TI	TI (nutrition* OR eating OR diet* OR food)	68034
6.	FT/AB	AB ("eating behav*" or "eating habit*" or "fast food" or "feeding behav*" or "food habit*" or "food behav*" OR "diet therapy" OR "dietary recommendation*")	21236
7.		4 OR 5 OR 6	115972
8.		3 AND 7 English, Academic journals	32
Uppdatering 2018-04-25			
9.		3 AND 7 English, Academic journals, Published Date: 20160101-20171231	2, varav nyttillkomna: 0

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-12-27; 2018-04-25			
Ämne: NR Psoriasis			
Kostförändring			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2100
2.	FT/all text	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
3.	FT/ti, ab, kw	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4606
4.		1 OR 2 OR 3	4629
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Diet, Food, and Nutrition] explode all trees	41764
6.	Mesh	MeSH descriptor: [Nutrition Therapy] explode all trees	8102
7.	FT/all text	Beverage* or calori* or diet or diets or dietary or drinks or eating or "eating behav*" or "eating habit*" or fish* or food* or "fast food" or "feeding behav*" or "food habit*" or "food behav*" or macronutrient* or meal* or meat or nutrition* or snack* or sweetened or sweets or sugar* or vegetable* in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	3694
8.	FT/ti, ab, kw	Beverage* or calori* or diet or diets or dietary or drinks or eating or "eating behav*" or "eating habit*" or fish* or food* or "fast food" or "feeding behav*" or "food habit*" or "food behav*" or macronutrient* or meal* or meat or nutrition* or snack* or sweetened or sweets or sugar* or vegetable*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	93960
9.		5-8 OR	102038

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-12-27; 2018-04-25		
Ämne: NR Psoriasis		
Kostförändring		
10.	4 AND 9 NOT (Arthrit* or spondyloarth* or rheumatic or osteoarthritis or child* or kids:ti (Word variations have been searched))	155 CDSR 2 DARE 5 CENTRAL 148
Uppdatering 2018-04-25		
11.	10 AND Publication Year from 2016	34 (Efter radering av dubletter): CENTRAL 27

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-28; 2018-04-25			
Ämne: NR Psoriasis			
Kostförändring			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	Mesh	"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab] OR pustular psoria*[tiab] OR zumbusch[tiab]	43969
2.	Mesh	"Diet, Food, and Nutrition"[Mesh] OR "Nutrition Therapy"[Mesh]	944278
3.	FT	Beverage*[tiab] OR kalori*[tiab] OR diet[tiab] OR dietary[tiab] OR drinks[tiab] OR eating[ti] OR eating behav*[tiab] OR eating habit*[tiab] OR fish*[tiab] OR food*[ti] OR fast food[tiab] OR feeding behav*[tiab] OR food habit*[tiab] OR food behav*[tiab] OR macronutrient*[tiab] OR meal*[tiab] OR meat[tiab] OR nutrition*[tiab] OR snack*[tiab] OR sweetened[tiab] OR sweets[tiab] OR sugar*[tiab] OR vegetable*[tiab]	1042783
4.		2 OR 3	1556835
5.		1 AND 4	938
6.	FT	arthritis[ti] OR spondyloarthropath*[ti] OR rheumatic[ti] OR osteoarthritis[ti]	126606
7.		5 NOT 6 NOT (child[ti] OR kids[ti]) Filters activated: Danish, Norwegian, Swedish, English	711
8.		5 AND Filters activated: Systematic Reviews,	16
9.		5 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial,	52
10.		5 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	5
11.		"Cohort Studies"[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR nonrandom*[tiab] OR cohort[tiab] OR control*[tiab] OR cohort*[tiab] OR observation*[tiab] OR case-control*[tiab] OR study[tiab] OR comparison*[tiab] OR comparative[tiab] OR follow-up study[tiab] OR longitudinal[tiab] OR long-term[tiab] OR longterm[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab]	10275830
12.		7 AND 11	430
Uppdatering 2018-04-25			
13.		5 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2016/12/01	3
14.		5 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2016/12/01	1

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-28; 2018-04-25		
Ämne: NR Psoriasis		
Kostförändring		
15.	5 AND random*[tiab] NOT Medline[sb], Publication date from 2016/12/01	3
16.	7 AND 11 AND Publication date from 2016/12/01	47 (efter radering av dubletter): 40

Databas: CINAHL Databasleverantör: EBSCO Datum: 2016-12-28; 2018-04-25			
Ämne: NR Psoriasis			
Viktninskning			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	DE	(MH "Psoriasis+")	2010
2.	FT/TI, AB	TI (psoriasis or psoriatic) OR AB (psoriasis or psoriatic)	2364
3.		1 OR 2	3169
4.	DE	(MM "Weight Loss") OR (MM "Obesity/TH") OR (MH "Weight Reduction Programs") OR (MH "Diet, Reducing") OR (MM "Weight Control")	10780
5.	FT/TI, AB	TI ("Weight loss" or "weight reduction" or "reducing diet*" or "weight management" or "weight regulation" or BMI or "body mass index") OR AB ("Weight loss" or "weight reduction" or "reducing diet*" or "weight management" or "weight regulation" or BMI or "body mass index")	37144
6.		4 OR 5	42805
7.		3 AND 6 Academic journals	12
Uppdatering 2018-04-25			
8.		3 AND 6 Academic journals, Published Date: 20161201-	6

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-12-28; 2018-04-25			
Ämne: NR Psoriasis			
Viktninskning			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2100
2.	FT/all text	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
3.	FT/ti, ab, kw	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4606
4.		1 OR 2 OR 3	4629
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Weight Loss] explode all trees	4486
6.	Mesh	MeSH descriptor: [Weight Reduction Programs] explode all trees	377
7.	Mesh	MeSH descriptor: [Diet, Reducing] explode all trees	1835
8.	Mesh	MeSH descriptor: [Body Mass Index] explode all trees	7941
9.	FT/all text	"Weight loss" or "weight reduction" or "reducing diet*" or "weight management" or "weight regulation" or	1198

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-12-28; 2018-04-25			
Ämne: NR Psoriasis			
Viktninskning			
		BMI or "body mass index" in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	
10.	FT/ti, ab, kw	"Weight loss" or "weight reduction" or "reducing diet*" or "weight management" or "weight regulation" or BMI or "body mass index":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33542
11.		5 -10 OR	34528
12.		4 AND 11	77
			DARE 2
			CENTRAL 75
Uppdatering 2018-04-25			
13.		4 AND 11, Publication Year from 2016	39 (efter radering av dubletter): CENTRAL 30
Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-22; 2018-04-25			
Ämne: NR Psoriasis			
Intervention med viktninskning som mål			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab] OR pustular psoria*[tiab] OR zumbusch[tiab]	43969
2.	Mesh	"Weight Reduction Programs"[Mesh] OR "Diet, Reducing"[Mesh] OR "Weight Loss"[Mesh] OR "Overweight/therapy"[Mesh] OR Overweight/complications[Mesh] OR "Body Mass Index"[Mesh]	186796
3.	FT	Weight loss[tiab] OR weight reduction[tiab] OR reducing diet*[tiab] OR weight management[tiab] OR weight regulation[tiab]	76385
4.		2 OR 3	231401
5.		1 AND 4	
6.	FT	arthritis[ti] OR spondyloarthropath*[ti] OR rheumatic[ti] OR osteoarthritis[ti]	126606
7.		5 NOT 6 Filters activated: Danish, Norwegian, Swedish, English	336
8.		7 AND Filters activated: Systematic Reviews,	8
9.		7 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2000/01/01	13
10.		7 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	1
Uppdatering 2018-04-25			
11.		7 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2016/12/01	1
12.		7 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2016/12/01	0
13.		7 AND random*[tiab] NOT Medline[sb], Publication date from 2016/12/01	0

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2017-01-17, 2018-04-24			
Ämne: NR Psoriasis			
Rökstopp eller minskad rökning			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2100
2.	FT/all text	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
3.	FT/ti, ab, kw	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4627
4.		1 OR 2 OR 3	4650
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Smoking] explode all trees	5953
6.	Mesh	MeSH descriptor: [Smoking Cessation] explode all trees	3593
7.	FT/ti	Smoking or smoker* or nicotine:ti (Word variations have been searched)	10074
8.		5 OR 6 OR 7	12637
9.		4 AND 8	4
			CENTRAL 4
Uppdatering 2018-04-24			
10.		MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees OR MeSH descriptor: [Smoking Reduction] explode all trees OR MeSH descriptor: [Tobacco Use Disorder] explode all trees	2511
11.		8 OR 10	24303
12.		4 AND 11 Publication Year from 2017	0

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-01-17; 2018-04-24			
Ämne: NR Psoriasis			
Rökstopp eller minskad rökning			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	Mesh	"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab] OR zumbusch[tiab]	44110
2.	Mesh	"Tobacco Use"[Mesh] OR "Tobacco Use Disorder"[Mesh] OR "Nicotine"[Mesh]	152419
3.	FT	tobacco[tiab] OR snus[tiab] OR snuff[tiab] OR smoking[tiab] OR smoker[tiab] OR smokers[tiab] OR cigar*[tiab] OR cigarette[tiab] OR cigarettes[tiab] OR hookah[tiab] OR pipe[tiab] OR pipes[tiab] OR water-pipe[tiab] OR waterpipes[tiab] OR water pipe[tiab] OR water pipes[tiab] OR e-cig*[tiab] OR nicotine[tiab] OR chew[tiab] OR chewing tobacco[tiab] OR polytobacco[tiab] OR nicotine[tiab]	286169
4.		2 OR 3	317413
5.		1 AND 4	546
6.		5 AND Filters: Systematic Reviews	24
7.	Mesh/FT	"Tobacco Use Cessation"[Mesh] OR cessation[tiab] OR cease[tiab] OR quit[tiab] OR quitting[tiab] OR stop[tiab] OR stopping[tiab]	138680
8.		5 AND 7	29

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-01-17; 2018-04-24			
Ämne: NR Psoriasis			
Rökstopp eller minskad rökning			
9.	Mesh/FT	(Smoking[Majr] OR Smoking Cessation[Majr] OR smoking[ti] OR smoker[ti] OR smokers[ti]) AND ("Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab]) Filters activated: Danish, Norwegian, Swedish, English	99
Uppdatering 2018-04-24			
10.	Mesh	"Tobacco Use"[Mesh] OR "Tobacco Use Disorder"[Mesh] OR "Nicotine"[Mesh] OR "Smoking"[Mesh]	157622
11.		3 OR 10	340318
12.		1 AND 11	618
13.		12 AND Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2017/01/01	0
14.	Mesh/FT	"Tobacco Use Cessation"[Mesh] OR "Smoking Cessation"[Mesh] OR "Smoking Reduction"[Mesh] OR cessation[tiab] OR cease[tiab] OR quit[tiab] OR quitting[tiab] OR stop[tiab] OR stopping[tiab] OR smoking reduction[tiab]	148449
15.		12 AND 14 Publication date from 2017/01/01	1
16.		9 Publication date from 2017/01/01	7

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2017-01-17; 2018-04-24			
Ämne: NR Psoriasis			
Alkoholreduktion eller nykterism			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2100
2.	FT/all text	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
3.	FT/ti, ab, kw	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4627
4.		1 OR 2 OR 3	4650
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Alcohol-Related Disorders] this term only	301
6.	Mesh	MeSH descriptor: [Alcohol Drinking] this term only	2888
7.	Mesh	MeSH descriptor: [Alcoholics] explode all trees	9
8.	Mesh	MeSH descriptor: [Alcoholic Beverages] explode all trees	451
9.	FT/ti, ab, kw	alcohol or "drinking behavio*" or "drinking pattern*" or "drinking problem*" or "episodic drink*" or "excessive drink*" or "harmful drink*" or "hazardous drink*" or "problem drink*" or "risk drink*" or "risky drink*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14742
10.		5-9 OR	15854
11.	FT/ti, ab, kw	Quit or quitting or stop or stopping or "alcohol reduction" or decreas* or "alcohol discontin*" or "alcohol withdraw*" or "alcohol avoidance" or sobriety or reduce*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	262209
12.		4 AND 10 AND 11	13

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2017-01-17; 2018-04-24 Ämne: NR Psoriasis Alkoholreduktion eller nykterism			CENTRAL 13
Uppdatering 2018-04-18			
13.	12 AND Publication Year from 2017		0
Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-01-17; 2018-04-24 Ämne: NR Psoriasis Alkoholreduktion eller nykterism			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	Mesh	"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab] OR zumbusch[tiab]	43969
2.	Mesh	"Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol Drinking"[Mesh] OR "Alcoholics"[Mesh] OR "Alcoholic Beverages"[Mesh]	157888
3.	FT	alcoholic[tiab] OR alcohol[tiab] OR alcoholics[tiab] OR alcoholism[tiab] OR alcohol-related disorder*[tiab] OR binge drink*[tiab] OR daily alcohol*[tiab] OR drinking behavio*[tiab] OR drinking pattern*[tiab] OR drinking problem*[tiab] OR episodic drink*[tiab] OR excessive alcohol*[tiab] OR excessive drink*[tiab] OR harmful drink*[tiab] OR hazardous drink*[tiab] OR heavy drink*[tiab] OR problem alcohol*[tiab] OR problem drink*[tiab] OR problematic alcohol*[tiab] OR problematic drink*[tiab] OR risk drink*[tiab] OR risky drink*[tiab]	238374
4.		2 OR 3	293849
5.		1 AND 4 Filters activated: Danish, Norwegian, Swedish, English	444
6.		5 AND Filters activated: Systematic Reviews,	16
7.	FT	quit[tiab] OR quitting[tiab] OR stop[tiab] OR stopping[tiab] OR alcohol reduction[tiab] OR decreas*[tiab] OR alcohol discontin*[tiab] OR alcohol withdraw*[tiab] OR alcohol avoidance[tiab] OR sobriety[tiab] OR reduce*[tiab]	3479783
8.		5 AND 7 Filters activated: Danish, Norwegian, Swedish, English	51
9.	Mesh/FT	("Alcohol-Related Disorders"[Majr] OR "Alcohol Drinking"[Majr] OR "Alcoholics"[Majr] OR "Alcoholic Beverages"[Majr] OR alcohol*[ti]) AND ("Psoriasis"[Majr] OR psoria*[tiab]) NOT non-alcoholic[ti] Filters activated: Danish, Norwegian, Swedish, English	88
Uppdatering 2018-04-24			
10.		5 Publication date from 2017/01/01, Danish, Norwegian, Swedish, English	41
11.		10 AND Filters activated: Systematic Reviews	0
12.		10 AND 7	12
13.		9 Publication date from 2017/01/01, Danish, Norwegian, Swedish, English	5

Referenser

-

Rad: 26

Tillstånd: Psoriasis, medelsvår och svår

Åtgärd: Psoriasisutbildning

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ikke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda psoriasisutbildning till personer med medelsvår och svår psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden ökar patientens förutsättningar att ta hand om sin sjukdom och få en bättre livskvalitet. Åtgärden hjälper också patienten att utveckla copingstrategier. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Kommentar: Psoriasisutbildning kan erbjudas individuellt eller i grupp.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erythroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av hudytan som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Denna tillståndsbeskrivning avser de patienter som har medelsvår eller svår psoriasis. Alltså en medelsvår psoriasis med PASI 3–9, DLQI >5-9 eller svår psoriasis med PASI ≥10, DLQI ≥10.

Psoriasis är ofta associerat med samsjuklighet, såsom psoriasisartrit, kardiovaskulär och metabol sjukdom, övervikt, stress och psykologisk morbiditet. Hos många patienter med psoriasis framkommer ett riskbeteende vad gäller levnadsvanor som exempelvis kost, fysisk aktivitet, rökning och alkoholkonsumtion, vilket både kan försämra samsjukligheten och psoriasis sjukdomen i sig.

Psoriasisutbildningen är en patientutbildning för psoriasispatienter som ofta har till syfte att ge ökad kunskap om sjukdomen, behandling och vilket samband psoriasis har med andra sjukdomar samt hur livsstilsfaktorer kan påverka sjukdomen positivt och negativt. Erfarenhetsutbyte, föreläsningar och aktiviteter som ger redskap för att förebygga ohälsa och öka livskvalitet

kan vara en del av utbildningen. Utbildningsinsatsen sker oftast i en vårdkontext där föreläsare eller kursledare är läkare eller sjuksköterska. Hälsovetare eller personer från liknande yrkeskategorier kan även vara ett viktigt komplement i genomförandet av åtgärden. Interventionen innebär mer än den information som ges vid ett ordinarie besök inom sjukvården.

En god kunskap om psoriasis hos patienten är viktigt för möjligheten att hålla sjukdomen under kontroll. Syftet med denna typ av utbildning är att ge personer med psoriasis ökade förutsättningar att ta kontroll över sjukdomen.

Frågeställningen berör huruvida psoriasisutbildning för vuxna ger en ökad möjlighet till sjukdomskontroll.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna personer med psoriasis ger psoriasisutbildning en ökad möjlighet till sjukdomskontroll (beprovad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av psoriasisutbildning vid psoriasis. Två systematiska översikter identifierades [1, 2] vid litteratursökningen i januari 2017 på Socialstyrelsen. Studierna kunde dock inte besvara frågeställningen. Inga relevanta pågående studier om effekten av psoriasisutbildning för vuxna har identifierats.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprovad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av kliniskt verksamma personer som representerar olika professioner, vårdnivåer och verksamheter inom psoriasisvården, har tagit ställning till följande påstående:

”För vuxna med psoriasis ger psoriasisskola en ökad möjlighet till sjukdomskontroll.”

Konsensus uppnåddes och 100 procent av 30 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 1701.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	202
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	9
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	2

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A – Påverkan på sjukdomssvårighetsgrad	Effektmått B – Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Hamilton Larsen M., et al. 2014 #1	SÖ 9 studier (5 RCT och 4 kliniska studier)	1076 patienter med psoriasis, >18 år median ålder 47,9 år	I: psoriasis utbildning led av sjukvårdspersonal K: vanlig eller standard vård eller en annan typ av utbildning	Siffror ej presenterade i SÖ	Livskvalitet mätt i DLQI (0-30) Effekt ej presenterad i SÖ.	SÖ: Låg	Översikten konkluderar att det inte finns tillräcklig forskning som stödjer effekter av utbildningsinterventioner och egenvård när det gäller psoriasis.

Författare, år	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A – Påverkan på sjukdomssvårighetsgrad	Effektmått B – Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
K. Pickett, G. Frampton and E. Loveman, 2016 #2	SÖ, 7 RCT, varav 3 gällande patienter med psoriasis	154 patienter med psoriasis, >18 år	I: psoriasis utbildning K: vanlig eller standard vård, patienter på väntelistan eller en annan typ av utbildning	Siffror ej presenterade i SÖ	Effekt på HR-QoL Siffror ej presenterade i SÖ	SÖ: Låg	Denna systematiska översikt konkluderar att effekten av patientutbildning på HRQoL och sjukdomssvårighetsgraden varierar i de få studier som finns. För de tillgängliga studier som finns kring interventionen är risken för bias generellt oklar.

Litteratursökning

Cochrane

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2017-01-24			
Ämne: NR Psoriasis			
Psoriasissskola (Rad 26)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2100
2.	FT/all text	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
3.	FT/ti, ab, kw	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4627
4.		1 OR 2 OR 3	4650
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] explode all trees	7775
6.	Mesh	MeSH descriptor: [Patient Medication Knowledge] explode all trees	5
7.	Mesh	MeSH descriptor: [Health Literacy] explode all trees	209
8.	Mesh	MeSH descriptor: [Adaptation, Psychological] explode all trees	4600
9.	Mesh	MeSH descriptor: [Self Care] explode all trees	4843
10.	Mesh	MeSH descriptor: [Health Knowledge, Attitudes, Practice] explode all trees	4761
11.	FT/all text	"patient education*" or "education of patient*" or "patient school*" or "patient information" or "education intervention*" or "educational intervention*" or "outpatient education" or "education program*" or "educational program*" or "verbal education" or "inform patient*" or "informed patient*" or "written information" or "information leaflet*" or "information need*" or "verbal information" or "medication information" or "medication knowledge" or self-care or self-management or "patient knowledge*" or coping or "group tuition" in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	1762
12.	FT/ti, ab, kw	"patient education*" or "education of patient*" or "patient school*" or "patient information" or "education intervention*" or "educational intervention*" or "outpatient education" or "education program*" or "educational program*" or "verbal education" or "inform patient*" or "informed patient*" or "written information" or "information leaflet*" or "information need*" or "verbal information" or "medication information" or "medication knowledge" or self-care or self-management or "patient knowledge*" or coping or "group tuition":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25391
13.		5-12 OR	32818
14.		4 AND 13 Publication Year from 2000	48 CDSR 2 DARE 6 CENTRAL 37 HTA 3

PubMed

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-01-20 Ämne: NR Psoriasis Psoriasissskola (Rad 25)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	Mesh	"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab] OR zumbusch[tiab]	44162
2.	Mesh	"Patient Education as Topic"[Mesh] OR "Patient Medication Knowledge"[Mesh] OR "Health Knowledge, Attitudes, Practice"[Mesh] OR "Adaptation, Psychological"[Mesh] OR "Self Care"[Mesh]	295186
3.	FT	patient education*[tiab] OR education of patient*[tiab] OR patient school*[tiab] OR patient information[tiab] OR education intervention*[tiab] OR educational intervention*[tiab] OR outpatient education[tiab] OR education program*[tiab] OR educational program*[tiab] OR verbal education[tiab] OR inform*[ti] OR inform patient*[tiab] OR informed patient*[tiab] OR written information[tiab] OR information leaflet*[tiab] OR information need*[tiab] OR verbal information[tiab] OR medication information[tiab] OR drug information[tiab] OR medication knowledge[tiab] OR drug knowledge[tiab] OR instruction[tiab] OR training program*[tiab] OR self-care[tiab] OR self-management[tiab] OR patient knowledge*[tiab] OR coping[tiab] OR group tuition[tiab]	280221
4.		2 OR 3	513099
5.		1 AND 4	613
6.		Filters activated: Systematic Reviews	39
7.		Filters: Randomized Controlled Trial	26
8.	Mesh/FT	"Cohort Studies"[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR nonrandom*[tiab] OR cohort[tiab] OR control*[tiab] OR cohort*[tiab] OR observation*[tiab] OR case-control*[tiab] OR comparison*[tiab] OR comparative[tiab] OR follow-up study[tiab] OR longitudinal[tiab] OR longterm[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab]	7035261
9.		5 AND 8 Filters activated: Publication date from 2000/01/01, English, Swedish, Norwegian, Danish	177

Referenser

1. Larsen, MH, Hagen, KB, Krogstad, AL, Aas, E, Wahl, AK. Limited evidence of the effects of patient education and self-management interventions in psoriasis patients: a systematic review. Patient education and counseling. 2014; 94(2):158-69.
2. Pickett, K, Frampton, G, Loveman, E. Education to improve quality of life of people with chronic inflammatory skin conditions: a systematic review of the evidence. The British journal of dermatology. 2016; 174(6):1228-41.

Rad: 31

Tillstånd: Psoriasis och hög stress

Åtgärd: Stresshantering med KBT

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas		Endast i forskning och utveckling	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra		FoU	

Hälso- och sjukvården kan erbjuda stresshantering med KBT till personer med psoriasis och hög stress.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har måttlig effekt på stress och liten effekt på psoriasis i huden.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis.

Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Stress kan beskrivas som en obalans mellan de krav som ställs på oss och vår förmåga att hantera dem. Kroppens stresssystem är anpassade till att möta plötsliga fysiska hot, men i dag utsätts vi oftare för psykisk och psykosocial stress som är långvarig. Långvarig stress kan ge upphov till flera olika hälsorelaterade besvär. En hög nivå av stress kan vara en försämrande faktor vid psoriasis.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är den metod för stresshantering vid psoriasis som är mest studerad [1]. KBT är ett samlingsnamn för psykoterapier där man tränar på att använda nya beteenden och tankemönster för att minska psykologiska problem. KBT ges ofta en gång per vecka under 5–20 veckor, enskilt eller i grupp [2].

Frågeställningen berör huruvida stresshantering med KBT är en effektiv behandling för personer med psoriasis och hög stress.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid psoriasis ger stresshantering med KBT

- en signifikant förbättring av psoriasis area severity index (PASI) med -1,47 till -3,7 vid jämförelse av medelvärdet mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp efter 6–12 veckors intervention (begränsat vetenskapligt underlag)

- signifikant fler individer som uppnår PASI 75 i interventionsgruppen (65 %) jämfört med kontrollgruppen (15 %) efter 8 veckors intervention (begränsat vetenskapligt underlag)
- en signifikant förbättring av Skindex-29 Emotions med -2,8 vid jämförelse av medelvärdet mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp efter 8 veckors intervention (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av stresshantering med KBT vad gäller hospital anxiety and depression scale (HADS) ångest, HADS depression, psoriasis life stress inventory (PLSI) samt body-self questionnaire (BSQ) vid psoriasis.

Effekten på PASI bedöms ha klinisk relevans. Dock är de påvisade medelvärdesskillnaderna relativt små i de studier som ingår i underlaget. I en av studierna är uppnått PASI i interventionsgruppen kvarstående på 2,5 vid mätning en månad efter avslutad intervention, medan det i kontrollgruppen har ökat till 6,1, vilket förstärker relevansen. [3]

Den påvisade effekten avseende Skindex-29 Emotions bedöms ha måttlig klinisk relevans på grund av en relativt liten medelvärdesskillnad i studien. Effekten mättes endast vid avslutad intervention efter 8 veckor. Resultat från 12 veckors uppföljning redovisades inte i studien. [3]

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 3 studier, varav samtliga är randomiserade kontrollerade studier (RCT) [3-5]. Slutsatserna baseras på 177 personer för PASI, 40 personer för Skindex-29, 93 personer för PLSI, 93 personer för HADS och 44 personer för BSQ.

Interventionen i samtliga studier var KBT-inriktad stresshantering inklusive avslappningstekniker. En studie [5] gav enskilda sessioner på 90 minuter vid 7 tillfällen under 12 veckor tillsammans med hemuppgifter via ljudband. Kontrollgruppen gavs ingen intervention. Båda grupperna avslutade all psoriasisbehandling 14 dagar före interventionsstart.

En studie [4] gav gruppterapi 2,5 timmar per session en gång per vecka i 6 veckor, inklusive undervisning om psoriasis. Kontrollgruppen gavs ingen intervention. Båda grupperna fick sedvanlig psoriasisbehandling. En studie [3] gav enskilda sessioner på 60 minuter per vecka under 8 veckor, inklusive biofeedbackmätning (fysiska mätningar som reflekterar emotionella tillstånd). Kontrollgruppen gavs ingen intervention. Båda grupperna fick smalbands-UVB 3 gånger per vecka i 8 veckor.

En systematisk översikt [6] inkluderade 10 stycken RCT eller quasi-RCT/CT, totalt 446 patienter, men exkluderades på grund av för stor heterogenitet avseende interventionsmetoder och utfallsmått. Studien undersökte inte specifikt KBT, utan stressreducerande interventioner generellt. Enstaka studier med KBT-inriktning lyftes ut och kvalitetsgranskades separat, varpå 2 studier inkluderades i detta underlag [4, 5]. En RCT kring KBT som inkluderade 31 personer exkluderades på grund av att studien saknade vedertagna mätinstrument avseende psoriasisymtom och livskvalitet. Interventionen var

kognitivt inriktad psykoterapi i grupp 90 minuter per vecka under 8 veckor [7].

En RCT [8] med 135 personer exkluderades på grund av mycket stort bortfall. Intervention var webbaserad KBT under 6 veckor. En RCT som inkluderade 29 personer (pilotstudie) [9] exkluderades på grund av mycket stort bortfall. Intervention var mindfulnessbaserad kognitiv terapi i grupp en gång per vecka under 8 veckor.

Det finns 2 pågående studier inom området: en spansk enkelblindad RCT [10] där 120 personer planeras att inkluderas, med interventionen psykologisk beteendeterapi vid psoriasis, samt en irländsk RCT [11] som inkluderar 94 personer, med interventionen mindfulnessbaserad kognitiv terapi vid psoriasis. Båda studierna använder vedertagna mätinstrument för psoriasissymtom, livskvalitet och psykologisk morbiditet.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Förutom PASI, har studierna använt olika mätinstrument avseende livskvalitet och psykologisk morbiditet, varav några inte används regelbundet i en svensk vårdkontext. Det saknas således större RCT med vedertagna mätinstrument för psoriasissymtom, livskvalitet och psykologisk morbiditet som utfallsmått. Interventionerna var ofta beskrivna endast på en övergripande nivå, vilket försvårar upprepning. En studie saknade information om interventionsutövarens profession och kompetens och om det var samma person som gett interventionen. Mer långsiktig uppföljning vore önskvärt; endast en av de 3 studierna gör en uppföljning efter 6 månader. I 2 studier saknades en del grundläggande statistiska värden.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	129
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	9
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	3

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	PASI	Skindex-29	PLSI (Psoriasis Life Stress Inventory)	HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)	BSQ (Brief Stress Questionnaire)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Pia-serico, 2016 [3]	Enkelblindad RCT, N = 45.	Patienter med måttlig-svår psoriasis inom specialistvård. Ålder 20-76 år, genomsnitt 49.7 år. 62 % kvinnor År med psoriasis i genomsnitt 17.7 år ± 12.4 år. Medelvärde (95 % KI) PASI vid baslinjen:	I: Kognitiv beteendeterapi + biofeedback-mätning*. Enskilt med en psykolog 60 min/vecka under 8 veckor i sträck + smalbands-UVB 8 veckor 3 ggr/vecka. (n= 23) Bortfall: 13 %, 3st K: Smalbands-UVB 8 veckor 3 ggr/vecka. (n=22) Bortfall: 10 %, 2 st	Medelvärdeskillnad till fördel för interventionen vid 8 veckor (95 % KI): -1.47 (-2.65 - -0.29) p = 0.016 I: Medelvärde (95 % KI) Baslinjen: 9 (7.6 – 10.4) 8 veckor: 2.5 (1.6 – 3.3) 12 veckor: 2.4 K: Medelvärde (95 % KI)	<u>Skindex-29</u> Skalan mäter hälsorelaterad livskvalitet hos dermatologiska patienter, och delas in i följande tre kategorier: -Symptoms -Emotions -Functioning <u>Skindex-29 Emotions:</u> Medelvärdeskillnad till fördel för interventionen vid 8				Effektmått A: Låg Effektmått C: Låg	Bra genomförd studie med relativt litet bortfall i sammanhanget och låg risk för bias generellt. Studien använde även effektmått GHQ-12 och STAI, men fann inga signifikanta skillnader mellan I och K med något av mätinstrumenten. GHQ-12 = General Health questionnaire.

Författare, år	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	PASI	Skindex-29	PLSI (Psoriasis Life Stress Inventory)	HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)	BSQ (Brief Stress Questionnaire)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		I = 9 (7.6 – 10.4) K = 9.1 (7.6 – 10.7) Medelvärde (95 % KI) Skindex-29 vid baslinjen: <u>Symptoms:</u> I: 43.2 (35.6 – 50.3) K: 39 (27 – 49.7) (≥ 42 motsvarar svår påverkan på livskvalitet) <u>Emotions:</u> I: 41.7 (30 – 58.4) K: 39.5 (29.3 – 49.6) (≥ 35 motsvarar svår påverkan på livskvalitet) <u>Functioning:</u> I: 28.7 (18 – 42.4) K: 33.5 (20.7 – 44.8) (≥ 32 motsvarar svår påverkan på livskvalitet)	(*Biofeedbackmätning = Fysiska mätningar som reflekterar emotionella tillstånd, inkl muskelspänningar, svettkörtelaktivitet, vasokonstriktion i huden, andningsrörelser, CO ₂ i utandning samt hjärtrytm.)	Baslinjen: 9.1 (7.6 – 10.7) 8 veckor: 3.9 (3 – 4.8) 12 veckor: 6.1 PASI 75 efter 8 veckor: I: 65 % K: 15 % Signifikant skillnad mellan I och K, p = 0.007 Andel återinsjuknade vid 12 veckor av de som uppnått PASI 75: I: 1 av 13 K: 2 av 3 Signifikant skillnad mellan I och K, p = 0.01	veckor (95 % KI): -2.8 (-5.1 - -0.5) p = 0.041 I: Medelvärde (95 % KI) Baslinjen: 41.7 (30 – 58.4) 8 veckor: 26.9 (15.6 – 38.3) K: Medelvärde (95 % KI) Baslinjen: 39.5 (29.3 – 49.6) 8 veckor: 31 (14 – 46.7) Ingen signifikant skillnad avseende Skindex-29- <u>Symptoms</u> och <u>Functioning</u>					Skalan mäter självskattad, generell psykologisk hälsa. STAI = Spielberger State- and Trait Anxiety Inventory) Skalan mäter ångestnivå just nu, och den ångestnivå du vanligtvis känner. Båda skalorna används som screeninginstrument i Sverige.

Författare, år	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	PASI	Skindex-29	PLSI (Psoriasis Life Stress Inventory)	HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)	BSQ (Brief Stress Questionnaire)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Fortune, 2002 [4]	RCT, N=93 ITT (intention to treat) design	Patienter med psoriasis inom specialistvård, 18-70 år. Genomsnittsalder (SD)= 43 (12)år I:70 % kvinnor K:65 % kvinnor År med psoriasis: genomsnitt (SD) 19,7(11.0) år Medelvärde (SD) PASI vid baslinje: I=10,5 (2,7) K= 9,2 (3,2) Medelvärde (SD) PLSI vid baslinjen: I=22 K=26 (> 10 kategoriseras som högt PLSI, range 0-45) Medelvärde (SD) ångest (HADS) vid baslinje: I=11,8 (3,8)	I: Psoriasis Symptom Management Programme (PSMP) Kognitiv beteendeterapi (KBT) i grupp. 2,5 h session 1 gång/vecka i 6 veckor inkl. undervisning om psoriasis, psoriasisbehandling, avslappningstekniker samt kognitiva psykologiska copingtekniker. + Sedvanlig psoriasisbehandling. (n = 40) Bortfall: 25 % efter 6 veckor, 30 % efter 6 månader K: Sedvanlig psoriasisbehandling. (n = 53) Bortfall: 21 % efter 6 veckor, 43 % efter 6 månader Totalt 23 % bortfall efter 6 veckor. Totalt 37 % bortfall efter 6 månader.	<u>PASI</u> Medelvärdeskillnad till fördel för interventionen: Vid 6 veckor: t = -2.20, p = 0.03 I: Medelvärde (SEM) Baslinje: 10.5 (2.5) 6 veckor: 6.5 (4.1) K: Medelvärde (SEM) Baslinje: 9.2 (3.2) 6 veckor: 8.4 (4.5)		<u>PLSI</u> Medelvärdeskillnad till fördel för interventionen: Vid 6 veckor: t = -3.9 p < 0.001 I: Medelvärde Baslinje: 22 6 veckor: 15 K: Medelvärde Baslinje: 26 6 veckor: 24 Ytterligare statistik och värden presenteras ej.	<u>HADS-Ångest</u> Medelvärdeskillnad till fördel för interventionen: Vid 6 veckor: t = -2.8 p = 0.007 I: Medelvärde Baslinje: 11.8 6 veckor: 8.2 K: Medelvärde Baslinje: 11.7 6 veckor: 11.1 <u>HADS-Depression</u> Medelvärdeskillnad till fördel för interventionen: Vid 6 veckor: t = -4.7 p < 0.001 I: Medelvärde Baslinje: 7.6 6 veckor: 4.6		Effektmått A: Hög Effektmått B: Medelhög Effektmått D: Medelhög	Studien tillämpade "patient preference randomization" i stället för sedvanlig randomisering. Patienterna fick information om interventionen och fick därefter själv välja om de skulle ingå i kontroll-, eller interventionsgrupp, eller inte alls delta i studien. PASI bedömdes oblandat av 4 olika personer. I interventionsgruppen påbörjade 3 st systembehandling efter 6 veckor. I kontrollgruppen avslutade 3 st systembehandling efter 6 veckor. Detta kan ha påverkat PASI-resultatet till förmån för interventionen. Andel på systembehandling vid baslinjen

Författare, år	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	PASI	Skindex-29	PLSI (Psoriasis Life Stress Inventory)	HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)	BSQ (Brief Stress Questionnaire)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		K=11,7 (4,6) (>10 innebär stor sannolikhet för ångest) Medelvärde (SD) depression (HADS) vid baslinjen: I=7,6 (3,5) K=8,5 (3,4) (8-10 innebär måttliga besvär)					K: Medelvärde Baslinje: 8,5 6 veckor: 9,5 Ytterligare statistik och värden presenteras ej.			I: 15 % K: 39 % Kontrollgruppen har således sannolikt en svårare psoriasissjukdom än interventionsgruppen, även om PASI ligger likvärdigt vid baslinjen. Studien har ett stort bortfall på 23 % vid 6 veckor, och ett mycket stort bortfall på 37 % vid 6 månader. Därav anges endast effektmått vid 6 veckor.
Zacharie, 1996 [5]	RCT, N=51	Patienter med psoriasis inom primärvård, 18-65 år. Genomsnittsålder (SD) = 39,6 (11,5)år 63 % kvinnor År med psoriasis ej känt. PASI vid baslinjen: I=7,5	I: KBT-inriktad stresshantering samt avslappningstekniker. Enskilda sessioner 90 min vid 7 tillfällen under 12 veckor + hemuppgifter med ljudband. All psoriasisbehandling avslutades 14 dagar före baslinjen. (n = 25)	<u>PASI</u> Ingen signifikant skillnad mellan I och K vid 12 veckor. I: Medelvärde Baslinjen: 7,5 12 veckor: 6,8 K: Medelvärde Baslinjen: 8,1				<u>BSQ</u> Skalan mäter upplevd stress under de senaste 7 dagarna. I: Signifikant förbättring jämfört med K vid 12 veckor (p < 0.05) I: Medelvärde	Effektmått A: Medelhög Effektmått E: Medelhög	Viss snedfördelning med större antal kvinnor i interventionsgruppen (65 %) n.s. Information saknas om interventionsutövarens profession och kompetens och om det har varit samma person som har gett interventionen.

Författare, år	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	PASI	Skindex-29	PLSI (Psoriasis Life Stress Inventory)	HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)	BSQ (Brief Stress Questionnaire)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		K= 8,1	Bortfall: 8 %, 2st K: Ingen intervention. All psoriasis-behandling avslutades 14 dagar före baslinjen. (n = 26) Bortfall: 19 %, 5st Totalt bortfall: 14 %	12 veckor: 7,9 Signifikant förbättring inom interventionsgruppen mellan baslinjen och 12 veckor ($p < 0.05$). Ingen signifikant förbättring inom kontrollgruppen mellan baslinjen och 12 veckor. Ytterligare statistik och värden presenteras ej.				de Baslinjen: 27 12 veckor: 23 K: Medelvärde Baslinjen: 23,5 12 veckor: 21 Ytterligare statistik och värden presenteras ej. Ej heller hur BSQ-skalan ska tolkas.		All psoriasis-behandling avslutades 2 veckor före baslinjen. Fem patienter i kontrollgruppen valde att avbryta studien p.g.a. psoriasis-exacerbation. Endast 1 person i interventionsgruppen valde att avbryta av samma anledning. Detta kan ha påverkat resultatet avseende PASI negativt. Specifika statistiska värden presenteras ej, vilket drar ned studiekvaliteten. Studien har använt ytterligare 2 mått på sjukdomsaktivitet: 1. TSS (Total Sign Score) = ett referenspsoriasis-plack. 2. LDBF (Laser

Författare, år	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	PASI	Skindex-29	PLSI (Psoriasis Life Stress Inventory)	HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)	BSQ (Brief Stress Questionnaire)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
										Doppler flowmetry) = blodfödesmätning. Båda dessa metoder visade signifikant förbättring i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen efter 12 veckor. (p < 0.05) Dessa metoder förekommer dock inte i svensk klinisk kontext och är inte validerade vad gäller psoriasis.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
PASI	177 (3) [3-5]	(#5) - 5,2 vid 8 veckor samt - 3 vid 12 veckor (#5) 15 % uppnådde PASI 75 vid 8 veckor (#6) - 0,8 vid 6 veckor	(#5) 1,4 vid 8 veckor, p = 0,016 3,7 vid 12 veckor (p=saknas) (#6) 1,9 vid 6 veckor, p = 0.03 (#7) 1,1 n.s		Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Brister i studiernas tillförlitlighet (-1) Bristande precision (-1)	

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
		(#7) - 0,2 vid 12 veckor					
Skindex-29-Emotions	40 (1) [3]	-8,5 vid 8 veckor	4,1 vid 8 veckor, p = 0,041		Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Brister i överförbarhet (-1) Bristande precision (-1)	
PLSI	93 (1) [4]	-2 vid 6 veckor	9 vid 6 veckor, p < 0,001		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Brister i studiens tillförlitlighet (-1) Bristande överförbarhet (-1) Bristande precision (-1)	
HADS-Ångest	93 (1) [4]	- 0,6 vid 6 veckor	2,9 vid 6 veckor, p = 0,007		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Brister i studiens tillförlitlighet (-1) Bristande överförbarhet (-1) Bristande precision (-1)	
HADS-Depression	93 (1) [4]	1 vid 6 veckor	4,9 vid 6 veckor, p < 0,001		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Brister i studiens tillförlitlighet (-1) Bristande överförbarhet (-1) Bristande precision (-1)	
BSQ	44 (1) [5]	- 2,5 vid 12 veckor	-2 vid 12 veckor		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Brister i studiens tillförlitlighet (-1) Bristande överförbarhet (-1) Bristande precision (-1)	

Litteratursökning

Cochrane

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2017-01-24

Ämne: NR Psoriasis

Stresshantering (Rad 31)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2100
2.	FT/all text	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
3.	FT/ti, ab, kw	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4627
4.		1 OR 2 OR 3	4650
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Stress, Psychological] explode all trees	4532
6.	Mesh	Stress or stressful or burnout or distress:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39734
7.		5 OR 6	39735
8.	FT/ti, ab, kw	psychotherap* or psychological or psychosocial or cognitive or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "behavioral therap*" or "behavioural therap*" or mindfulness or relaxation or "stress management" or "stress reduction" or non-pharmacological or meditation or biofeedback:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	73266
9.		4 AND 7 AND 8	28 DARE 1 CENTRAL 26

PubMed

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2017-01-20

Ämne: NR Psoriasis Stresshantering (Rad 32)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab] OR zumbusch[tiab]	44110
2.	Mesh/FT	"Stress, Psychological"[Mesh] OR stress[tiab] OR stressful[tiab] OR distress[tiab] OR burnout[tiab]	699262
3.	Mesh/FT	"Psychotherapy"[Mesh] OR psychotherap*[tiab] OR psychological[tiab] OR psychosocial[tiab] OR cognitive[tiab] OR behavior therap*[tiab] OR behaviour therap*[tiab] OR behavioral therap*[tiab] OR behavioural therap*[tiab] OR mindfulness[tiab] OR relaxation[tiab] OR stress management[tiab] OR stress reduction[tiab] OR non-pharmacological[tiab] OR meditation[tiab] OR biofeedback[tiab]	722210
4.		1 AND 2 AND 3	275
5.		Filters: English; Danish; Norwegian; Swedish	
6.		4 AND Filters: Systematic Reviews	15
7.		4 AND Filters: Randomized Controlled Trial	11
7.	Mesh/FT	"Cohort Studies"[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR nonrandom*[tiab] OR cohort[tiab] OR control*[tiab] OR cohort*[tiab] OR observation*[tiab] OR case-	314843

control*[tiab] OR comparison*[tiab] OR
comparative[tiab] OR follow-up study[tiab] OR
longitudinal[tiab] OR longterm[tiab] OR
prospective[tiab] OR retrospective[tiab]

Referenser

1. Schwartz, J, Evers, AW, Bundy, C, Kimball, AB. Getting under the Skin: Report from the International Psoriasis Council Workshop on the Role of Stress in Psoriasis. *Frontiers in psychology*. 2016; 7:87.
2. Egidius, H. *Natur och Kulturs Psykologilexikon*. Stockholm: Natur och Kultur; 2005.
3. Piaserico, S, Marinello, E, Dessi, A, Linder, MD, Coccarielli, D, Peserico, A. Efficacy of Biofeedback and Cognitive-behavioural Therapy in Psoriatic Patients A Single-blind, Randomized and Controlled Study with Added Narrow-band Ultraviolet B Therapy. *Acta dermato-venereologica*. 2016; 96(217):91-5.
4. Fortune, DG, Richards, HL, Kirby, B, Bowcock, S, Main, CJ, Griffiths, CE. A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. *The British journal of dermatology*. 2002; 146(3):458-65.
5. Zachariae, R, Oster, H, Bjerring, P, Kragballe, K. Effects of psychologic intervention on psoriasis: a preliminary report. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996; 34(6):1008-15.
6. Fordham, B, Griffiths, CE, Bundy, C. Can stress reduction interventions improve psoriasis? A review. *Psychology, health & medicine*. 2013; 18(5):501-14.
7. Price, ML, Mottahedin, I, Mayo, PR. Can psychotherapy help patients with psoriasis? *Clinical and experimental dermatology*. 1991; 16(2):114-7.
8. Bundy, C, Pinder, B, Bucci, S, Reeves, D, Griffiths, CE, Tarrier, N. A novel, web-based, psychological intervention for people with psoriasis: the electronic Targeted Intervention for Psoriasis (eTIPs) study. *The British journal of dermatology*. 2013; 169(2):329-36.
9. Fordham, B, Griffiths, CE, Bundy, C. A pilot study examining mindfulness-based cognitive therapy in psoriasis. *Psychology, health & medicine*. 2015; 20(1):121-7.
10. E.M., DM. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02944630>. Registrerad oktober 2016. .
11. P., DA. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02122978>. Registrerad april 2014.

Rad: 33

Tillstånd: Psoriasis, svår

Åtgärd: Återkommande utvärdering av kardiovaskulära riskfaktorer

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda återkommande utvärderingar av kardiovaskulära riskfaktorer till personer med svår psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Svår psoriasis ökar risken för hjärt- och kärlsjukdomar och metabolt syndrom. Åtgärden förbättrar möjligheten att identifiera riskfaktorer och därmed möjligheten att sätta in förebyggande åtgärder.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erythroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Bedömningen av svårighetsgraden av psoriasis utgår från dels hur stor del av huden som är drabbad och hur allvarliga hudförändringarna är, dels hur mycket sjukdomen påverkar livskvaliteten. Den första aspekten kan bedömas med psoriasis area and severity index (PASI) och den andra med dermatology life quality index (DLQI). Svår psoriasis definieras oftast som psoriasis med PASI ≥ 10 , DLQI ≥ 10 . Svår psoriasis definieras här som behov av systemisk psoriasisbehandling eller ljusbehandling.

Kopplingen mellan psoriasis och en förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdomar har uppmärksamats inom forskningen, och rekommendationer om hur dessa riskfaktorer ska upptäckas har utformats i länder som Danmark och Storbritannien. I dagsläget finns ingen direkt evidens som visar på effekten som systematiska undersökningar av riskfaktorer har på hjärt-kärlsjukdomar eller diabetes för denna population. Den aktuella frågeställningen fokuseras därför istället på den möjliga risken för hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död hos personer med svår psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår psoriasis finns en

- förhöjd risk för kardiovaskulär död (HR 1,37 (95 % KI 1,13–1,67)) jämfört med personer utan psoriasis (evidensstyrka ej bedömt)
- förhöjd risk för hjärtinfarkt (HR 1,7 (95 % KI 1,18–2,43)) jämfört med personer utan psoriasis (evidensstyrka ej bedömt)
- förhöjd risk för stroke (HR 1,38 (95 % KI 1,2–1,6)) jämfört med personer utan psoriasis (evidensstyrka ej bedömt).

Återkommande utvärderingar av kardiovaskulära riskfaktorer ökar sannolikheten att uppmärksamma dessa och behandla dem på ett adekvat sätt, och på så sätt normalisera laboratorievärden, behandla blodtryck samt stödja vikt-nedgång och rökstopp.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår det underlag och den bedömning som ligger till grund för rekommendationerna om hjärt-kärlsjukdomar och psoriasis från den danska Sundhedsstyrelsen [1]. I underlaget från Sundhedsstyrelsen ingår en systematisk översikt [2] som inkluderar 9 studier [3-11], samt ytterligare 4 studier [12-15]. Sundhedsstyrelsen har utfört en metaanalys av dessa 13 studier [16], vilken är den som tabellerats och granskats. Enligt det danska underlaget var det inte möjligt att hitta randomiserade kontrollerade studier (RCT) som direkt undersöker frågeställningen om effekten av interventionen: identifiering av kardiovaskulär och metabol risk hos personer med svår psoriasis. Litteratursökningen utökades därför till att även inkludera observationella kohortstudier, som undersöker sambandet mellan psoriasis och risken för hjärt-kärlsjukdomar. Slutsatserna från Sundhedsstyrelsens granskning av studierna baseras på 20 920 personer för effektmåttet kardiovaskulär död, 16 536 personer för effektmåttet hjärtinfarkt och 16 435 personer för effektmåttet stroke. Sundhedsstyrelsens bedömning är att det finns god evidens för att det finns en koppling mellan hjärt-kärlsjukdomar och svår psoriasis.

Ytterligare en studie har tillkommit sedan det danska underlaget publicerades [17]. I denna studie undersöks bland annat risk för hjärtinfarkt och stroke. Studien är en observationell kontrollerad registerstudie, som baseras på 10 984 personer i USA. Slutsatserna från studien överensstämmer med slutsatserna från de studier som ingår i underlaget från Sundhedsstyrelsen.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Ingen direkt evidens finns för den aktuella åtgärden, det vill säga regelbunden undersökning för diabetes eller ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar. Resultatet från studierna svarar därmed inte på den specifika frågeställningen, om regelbunden undersökning av patienter med svår psoriasis minskar risken för att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i mars 2017

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	161
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	29
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Hjärtinfarkt	Stroke	Kardiovaskulär död (svår psoriasis)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Feldman et al., 2015 [17]	Retrospektiv, kontrollerad observationsstudie	10 984 patienter från databas över försäkrade personer i USA under jan 2007 – mars 2012. Måttlig till svår psoriasis, 18-64 år, genomsnitt 47,6 år, 55,5 % kvinnor	I: Måttlig till svår psoriasis (5492) K: Ingen psoriasis (5492)	I: 41 patienter (0,7 %) K: 27 patienter (0,5 %) OR: 1,3 p=0,474	I: 201 patienter (3,7 %) K: 100 patienter (1,8 %) OR: 1,7 p<0,001		Måttlig	
Raaby et al., 2017 [16]	Metaanalys av 13 retrospektiva, kontrollerade observationsstudier	Patienter med mild eller svår psoriasis	I1: risk för hjärtinfarkt (16 536) I2: risk för stroke (16 435) I3: risk för kardiovaskulär död (20 920) K: Ingen psoriasis	HR: 1,70 (95 % CI 1,19, 2,43)	HR: 1,38 (95 % CI 1,20, 1,60)	HR: 1,37 (95 % CI 1,13, 1,67)	Måttlig	Baseras på resultaten i underlaget från Sundhedsstyrelsen.

Summering av effekt och evidensstyrka

Då underlaget inte utvärderar interventionen att regelbundet utvärdera risken för diabetes och/eller hjärt-kärlsjukdom har underlagets evidensstyrka inte utvärderats med GRADE.

Litteratursökning

Cochrane

Databas: Cochrane Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2017-03-10			
Ämne: NR Psoriasis			
Regelbunden undersökning för diabetes och/eller ökad risk för hjärt-kärlsjukdom			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2145
2.	FT/TI, AB, KW	psoria* or "pustulosis palmoplantaris" or "palmoplantar pustulosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4923
3.	FT/all text	psoria* or "pustulosis palmoplantaris" or "palmoplantar pustulosis" in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
4.		1 OR 2 OR 3	4946
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees	86646
6.	Mesh	MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees	69183
7.	Mesh	MeSH descriptor: [Dyslipidemias] explode all trees	5564
8.	FT/TI, AB, KW	Cardiovascular or cardiac or vascular or hypertens* or "blood pressure" or "myocardial infarction*" or "heart infarction*" or "heart disease*" or "atrial fibrillation" or "heart failure" or stroke* or "cerebrovascular accident*" or dyslipidem*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	190455
9.	FT/all text	Cardiovascular or cardiac or vascular or hypertens* or "blood pressure" or "myocardial infarction*" or "heart infarction*" or "heart disease*" or "atrial fibrillation" or "heart failure" or stroke* or "cerebrovascular accident*" or dyslipidem* in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	8269
10.		5-9 OR	214765
11.		4 AND 10	109
12.		Publication Year from 2015 to 2017	CDSR 1

PubMed

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-03-10			
Ämne: NR Psoriasis			
Regelbunden undersökning för diabetes och/eller ökad risk för hjärt-kärlsjukdom			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH/FT	"Psoriasis"[Majr] OR psoria*[tiab]	41227
2.	Mesh/FT	Pustulosis palmoplantaris[tiab] OR palmoplantar pustulosis[tiab] OR palmoplantar psoria*[tiab] OR plantar psoria*[tiab]	648
3.		1 OR 2	41381
4.	MeSH	"Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Stroke"[Mesh] OR "Dyslipidemias"[Mesh]	2388859
5.	FT	Cardiovascular[tiab] OR cardiac[tiab] OR vascular[tiab] OR hypertens*[tiab] OR blood pressure[tiab] OR myocardial infarction*[tiab] OR heart infarction*[tiab] OR heart disease*[tiab] OR atrial fibrillation[tiab] OR heart failure[tiab] OR	1929931

	stroke*[tiab] OR cerebrovascular accident*[tiab] OR dyslipidem*[tiab]	
6.	4 OR 5	3038800
7.	3 AND 6 Publication date from 2015/06/01	519
8.	7 AND Systematic Reviews	28
9.	"Cohort Studies"[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR cohort*[tiab] OR population-based[tiab] OR retrospective[tiab]	1934912
10.	7 AND 9	132

Referenser

1. Sundhedsstyrelsen. National Klinisk Retningslinje for Psoriasis 2016: 2016;
2. Armstrong, EJ, Harskamp, CT, Armstrong, AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(2):e000062.
3. Abuabara, K, Azfar, RS, Shin, DB, Neimann, AL, Troxel, AB, Gelfand, JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol.* 2010; 163(3):586-92.
4. Ahlehoff, O, Gislason, GH, Charlott, M, Jorgensen, CH, Lindhardsen, J, Olesen, JB, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2011; 270(2):147-57.
5. Ahlehoff, O, Gislason, GH, Jorgensen, CH, Lindhardsen, J, Charlott, M, Olesen, JB, et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J.* 2012; 33(16):2054-64.
6. Gelfand, JM, Dommasch, ED, Shin, DB, Azfar, RS, Kurd, SK, Wang, X, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009; 129(10):2411-8.
7. Gelfand, JM, Neimann, AL, Shin, DB, Wang, X, Margolis, DJ, Troxel, AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006; 296(14):1735-41.
8. Lin, HW, Wang, KH, Lin, HC, Lin, HC. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: a 5-year population-based study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64(3):495-501.
9. Mallbris, L, Akre, O, Granath, F, Yin, L, Lindelof, B, Ekbom, A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol.* 2004; 19(3):225-30.
10. Stern, RS, Huibregtse, A. Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *J Invest Dermatol.* 2011; 131(5):1159-66.
11. Wakke, M, Herings, RM, Nijsten, T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(4):962-7.
12. Dowlatshahi, EA, Kavousi, M, Nijsten, T, Ikram, MA, Hofman, A, Franco, OH, et al. Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(10):2347-54.

13. Dregan, A, Charlton, J, Chowienczyk, P, Gulliford, MC. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation*. 2014; 130(10):837-44.
14. Levesque, A, Lachaine, J, Bissonnette, R. Risk of myocardial infarction in canadian patients with psoriasis: a retrospective cohort study. *J Cutan Med Surg*. 2013; 17(6):398-403.
15. Ogdie, A, Yu, Y, Haynes, K, Love, TJ, Maliha, S, Jiang, Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(2):326-32.
16. Raaby, L, Ahlehoff, O, de Thurah, A. Psoriasis and cardiovascular events: updating the evidence. *Archives of dermatological research*. 2017; 309(3):225-8.
17. Feldman, SR, Zhao, Y, Shi, L, Tran, MH. Economic and Comorbidity Burden Among Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2015; 21(10):874-88.

Rad: 34

Tillstånd: Psoriasis med misstänkt psoriasisartropati

Åtgärd: Utredning av psoriasisartropati

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda utredning av psoriasisartropati till personer med misstänkt psoriasisartropati.

Motivering till rekommendationen

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. En korrekt diagnos gör det möjligt att sätta in rätt behandlingar. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Cirka 30 procent av de med psoriasis får problem med lederna eller muskler i angränsning till leder i någon form. Ledproblemen orsakar ofta smärta, stelhet och rörelsehinder, och i sin allvarligaste form psoriasisartrit. Sjukdomsbilden skiljer sig mycket mellan olika individer. Den kan vara mild, övergående och drabba ett fåtal leder, men den kan också vara mycket aggressiv och drabba ett flertal leder. De vanligaste symtomen vid psoriasisartrit eller psoriasisartropati är stelhet, rörelse- och vilosmärta, svullna leder, ömhet över ledkapsel samt muskel- och senfästen, och trötthet orsakad av inflammation. Inflammationen kan vara lokaliserad till en eller ett fåtal leder men vanligen är många leder engagerade. Lederna kan angripas och brytas ned av sjukdomen, så kallad leddestruktion, och om sjukdomen förblir obehandlad kan det leda till permanent funktionsnedsättning.

Frågeställningen berör huruvida en utredning av psoriasisartropati ökar möjligheten till diagnos, optimal behandling och ökad upplevd livskvalitet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med psoriasis och misstänkt psoriasisartropati ger en utredning av psoriasisartropati ökad möjlighet till diagnos, optimal behandling och

ökad upplevd livskvalitet (beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan. Inga relevanta vetenskapliga studier identifierades vid litteratursökningen i april 2017 på Socialstyrelsen. Inga pågående studier om effekten av utredning vid psoriasisartropati har identifierats.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av kliniskt verksamma personer som representerar olika professioner, vårdnivåer och verksamheter inom psoriasisvården har tagit ställning till följande påstående:

”För personer med psoriasis och misstänkt psoriasisartropati ger en utredning av psoriasisartropati ökad möjlighet till diagnos, optimal behandling och ökad upplevd livskvalitet.”

Konsensus uppnåddes och 100 procent av 34 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 1704

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	336
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	0
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0

Litteratursökning

Cochrane

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2017-04-24			
Ämne: NR Psoriasis			
Utredning av psoriasisartrit (Rad 34)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	21
2.	FT/ti, ab, kw	"psoriasis arthritis" or "psoriatic arthritis" or "arthritic psoriasis" or "psoriatic arthropath*" or "arthropatic psoriasis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	794
3.		1 OR 2	794
4.	FT/ti	screen* or detect* or "early identificat*" or identif* or diagnostic or assessment* or Tool* or scale* or instrument* or inventory or test or checklist or index or Questionnair* or "first diagnosis" or "early diagnos*" or "early phase*" or "early stage*" or "early detect*" or untreated or undetected or undiagnosed or "early-onset":ti (Word variations have been searched)	63411
5.		3 AND 4	52
			CENTRAL 51

PubMed

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-04-24			
Ämne: NR Psoriasis			
Utredning av psoriasisartrit (Rad 34)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH/FT	"Arthritis, Psoriatic/diagnosis"[Majr] OR ((psoriasis arthritis[tiab] OR psoriatic arthritis[tiab] OR arthritic psoriasis[tiab] OR psoriatic arthropath*[tiab] OR arthropatic psoriasis[tiab] OR (psoria*[ti] AND arthrit*[ti])) NOT Medline[sb])	1704
2.	Mesh/FT	"Mass Screening"[Majr] OR "Early Diagnosis"[Mesh] OR "Delayed Diagnosis"[MeSH] OR "Symptom Assessment"[MAJR] OR screen*[tiab] OR detect*[ti] OR identificat*[ti] OR identif*[ti] OR diagnostic[ti] OR assessment*[ti] OR Tool*[ti] OR scale*[tiab] OR instrument*[ti] OR inventory[ti] OR test[ti] OR measure*[ti] OR checklist[ti] OR index[ti] OR Questionnaire[ti] OR first diagnosis[tiab] OR early diagnos*[tiab] OR early phase*[tiab] OR early	3613319

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-04-24 Ämne: NR Psoriasis Utreddning av psoriasisartrit (Rad 34)		
	stage*[tiab] OR early detect*[tiab] OR detection*[tiab] OR untreated[tiab] OR undetected[tiab] OR undiagnosed[tiab] OR early-onset[tiab] OR onset[ti] OR signs and symptoms[tiab] OR sign*[ti] OR symptom*[ti]	
3.	Mesh/FT Toronto Psoriatic Arthritis Screen[tiab] OR ToPAS[tiab] OR Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation[tiab] OR PASE[tiab] OR Psoriasis Epidemiology Screening Tool[tiab] OR PEST[tiab] OR Early Arthritis for Psoriatic Patients[tiab] OR EARP[tiab] OR Psoriasis and Arthritis Screening Questionnaire[tiab] OR PASQ[tiab]	15609
4.	2 OR 3	3625527
5.	1 AND 4	544
6.	5 AND Systematic Reviews	20
7.	5 NOT (juvenile[ti] OR treatment[ti] OR therapy[ti] OR biologic[ti])	469
8.	Mesh/FT "Cohort Studies"[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR cohort*[tiab] OR control group*[tiab] OR survey[tiab] OR observation*[tiab] OR case-control*[tiab] OR sample*[tiab] OR comparison*[tiab] OR comparative[tiab] OR follow-up study[tiab] OR cross-sectional[tiab] OR longitudinal[tiab] OR long-term[tiab] OR longterm[tiab]	6626065
9.	7 AND 8; English, Swedish, Danish, Norwegian	191
10.	Mesh/FT "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Validation Studies as Topic"[MeSH] OR "Validation Studies"[Publication Type] OR accuracy[tiab] OR diagnostic accuracy[tiab] OR diagnostic assessment[tiab] OR diagnostic evaluation[tiab] OR early diagnos*[tiab] OR early identification[tiab] OR false negative[tiab] OR false positive[tiab] OR gold standard[tiab] OR predictive valu[tiab] OR predictive[tiab] OR QUADAS[tiab] OR Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies[tiab] OR quick identification[tiab] OR reliability[tiab] OR reproducibility[tiab] OR sensitiv*[tiab] OR (sensitivity[tiab] AND specificity[tiab]) OR specificity[tiab] OR utility[tiab] OR validat*[tiab] OR validation[tiab] OR validity[tiab] OR suitability[tiab]	2746405
11.	7 AND 10; English, Swedish, Danish, Norwegian	193
12.	9 OR 11	289

Referenser

-

Rad: 35

Tillstånd: Barn med psoriasis

Åtgärd: Psoriasisutbildning för barn och vårdnadshavare

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda psoriasisutbildning för barn och vårdnadshavare till barn med psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden skapar förutsättningar för barnet att ta hand om sin sjukdom och för närstående att hjälpa till. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erythroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Psoriasis hos barn och ungdomar kan vara särskilt psykosocialt påfrestande. Eftersom psoriasis ofta är en kronisk sjukdom kan den väcka många frågor hos barnet eller ungdomen, men även hos vårdnadshavare och närstående.

Psoriasis är ofta associerat med samsjuklighet, såsom psoriasisartrit, kardiovaskulär och metabol sjukdom, övervikt, stress och psykologisk morbiditet. Hos många patienter med psoriasis framkommer ett riskbeteende vad gäller levnadsvanor som exempelvis kost och fysisk aktivitet, vilket både kan försämra samsjukligheten och psoriasissjukdomen i sig. Psoriasisutbildning inklusive råd om levnadsvanor och livsstil för barn med psoriasis och deras vårdnadshavare kan leda till förbättring både vad gäller samsjuklighet, psoriasissymtom och livskvalitet.

En god kunskap om psoriasis hos patienten är viktigt för möjligheten att hålla sjukdomen under kontroll. Utbildningen innehåller även information om hur huden bör skötas och om olika behandlingsprinciper. Syftet med denna typ av utbildning är att ge barn med psoriasis och deras vårdnadshavare ökade förutsättningar att ta kontroll över sjukdomen.

Frågeställningen berör huruvida psoriasisutbildning för barn och vårdnadshavare ger en ökad möjlighet till sjukdomskontroll.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn med psoriasis ger psoriasisutbildning för barn och vårdnadshavare en ökad möjlighet till sjukdomskontroll (beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se Konsensusutlåtande nedan. Inga relevanta vetenskapliga studier identifierades vid litteratursökningen i februari 2017 på Socialstyrelsen. Inga pågående studier om effekten av psoriasisutbildning för barn och vårdnadshavare har identifierats.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av kliniskt verksamma personer som representerar olika professioner, vårdnivåer och verksamheter inom psoriasisvården, har tagit ställning till följande påstående:

”För barn med psoriasis ger psoriasisskola/livsstilsomtagning för barn och föräldrar en ökad möjlighet till sjukdomskontroll.”

Konsensus uppnåddes och 100 procent av 27 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 1701

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	146
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	1
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0

Litteratursökning

Cochrane

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2017-01-24			
Ämne: NR Psoriasis			
Psoriasissskola och Livsstilmottagning för barn och föräldrar (Rad 35)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2100
2.	FT/all text	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
3.	FT/ti, ab, kw	psoria* or "pustular psoria*" or zumbusch:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4627
4.		1 OR 2 OR 3	4650
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] explode all trees	7775
6.	Mesh	MeSH descriptor: [Patient Medication Knowledge] explode all trees	5
7.	Mesh	MeSH descriptor: [Health Literacy] explode all trees	209
8.	Mesh	MeSH descriptor: [Adaptation, Psychological] explode all trees	4600
9.	Mesh	MeSH descriptor: [Self Care] explode all trees	4843
10.	Mesh	MeSH descriptor: [Health Knowledge, Attitudes, Practice] explode all trees	4761
11.	FT/all text	"patient education*" or "education of patient*" or "patient school*" or "patient information" or "education intervention*" or "educational intervention*" or "outpatient education" or "education program*" or "educational program*" or "verbal education" or "inform patient*" or "informed patient*" or "written information" or "information leaflet*" or "information need*" or "verbal information" or "medication information" or "medication knowledge" or self-care or self-management or "patient knowledge*" or coping or "group tuition" in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	1762
12.	FT/ti, ab, kw	"patient education*" or "education of patient*" or "patient school*" or "patient information" or "education intervention*" or "educational intervention*" or "outpatient education" or "education program*" or "educational program*" or "verbal education" or "inform patient*" or "informed patient*" or "written information" or "information	25391

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2017-01-24		
Ämne: NR Psoriasis		
Psoriasissskola och Livsstilmottagning för barn och föräldrar (Rad 35)		
	leaflet*" or "information need*" or "verbal information" or "medication knowledge" or self-care or self-management or "patient knowledge*" or coping or "group tuition":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
13.	5-12 OR	32818
14.	FT/all text Child* or adolescen* or infant* or school* or preschool* or pre-school* or teenage* or Young or youth* or juvenile or pediatric* or paediatric* or parent or parental or parents or mother* (Word variations have been searched)	299939
15.	4 AND 13 AND 14 Publication Year from 2000	19 CDSR 2 DARE 2 CENTRAL 15

PubMed

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-01-24			
Ämne: NR Psoriasis Psoriasissskola och Livsstilmottagning för barn och föräldrar (Rad 35)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Livsstilmottagning			
1.	Mesh/FT	"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab] OR zumbusch[tiab]	44137
2.	Mesh/FT	"Parents"[Mesh] OR "Parenting"[Mesh] OR "Parent-Child Relations"[Mesh] OR parent[tiab] OR parental[tiab] OR parents[tiab] OR parenting[tiab] OR parenthood[tiab] OR famil*[tiab] OR mother*[tiab] OR father*[tiab]	1296308
3.	Mesh	"Adolescent"[Mesh] OR "Minors"[Mesh] OR "Adolescent Health Services"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Child Health Services"[Mesh] OR "Child Health"[Mesh] OR "School Health Services"[Mesh] OR "School Nursing"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR Adolescent*[tiab] OR adolescence[tiab] OR teen*[tiab] OR youth*[tiab] OR minors[tiab] OR child*[tiab] OR preschool*[tiab] OR pre-school*[tiab] OR school-age*[tiab] OR schoolage*[tiab] OR schoolchild*[tiab] or school*[tiab] OR infant*[tiab] OR toddler*[tiab]	3586920
4.		2 OR 3	4412172
5.	Mesh	"Life Style"[Mesh] OR "Risk Reduction Behavior"[Mesh] OR "Health Promotion"[Mesh] OR "Feeding Behavior"[Mesh] OR lifestyle*[tiab] OR life style*[tiab] OR healthy living[tiab] OR unhealthy living[tiab] OR health promotion[tiab] OR habits[tiab] OR risk behave*[tiab] OR behaviour*[tiab] OR behavior*[tiab]	1302836
6.		1 AND 4 AND 5	163
7.	Mesh/FT	"Interprofessional Relations"[Mesh] OR "Interdisciplinary Communication"[Mesh] OR "Patient-Centered Care"[Mesh] OR Patient Care Team[Mesh] OR patient-centered*[tiab] OR patient-focused[tiab] OR interprofessional[tiab] OR multiprofessional[tiab] OR multi-professional[tiab] OR multi-disciplinary[tiab] OR	225394

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-01-24

Ämne: NR Psoriasis Psoriasissskola och Livsstilmottagning för barn och föräldrar (Rad 35)

		multidisciplinary[tiab] OR interdisciplinary[tiab] OR inter-disciplinary[tiab] OR crossprofessional[tiab] OR cross-professional[tiab] OR crossdisciplinary[tiab] OR cross-disciplinary[tiab] OR inter-professional[tiab] OR care team*[tiab] OR healthcare team*[tiab] team care[tiab] OR team*[ti] OR integrated[tiab] OR transdisciplinary[tiab] OR trans-disciplinary[tiab] OR multi-modal[tiab] OR multimodal[tiab] OR non-pharmacologic*[tiab]	
8.		1 AND 4 AND 7	27
9.	Mesh/FT	"Comorbidity"[Mesh] OR comorbid*[tiab] OR multi-morbid*[tiab] OR multi-morbid*[tiab] OR coexist*[tiab] OR co-exist*[tiab] OR Cardiovascular disease*[tiab] OR Metabolic syndrome[tiab] OR diabetes[tiab] OR Obesity[tiab]	859739
10.	Mesh/FT	"Preventive Health Services"[Mesh] OR "Outpatient Clinics, Hospital"[Majr] OR "Community Health Services"[Mesh] OR "Preventive Health Services"[Mesh] OR clinic[tiab] OR clinics[tiab] OR health service*[tiab] OR preventive service*[tiab] OR health center*[tiab] OR care center*[tiab] OR specialist care[tiab] OR secondary care[tiab] OR outpatient*[tiab]	1121092
11.		1 AND 4 AND 9 AND 10	65
12.		6 OR 8 OR 11 OR 12 Filters activated: English, Swedish, Norwegian, Danish	211
13.		Filters activated: Systematic Reviews	10
14.		Filters: Randomized Controlled Trial	5
15.	Mesh/FT	"Cohort Studies"[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR nonrandom*[tiab] OR cohort[tiab] OR control*[tiab] OR cohort*[tiab] OR observation*[tiab] OR case-control*[tiab] OR comparison*[tiab] OR comparative[tiab] OR follow-up study[tiab] OR longitudinal[tiab] OR longterm[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab]	7035261
16.		12 AND 14 Filters activated: Publication date from 2000/01/01	103
Psoriasissskola för barn och föräldrar			
17.	Mesh	"Patient Education as Topic"[Mesh] OR "Patient Medication Knowledge"[Mesh] OR "Health Knowledge, Attitudes, Practice"[Mesh] OR "Adaptation, Psychological"[Mesh] OR "Self Care"[Mesh]	295186
18.	FT	patient education*[tiab] OR education of patient*[tiab] OR patient school*[tiab] OR patient information[tiab] OR education intervention*[tiab] OR educational intervention*[tiab] OR outpatient education[tiab] OR education program*[tiab] OR educational program*[tiab] OR verbal education[tiab] OR inform*[ti] OR inform patient*[tiab] OR informed patient*[tiab] OR written information[tiab] OR information leaflet*[tiab] OR information need*[tiab] OR verbal information[tiab] OR medication information[tiab] OR drug information[tiab] OR medication knowledge[tiab] OR drug knowledge[tiab] OR	280221

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-01-24

Ämne: NR Psoriasis Psoriasissskola och Livsstilsmottagning för barn och föräldrar (Rad 35)

instruction[tiab] OR training program*[tiab] OR self-care[tiab] OR self-management[tiab] OR patient knowledge*[tiab] OR coping[tiab] OR group tuition[tiab]

19.	17 OR 18	513099
20.	1 AND 4 AND 19 Filters activated: Publication date from 2000/01/01	105
21.	Filters activated: Systematic Reviews	7
22.	Filters: Randomized Controlled Trial	5
23.	15 AND 20	45

Referenser

-

Specifik lokalisation

Rad: 37

Tillstånd: Svår psoriasis på fötterna

Åtgärd: Medicinsk fotvård

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ikke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda medicinsk fotvård till personer med svår psoriasis på fötterna.

Motivering till rekommendationen

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på aktivitetsförmåga och förbättrar den upplevda livskvaliteten. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. I vissa fall förekommer psoriasis på fötterna. Ofta förekommer röda och småfjälliga hudpartier omväxlande med hårda tjockare partier. Det är vanligt att det uppstår hudsprickor. Hudömsning kan förekomma, ibland utan större besvär och ibland med bitvis extremt ömma fotsulor till följd. Det förekommer även extremt förtjockad hud på större eller mindre hudpartier. Svår psoriasis på fötterna är funktionsnedsättande.

Medicinsk fotvård innebär behandling och åtgärder, utförd av profession särskilt utbildad för detta. Åtgärden kan användas för att till exempel förebygga svårläkta sår, gångsvårighet och felställningar som kan uppkomma på grund av psoriasis.

Frågeställningen berör huruvida medicinsk fotvård är en effektiv behandlingsmetod eller behandlingskomplement vid svår psoriasis på fötterna.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår psoriasis på fötterna är nyttan av behandling med medicinsk fotvård större än olägenheten med åtgärden (beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan. Inga relevanta vetenskapliga studier identifierades vid litteratursökningen i februari 2017 på Socialstyrelsen. Inga pågående studier om effekten av medicinsk fotvård vid psoriasis lokaliserad till fötterna har identifierats.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av kliniskt verksamma personer som representerar olika professioner, vårdnivåer och verksamheter inom psoriasisvården har tagit ställning till följande påstående:

”Vid svår psoriasis på fötterna är nyttan av behandling med medicinsk fotvård större än olägenheten med åtgärden.”

Konsensus uppnåddes och 95 procent av 37 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 1702.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	9
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	0
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0

Litteratursökning

Cochrane

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2017-02-20 Ämne: NR Psoriasis Fotvård (Rad37)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2133
2.	FT/TI, AB, KW	psoria* or "pustulosis palmoplantaris" or "palmoplantar pustulosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4707
3.	FT/all text	psoria* or "pustulosis palmoplantaris" or "palmoplantar pustulosis" in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	213
4.		1 OR 2 OR 3	4730
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Podiatry] explode all trees	39
6.	FT/TI, AB, KW	podiatr* or "chiropod*" or "foot care":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	260
7.	FT/all text	podiatr* or "chiropod*" or "foot care" in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	35
8.		5 OR 6 OR 7	284
9.		4 AND 8	0
10.			

PubMed

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-02-17 Ämne: NR Psoriasis Fotvård (Rad37)			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH/FT	"Psoriasis"[Majr] OR psoria*[tiab]	44331
2.	Mesh/FT	Pustulosis palmoplantaris[tiab] OR palmoplantar pustulosis[tiab] OR palmoplantar psoria*[tiab] OR plantar psoria*[tiab]	644
3.		1 OR 2	44469
4.	MeSH	"Podiatry"[Mesh] OR podiatr*[tiab] OR chiropod*[tiab] OR foot care[tiab]	4675
5.	FT	3 AND 4	9

Referenser

-

Rad: 38

Tillstånd: Psoriasis i hårbotten

Åtgärd: Steroider grupp III–IV

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda steroider grupp III–IV till personer med psoriasis i hårbotten.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på sjukdomsaktivitet, och månadskostnaden beräknas vara låg.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation.

Psoriasis förekommer ofta i hårbotten och kan bestå av allt från svag till kraftig fjällbildning och ge mer eller mindre klåda. Psoriasisfläckarna sitter ofta nära hårfästet vid öronen, pannan eller i bakhuvudet och kan gå ned en bit under hårfästet. Psoriasis i hårbotten är ofta svårbehandlad. I vissa fall finns psoriasis bara i hårbotten.

Åtgärden avser topikal behandling (utvärtes behandling) med steroider grupp III–IV.

Frågeställningen avser om topikal behandling med steroider grupp III–IV är en effektiv behandling vid psoriasis i hårbotten.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid psoriasis vulgaris i hårbotten har topikal behandling med enbart steroider grupp III jämfört med kombinerad topikal behandling med kalcipotriol och steroider grupp III

- sämre effekt på psoriasis mätt som andelen patienter som uppnått utläkt på physician global assessment (PGA) eller investigator's global assessment (IGA) efter 4 veckor (begränsat vetenskapligt underlag)

- sämre effekt (7,9 procentenheter färre, RR 0,86 och 95 % KI, 0,80 till 0,93) på andelen patienter som uppnår utläkt eller nästan utläkt på IGA efter 4 veckor (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid psoriasis vulgaris i hårbotten har topikal behandling med steroider grupp III–IV jämfört med vehikel (placebo)

- bättre effekt på psoriasis mätt som andelen patienter som uppnått utläkt på global severity score GSS eller PGA efter 4 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- bättre effekt (48,4 procentenheter fler, RR 9,54 och 95 % KI, 4,25 till 21,42) på andelen patienter som uppnår utläkt eller nästan utläkt på GSS efter 4 veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Resultatet visar att topikal behandling med steroider grupp III och IV har god effekt på psoriasis i hårbotten. Jämförelsen mellan monoterapi med steroider grupp III och kombinationsbehandling med kalcipotriol och steroid grupp III visar att behandling med enbart steroider har sämre effekt än kombinationsbehandling. Skillnaden mellan behandlingsalternativen är dock så liten att den saknar klinisk betydelse.

De studier som resultaten är hämtade från är gjorda i USA, Kanada och olika länder i Europa. Sjukvårdssystemen och tillgången till vård kan variera mellan länderna, men ingenting talar för att resultaten skulle skilja sig från effekten av samma behandling i svensk klinisk praxis.

Studierna har testat steroidbehandlingen i olika beredningsformer som schampo, sprej eller skum. De olika beredningsformerna kan ha betydelse för patientens villighet att pröva behandlingen och för följsamheten till den ordinerade behandlingen.

Då psoriasis i hårbotten är synlig inte bara för patienten utan även för omgivningen, så är en behandling som ger en klinisk förbättring viktigt för patienten och patientens välbefinnande.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De nedan beskrivna biverkningarna är begränsade till de som rapporterats under behandlingsperioden för respektive studie som ingår i underlaget. Ingen deltagare i någon av de ingående studierna drabbades av någon allvarlig behandlingsrelaterad händelse. Obehag, som brännande eller stickande känsla i behandlingsområdet, rapporterades av deltagare i samtliga interventions- respektive kontrollgrupper i liknande utsträckning. I flertalet studier rapporteras mellan 10 och 20 procent sådana känslöförmålor under behandlingstiden.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen av topikal behandling med steroider grupp III jämfört med kalcipotriol och steroid grupp III–IV ingår 3 randomiserade kontrollerade studier (RCT) utförda i Kanada och Europa [2, 5] och USA [3]. Slutsatserna om behandlingseffekt baseras på 202 och 2 228 personer för effektmått utläkta eller nästan utläkta på PGA [3] respektive IGA [2, 5] efter 4 veckor.

För inklusion i studierna krävdes vuxen ålder och att ≥ 10 procent av hårbotten var påverkad av psoriasis. I samtliga studier hade deltagarna psoriasis även på bål eller extremiteter eller både och. Mellan 45 och 64 procent av deltagarna i behandlingsgrupperna var kvinnor, och åtminstone 80 procent var kaukasier [2, 3, 5].

Interventionsgrupperna behandlades med betametason-dipropionat (steroider grupp III) 0,5 mg/g i hårbotten en gång per dag i 4 veckor [2, 3, 5]. Kontrollgrupperna behandlades med kalcipotriol 50 µg/g och betametason-dipropionat 0,5 mg/g enligt samma schema och behandlingstid som interventionsgrupperna.

I granskningen av topikal behandling med steroider grupp III–IV jämfört med vehikel (placebo) ingår 3 RCT utförda i Kanada och USA [1,4] och i Kanada och Europa [2]. Slutsatserna baseras på 223 och 692 personer för effektmått utläkta eller nästan utläkta på GSS [1, 4] respektive IGA [2] efter 4 veckor. För inklusion i studierna krävdes måttlig till svår psoriasis i hårbotten definierat som GSS ≥ 3 [1, 4] eller involvering av ≥ 10 procent av hårbotten [2] och en ålder ≥ 12 [1] respektive 18 år [2, 4]. Mellan 53 och 64 procent av deltagarna i behandlingsgrupperna var kvinnor, och andelen kaukasier varierade mellan 78 och 97 procent [1, 2, 4].

Interventionsgrupperna i 2 studier behandlades med klobetasolpropionat (steroider grupp IV) 0,05 procent en respektive två gånger per dag i hårbotten i 4 veckor [1 4]. Interventionsgruppen i en studie behandlades med betametason-dipropionat (steroider grupp III) 0,5 mg/g i hårbotten en gång per dag i 4 veckor [2]. Kontrollgrupperna behandlades med vehikel (placebo) enligt samma schema och behandlingstid som interventionsgrupperna.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Jämfört med frågeställningarna saknas information om

- effekter av steroider grupp IV jämfört med kombinationsbehandling med steroid och kalcipotriol (resultaten innehåller effekter av steroider grupp III jämfört med kombinationsbehandling)
- effekter på livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsens bedömning av kostnadseffektivitet av lokalbehandlingar med steroider grupp IV och steroider grupp III har inte bedömts.

Socialstyrelsen redovisar skattningar av kostnad per månad för steroider som ingår i läkemedelsförmånen. Månadskostnaden varierar mellan behandlingar, och en dosering motsvarande 150 gram per månad kostar mellan 200 och 238 kronor. För mer information se Hälsoekonomiskt underlag.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur.

Resultat från litteratursökning som genomfördes i oktober 2016.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	15 403
Abstrakts som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1 649
RCT-studier eller andra prospektiva och kontrollerade studier som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget för aktuell frågeställning	5

Tabellering av inkluderade studier

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Jarratt et al 2004, [1] Multicentre study performed in USA and Canada RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> Patients ≥12 years, with moderate to severe scalp psori- asis GSS ≥3 on a scale from 0 (clear) to 5 (very severe). <i>Baseline charac- teristics:</i> Female/Male, (%) I: 60.0%/40.0% C: 53.2%/46.8% Ethnicity (Cauca- sian), (%) I: 92.6% C: 91.5%	Intervention Clobetasol propio- nate shampoo, 0.05%, 15 minutes on dry scalp be- fore rinsing, once a day for 4 weeks n=95 <i>Drop-out rate, n (%)</i> 1/95 (1.1%)	Comparison Clobetasol propionate shampoo vehicle (pla- cebo), 15 minutes on dry scalp before rins- ing, once a day for 4 weeks n=47 <i>Drop-out rate</i> 0/47 (0.0%)	Analysis Model ITT (primary for effi- cacy analyses) and per protocol (for safety analyses) Missing data: LOCF Results Week 4 <i>Proportion of patients with a GSS of 0 (clear) or 1 (minimal) (primary endpoint)</i> I: 40/95 (42.1%) C: 1/47 (2.1%) I vs C: p<0.001	Adverse events Reported treat- ment emergent adverse events: I: 13/94 (13.8%) C: 10/47 (21.3%) Most common adverse event was skin discom- fort, which in- cluded stinging and burning	Risk of bias Acceptable Comment This study was conducted for Galderma R&D Inc, as part of their develop- ment program of clobetasol propi- onate shampoo Two of the au- thors are employ- ees of the funder (Galderma R&D Inc) The investigating authors received

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Study period No information Follow up Treatment for 4 weeks, followed by 2 weeks follow-up without treatment					honoraria from Galderma R&D Inc for conducting the study
Jemec et al 2008, [2] Multicentre study performed in Canada and 7 European countries (Denmark, France, United Kingdom, Spain, Sweden, Portugal, Norway) RCT	Population Patients ≥18 years, with scalp psoriasis involving >10% scalp and with at least one of the clinical signs (investigators' assessment) graded at least as moderate in severity. Prior established diagnosis of psoriasis vulgaris Baseline variables <i>Female/Male, (%)</i> I: 63.5%/36.5% C1: 52.1%/47.9% C2: 55.1%/44.9% <i>Bodyweight</i> No information <i>Ethnicity (Caucasian), (%)</i> I: 96.8% C1: 95.7%	Intervention Betamethasone dipropionate 0.5 mg/g applied once daily for up to 8 weeks n=556 <i>Drop-out rate</i> 47/556 (8.5%)	Comparison <i>Comparison group 1 (C1)</i> Calcipotriol 50 µg/g plus betamethasone dipropionate 0.5 mg/g applied once daily for up to 8 weeks <i>Comparison group 2 (C2)</i> Placebo (vehicle alone) applied once daily for up to 8 weeks C1: n=541 C2: n=136 <i>Drop-out rate</i> C1: 61/541 (11.3%) C2: 30/136 (22.1%)	Analysis model ITT (Full analysis set), and per protocol (for safety analyses). ITT reported here Results Week 4 <i>Proportion of patients with "Absence of disease" or "mild disease" on IGA (primary endpoint):</i> I: 54.7% C1: 66.9% C2: 14.7%	Adverse events There were no reported serious adverse events related to treatment <i>Patients reporting at least one AE</i> I: 191/548 (34.9%) C1: 183/530 (34.5%) C2: 54/135 (40.0%) Adverse events were reported more frequent in the C2 group than in the intervention and C1 groups Pruritus was the most common adverse event. Others were for example skin irritation, sensation	Risk of bias Acceptable Comment The study is sponsored by LEO Pharma A/S, Ballerup, Denmark. The authors have received grants from several biomedical companies Intervention and control were switched compared to the original study, and all results recalculated, for the purposes of the intervention and comparison of interest here

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	C2: 94.9% Study period Not stated Follow up 8 weeks of treatment. No further follow-up				of skin burning, burning sensation (nervous system), pain and alopecia	
Lebwohl et al 2016, [3] Multicentre study performed at 28 sites in the US RCT	Population Patients ≥18 years, with psoriasis of both scalp and body, involving ≥10% scalp, BSA ≥2%, and total psoriatic involvement (trunk, limbs, and scalp) of <30% BSA. Patient also had a PASI of ≥2 of the trunks and/or limbs at baseline Baseline variables: <i>Female/Male, (%)</i> I: 44.6%/55.4% C: 47.0%/53.0% <i>Bodyweight</i> No information <i>Ethnicity (Caucasian)</i> I: 82.2% C: 93.0% Study period	Intervention Betamethasone dipropionate aerosol foam applied once daily for 4 weeks n=101 <i>Drop-out rate</i> 7/101 (6.9%)	Comparison Calcipotriol/ betamethasone dipropionate aerosol foam applied once daily for 4 weeks n=100 <i>Drop-out rate</i> 6/100 (6.0%)	Analysis model ITT (Full analysis set), and per protocol (for safety analyses). ITT reported here <i>Missing data</i> LOCF Results Week 4 <i>Proportion of patients with Physicians global assessment (PGA) "clear" or "almost clear" (primary endpoint):</i> I: 47.5% C: 53.0%	Adverse events The overall incidence of patients experiencing adverse events was low and similar between the groups: I: 13/99 (13.1%) C: 11/100 (11.0%) The majority of events were of mild or moderate intensity. The most common adverse events were medication residue and application-site pain	Risk of bias Acceptable Comment The study is sponsored by LEO Pharma A/S, Ballerup, Denmark. The authors have received grants from several biomedical companies Intervention and control were switched compared to the original study, and all results recalculated, for the purposes of the intervention and comparison of interest here

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	May 2012 to October 2012 Follow up 4 weeks of treatment. No further follow-up					
H. Sofen et al 2011, [4] Four centers study performed in USA RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> Patients ≥18 years, with moderate to severe plaque psoriasis of the scalp (GSS of 3 or 4 on a scale from 0–5) Baseline variables: <i>Female/Male, %</i> I: 61.0%/39.0% C: 60.0%/40.0% <i>Bodyweight</i> No information <i>Ethnicity (Caucasian)</i> I: 78.0% C: 77.5% Study period April 2009 to December 2009 Follow up	Intervention Clobetasol propionate 0.05% spray (Clobex) twice daily for up to 4 weeks. The total dose was not to exceed 50 g (59 ml or 2 fluid ounces) per week n=41 <i>Drop-out rate during treatment</i> 8/41 (19.5%). However, 4 of these withdraw from the study because they completed the study with GSS=0 after 2 weeks of treatment. Patients that did not complete the study were 4/41 (9.8%)	Comparison Vehicle spray (placebo) twice daily for up to 4 weeks n=40 <i>Drop-out rate during treatment</i> 2/40 (5.0%)	Analysis Model ITT (all randomly assigned subjects), per-protocol population (everyone that completed the study without major protocol deviations) and safety population (all randomized subjects with documented use of at least one application of study medication) Results Week 4 <i>GSS rated as clear or almost clear</i> (primary endpoint): I: 35/41 (85.4%) C: 5/40 (12.5%) I vs C: p<0.001 <i>Psoriasis individual sign scores (IGA)</i> 4 weeks: I vs C: p<0.001	Adverse events <i>Adverse events:</i> I: 16 events reported by 8 patients (8/41; 19.5%) C: 6 events reported by 5 patients (5/40; 12.5%) I: 3/16 adverse events were considered related to study treatment (2 reports of burning sensation and 1 report of alopecia) C: 2/6 adverse events were considered related to study treatment (1 report of application site burning and 1 report of application site irritation)	Risk of bias Acceptable Comment Funding for these analyses and for manuscript preparation was provided by Galderma Laboratories, L.P., Fort Worth, Texas, who also produce the intervention (Clobex). The authors also received payments from Galderma for participating as investigators for this study

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Treatment for up to 4 weeks. No further follow-up. Participants with a GSS=0 at week 2 completed the study at that time.				Stinging or burning during study treatment I: 11/41 (26.8%) C: 23/40 (57.5%)	
P.C.M. van de Kerkhof et al 2009, [5] Multicenter study performed in The Netherlands, Denmark, UK, Ireland, Canada, Germany, Finland, Belgium, France RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> Patients ≥18 years, with psoriasis of both scalp and trunk/limbs, involving >10% scalp. One or more of the clinical signs (erythema, thickness, scaliness) had to be of at least moderate severity by IGA Baseline variables <i>Female/Male, %</i>: 53.8%/46.2% C: 58.1%41.9% <i>Bodyweight</i> No information <i>Ethnicity (Caucasian)</i> I: 96.8% C: 98.4% Study period	Intervention Betamethasone dipropionate (0.5 mg/g) scalp formulation, applied once daily for 8 weeks <i>Randomised patients</i> n=563 Full analysis set n=562 <i>Drop-out rate</i> 66/563 (11.7%)	Comparison Calcipotriol (50 µg/g)/betamethasone dipropionate (0.5 mg/g) scalp formulation (Xamiol), applied once daily for 8 weeks <i>Randomised patients</i> n=568 Full analysis set n=567 <i>Drop-out rate during treatment</i> 48/568 (8.5%)	Analysis Model Both full analysis set (efficacy outcomes) and safety analysis set (safety outcomes) Missing data LOCF for ITT Results Week 4 <i>Absence of disease or very mild disease by investigator global assessment (IGA)</i> I: 51.1% C: 54.9% I vs C1: p=0.19	Adverse events <i>Lesional/perilesional adverse events on the scalp (safety set)</i>: I: 32/556 (5.8%) C: 35/563 (6.2%) <i>Lesional/perilesional adverse events reported by more than 1% of the patients</i>: I: Pruritus (7/556; 1.3%) C: Pruritus (12/563; 2.1%)	Risk of bias Acceptable Comment P.C.M.v.d.K. with Abbott, Allmiral, Barrier, Cellgene, Centocor, Galderma, LEO Pharma, Pfizer, Serono, UCB Pharma and Wyeth. V.H. is an employee of LEO Pharma. This study was sponsored by LEO Pharma, who also developed the intervention (Xamiol) investigated Intervention and control were switched compared to the original study, and all

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up (FU)	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	No information Follow up Treatment for 8 weeks. Treatment was stopped earlier if scalp psoriasis cleared (IGA absence of disease), and re-started if it re-occurred					results recalculated, for the purposes of the intervention and comparison of interest here

BSA = body surface area; GSS = global severity score; IGA = investigator's global assessment; ITT = intention to treat; LOCF = last observation carried forward; PGA = physician's global assessment; TSS = total severity score or total sign score.

Övergripande summering av effekt

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka: topikal behandling med steroid grupp III(monoterapi) jämfört med kombinerad topikal behandling med kalcipotriol och steroid grupp III.

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: clear/almost clear på PGA eller IGA efter 4 veckor	n=2 430 (3 RCT-studier, #2, 3 och 5)	Topikal behandling med steroid grupp III har sämre effekt på psoriasis i hårbotten än kombinerad topikal behandling med kalcipotriol och steroid grupp III	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Precision (-1)	2 effektmått med resultat från 3 studier visar sämre effekt för monoterapi med topikal steroid jämfört med kombinationsbehandling

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka: topikal behandling med steroid grupp III eller IV (monoterapi) jämfört med vehikel (placebo)

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: clear/almost clear på PGA eller IGA efter 4 veckor	n=2 430 (3 RCT-studier, #1, 2 och 4)	Topikal behandling med steroid grupp III eller IV har bättre effekt på psoriasis i hårbotten än behandling med placebo	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Precision (-1)	2 effektmått med resultat från 3 studier visar bättre effekt för topikal steroid jämfört med placebo

Summering av enskilda resultat

Summering av effekt och evidensstyrka, topikal behandling med steroid grupp III (monoterapi) jämfört med kombinerad topikal behandling med kalcipotriol och steroid grupp III

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: clear/almost clear på PGA efter 4 veckor	n=202 (1 RCT-studie, #3)	53,0 % i kalcipotriol + steroidgruppen uppnådde clear/almost clear	5,5 procentenheter färre deltagare i steroidgruppen uppnådde clear/almost clear	RR 0,90 (95 % KI, 0,68 till 1,18)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister
Psoriasis: absence/mild på IGA efter 4 veckor	n=2 228 (2 RCT-studier, #2 och #5)	60,8 % i kalcipotriol + steroidgruppen uppnådde absence/mild	7,9 procentenheter färre deltagare i steroidgruppen uppnådde absence/mild	RR 0,86 (95 % KI, 0,80 till 0,93) Resultat från metaanalys: Se figur 1 i bilaga	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Precision (-1)	Två studier med vissa kvalitetsbrister. Viss heterogenitet och konfidensintervallen i en studie omfattar ingen effekt

Summering av effekt och evidensstyrka, topikal behandling med steroid grupp III eller IV jämfört med vehikel (placebo).

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: clear/almost clear på GSS efter 4 veckor	n=223 (2 RCT-studier, #1 och #4)	6,9 % i placebo-gruppen uppnådde clear/almost clear	48,4 procenten heter fler deltagare i steroidgruppen uppnådde clear/almost clear	RR 9,54 (95 % KI, 4,25 till 21,42) <i>Resultat från metaanalys: Se figur 2 i bilaga</i>	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Två studier med kvalitetsbrister
Psoriasis: absence/mild på IGA efter 4 veckor	n=692 (1 RCT-studie, #2)	14,7% i placebo-gruppen uppnådde absence/mild	40,0 procenten heter fler deltagare i steroidgruppen uppnådde absence/mild	RR 3,7 (95 % KI, 2,5 till 5,6)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	E studie med kvalitetsbrister

Litteratursökning

Cochrane Library

Population: Psoriasis	
[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]	2067
(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4340
1 OR 2	4340

Embase

Population: psoriasis	
'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	73504
(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	556244
1 OR 2	74416

Ovid Medline

Population: Psoriasis	
psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	32647
(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	39071
1 or 2	44135

Referenser

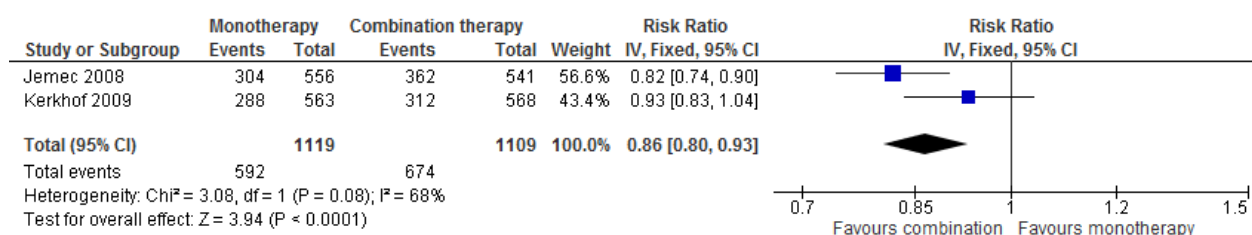
1. Jarratt M, Breneman D, Gottlieb AB, Poulin Y, Liu Y, Foley V. Clobetasol propionate shampoo 0.05%: a new option to treat patients with moderate to severe scalp psoriasis. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD* 2004;3:367-73.
2. Jemec GB, Ganslandt C, Ortonne JP, Poulin Y, Burden AD, de Unamuno P, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008;59:455-63.
3. Lebwohl M, Tyring S, Bukhalo M, Alonso-Llamazares J, Olesen M, Lowson D, et al. Fixed combination aerosol foam calcipotriene 0.005% (Cal) plus betamethasone dipropionate 0.064% (BD) is more efficacious than Cal or BD aerosol foam alone for psoriasis vulgaris: A randomized, double-blind, multicenter, three-arm, phase 2 study. *Journal of clinical and aesthetic dermatology* 2016;9:34-41.
4. Sofen H, Hudson CP, Cook-Bolden FE, Preston N, Colon LE, Colon LE, et al. Clobetasol propionate 0.05% spray for the management of moderate-to-severe plaque psoriasis of the scalp: results from a randomized controlled trial. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD* 2011;10:885-92.
5. van de Kerkhof PC, Hoffmann V, Anstey A, Barnes L, Bolduc C, Reich K, et al. A new scalp formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2009;160:170-6.

Bilaga: sammanvägda resultat

Meta-analyser och forest-plots för sammanvägda resultat presenterade i Tabell 5

Figur 1. Andel som uppnått absence/mild på IGA efter 4 veckor

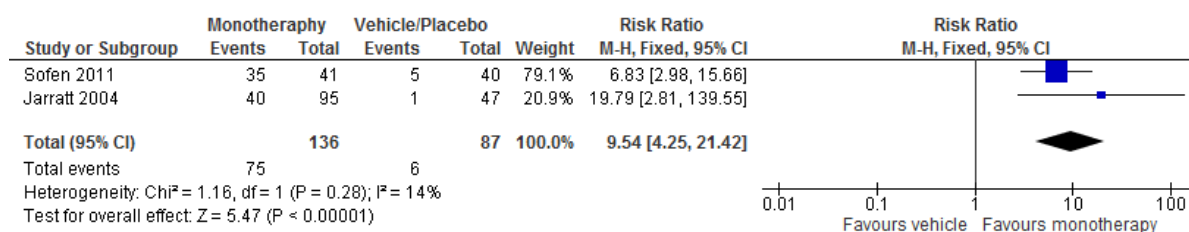
Sammanvägda resultat från studie #2 och #5



Meta-analys och forest-plot för sammanvägda resultat presenterade i Tabell 6

Figur 2. Andel som uppnått clear/almost clear på GSS efter 4 veckor

Sammanvägda resultat från studie #1 och #4. Observera att resultaten presenteras på en skala som skiljer sig från figur 1).



Rad: 39

Tillstånd: Psoriasis i hårbotten

Åtgärd: Steroider grupp III och kalcipotriol i kombination

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda grupp III–IV-steroider i kombination med kalcipotriol till personer med psoriasis i hårbotten.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden har likvärdig effekt på sjukdomsaktivitet som enbart steroider grupp III. Åtgärden kan vara kostnadseffektiv för vissa typer av psoriasis, men månadskostnaden beräknas vara högre än för behandling med enbart steroider (grupp III).

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation.

Psoriasis förekommer ofta i hårbotten och kan bestå av allt från svag till kraftig fjällbildning och ge mer eller mindre klåda. Psoriasisfläckarna sitter ofta nära hårfästet vid öronen, pannan eller i bakhuvudet och kan gå ned en bit under hårfästet. Psoriasis i hårbotten är ofta svårbehandlad. I vissa fall finns psoriasis bara i hårbotten.

Åtgärden avser topikal behandling (utvärtes behandling) med kalcipotriol och steroid grupp III–IV.

Frågeställningen berör huruvida grupp III–IV-steroid och kalcipotriol är en effektiv behandling vid psoriasis i hårbotten.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid psoriasis i hårbotten har topikal behandling med kalcipotriol och steroid grupp III jämfört med topikal behandling med enbart steroid grupp III

- bättre effekt på psoriasis efter 4 veckor (begränsat vetenskapligt underlag)
- bättre effekt på psoriasis (7,87 procentenheter fler, RR 1,16 och 95 % KI, 1,08 till 1,24) mätt som andelen patienter som bedöms som utläkta eller

nästan utläkta på investigator's global assessment (IGA) efter 4 veckor (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av topikal behandling med kalcipotriol och steroid vid psoriasis i hårbotten jämfört med placebo.

Det sammanvägda resultatet visar att topikal kombinationsbehandling med kalcipotriol och steroid grupp III har god effekt på psoriasis i hårbotten. Jämförelsen mellan kombinationsbehandling med kalcipotriol och steroid grupp III och monoterapi med steroid grupp III visar att kombinationsbehandlingen har bättre effekt än behandling med enbart steroider. Skillnaden mellan behandlingsalternativen är dock så liten att den saknar klinisk betydelse.

De studier som resultaten är hämtade från är gjorda i USA, Kanada och olika länder i Europa. Sjukvårdssystemen och tillgången till vård kan variera mellan länderna, men ingenting talar för att resultaten skulle skilja sig från effekten av samma behandling i svensk klinisk praxis.

Då psoriasis i hårbotten inte bara är synligt för patienten utan också för omgivningen, är en behandling som ger en klinisk förbättring viktigt för patientens välbefinnande.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De nedan beskrivna biverkningarna är begränsade till de som rapporterats under behandlingsperioden för respektive studie som ingår i underlaget. Ingen deltagare i de ingående studierna drabbades av någon allvarlig behandlingsrelaterad händelse. Deltagare i samtliga interventions- respektive kontrollgrupper rapporterade om obehagliga hudförnimmelser, som brännande eller stickande känsla i behandlingsområdet. I flertalet studier rapporterade 5–10 procent av deltagarna sådana känsloförnimmelser under behandlingstiden.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen av kombinerad topikal behandling med kalcipotriol och steroid grupp III–IV jämfört med topikal behandling med steroid grupp III–IV ingår 3 randomiserade kontrollerade studier (RCT) utförda i Nordamerika och i Europa [1-3]. För att inkluderas i studierna krävdes en ålder på 18 år eller mer och att minst 10 procent av hårbotten var påverkad av psoriasis. I samtliga studier hade deltagarna psoriasis även på bål eller extremiteter eller både och. Slutsatserna baseras på 201 och 2 228 personer för effektmåttet utläkta eller nästan utläkta enligt physician global assessment (PGA) [2] respektive IGA [1, 3] efter 4 veckor. Andelen kvinnor varierade mellan 45 och 64 procent i behandlingsgrupperna, och andelen kaukasier var åtminstone 82 procent [1-3].

Interventionsgrupperna behandlades med kalcipotriol 50 µg/g och betametason-dipropionat (steroid grupp III) 0,5 mg/g i hårbotten en gång per dag [1-3]. Kontrollgrupperna behandlades med betametason-dipropionat 0,5 mg/g enligt samma schema och behandlingstid som interventionsgrupperna.

I granskningen av kombinerad topikal behandling med kalcipotriol och steroid grupp III–IV jämfört med vehikel (placebo) ingår en RCT utförd i

Nordamerika och i Europa [1]. För att inkluderas i studien krävdes att deltagaren var minst 18 år gammal och att minst 10 procent av hårbotten var påverkad av psoriasis. Deltagarna hade dessutom psoriasis på bål eller extremiteter eller både och. Slutsatserna baseras på 677 personer. Andelen kvinnor var 64 procent i interventionsgruppen jämfört med 55 procent i kontrollgruppen. Andelen kaukasier i behandlingsgrupperna var 97 respektive 95 procent.

Interventionsgruppen behandlades med kalcipotriol 50 µg/g och betametasondipropionat 0,5 mg/g i hårbotten en gång per dag. Kontrollgruppen behandlades med vehikel (placebo) enligt samma schema och behandlingstid som interventionsgrupperna.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Jämfört med frågeställningarna saknas information om effekter av kalcipotriol i kombination med steroid grupp IV jämfört med enbart steroid (resultaten innehåller effekter av kombinationsbehandlingen jämfört med grupp III). Vidare saknas information om effekter på livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsens bedömning av kostnadseffektivitet av lokalbehandlingar med kalcipotriol samt kombinationspreparat med kalcipotriol och steroid utgår från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV:s) beslutsunderlag. TLV har bedömt att behandling med kalcipotriol och kombinationspreparat med kalcipotriol och steroid är kostnadseffektiva för specifika indikationer av psoriasis.

Socialstyrelsen redovisar också egna skattningar av kostnad per månad för lokalbehandling med steroider grupp IV, steroider grupp III, kalcipotriol samt kombinationspreparat med kalcipotriol och steroid. Månadskostnaden varierar mellan behandlingar, och en dosering motsvarande 150 gram per månad kostar mellan 200 och 1 600 kronor. För mer information se Hälsoekonomiskt underlag.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur.

Resultat från litteratursökning som genomfördes i oktober år 2016.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	15 403
Abstrakts som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1 649
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	3

Tabellering av inkluderade studier.

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Jemec et al 2008 [1] Multicentre study performed in Canada and 7 European countries (Denmark, France, United Kingdom, Spain, Sweden, Portugal, Norway) RCT	Population Patients ≥18 years, with scalp psoriasis involving >10% scalp and with at least one of the clinical signs (investigators' assessment) graded at least as moderate in severity. Prior established diagnosis of psoriasis vulgaris Baseline variables: Female/Male, (%) I: 52.1%/47.9% C1: 63.5%/36.5% C2: 55.1%/44.9% Bodyweight No information	Intervention Calcipotriol 50 µg/g plus betamethasone dipropionate 0.5 mg/g applied once daily for up to 8 weeks n=541 Drop-out rate 61/541 (11.3%)	Comparison Comparison group 1 (C1) Betamethasone dipropionate 0.5 mg/g applied once daily for up to 8 weeks Comparison group 2 (C2) Placebo (vehicle alone) applied once daily for up to 8 weeks C1: n=556 C2: n=136 Drop-out rate C1: 47/556 (8.5%) C2: 30/136 (22.1%)	Analysis model ITT (Full analysis set), and per protocol (for safety analyses). ITT reported here Results Week 4 Proportion of patients with "Absence of disease" or "mild disease" on IGA (primary end-point): I: 66.9% C1: 54.7% C2: 14.7%	Adverse events There were no serious adverse events related to treatment reported <i>Patients reporting at least one AE</i> I: 191/548 (34.9%) C1: 183/530 (34.5%) C2: 54/135 (40.0%) Adverse events were reported more frequent in the C2 group than in the intervention and C1 groups	Risk of bias Acceptable Comment The study is sponsored by LEO Pharma A/S, Ballerup, Denmark. The authors have received grants from several biomedical companies

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	<i>Ethnicity (Caucasian), (%)</i> I: 95.7% C1: 96.8% C2: 94.9% Study period Not stated Follow-up 8 weeks of treatment. No further follow-up				Pruritus was the most common adverse event. Others were for example skin irritation, sensation of skin burning, burning sensation (nervous system), pain and alopecia	
Lebwohl et al 2016[2] Multicentre study performed at 28 sites in the US. RCT	Population Patients ≥18 years, with psoriasis of both scalp and body, involving ≥10% scalp, BSA ≥2%, and total psoriatic involvement (trunk, limbs, and scalp) of <30% BSA. Patient also had a PASI of ≥2 of the trunks and/or limbs at baseline Baseline variables: <i>Female/Male, %</i> I: 47.0%/53.0% C: 44.6%/55.4% <i>Bodyweight</i> No information <i>Ethnicity (Cauca-</i>	Intervention Calcipotriol/ betamethasone dipropionate aerosol foam applied once daily for 4 weeks n=100 <i>Drop-out rate</i> 6/100 (6.0%)	Comparison Betamethasone dipropionate aerosol foam applied once daily for 4 weeks n=101 <i>Drop-out rate</i> 7/101 (6.9%)	Analysis model ITT (Full analysis set), and per protocol (for safety analyses). ITT reported here <i>Missing data</i> LOCF Results Week 4 <i>Proportion of patients with Physicians global assessment (PGA) "clear" or "almost clear" at 4 weeks (primary endpoint):</i> I: 53.0% C: 47.5%	Adverse events The overall incidence of patients experiencing adverse events was low and similar between the groups: I: 11/100 (11.0%) C: 13/99 (13.1%) The majority of events were of mild or moderate intensity. The most common adverse events were medication residue and application-site pain	Risk of bias <u>Acceptable</u> Comment The study is sponsored by LEO Pharma A/S, Ballerup, Denmark. The authors have received grants from several biomedical companies

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	sian) I: 93.0% C: 82.2% Study period May 2012 to October 2012 Follow-up 4 weeks of treatment. No further follow-up					
van de Kerkhof et al 2009[3] Multicenter study performed in The Netherlands, Denmark, UK, Ireland, Canada, Germany, Finland, Belgium, France RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> Patients ≥18 years, with psoriasis of both scalp and trunk/limbs, involving >10% scalp. One or more of the clinical signs (erythema, thickness, scaliness) had to be of at least moderate severity by IGA Baseline variables: <i>Female/Male, %</i> I: 58.1%/41.9% C: 53.8%/46.2% <i>Bodyweight</i> No information <i>Ethnicity (Caucasian), %</i> I: 98.4% C: 96.8%	Intervention Calcipotriol (50 µg/g)/betamethasone dipropionate (0.5 mg/g) scalp formulation (Xamiol), applied once daily for 8 weeks <i>Randomised patients</i> n=568 Full analysis set n=567 <i>Drop-out rate during treatment</i> 48/568 (8.5%)	Comparison Betamethasone dipropionate (0.5 mg/g) scalp formulation, applied once daily for 8 weeks <i>Randomised patients</i> n=563 Full analysis set n=562 <i>Drop-out rate</i> 66/563 (11.7%)	Analysis Model Both full analysis set (efficacy outcomes) and safety analysis set (safety outcomes) Missing data LOCF for ITT Results Week 4 Absence of disease or very mild disease by investigator global assessment (IGA) I: 54.9% C: 51.1% I vs C: p=0.19	Adverse events <i>Lesional /perilesional adverse events on the scalp (safety set):</i> I: 35/563 (6.2%) C: 32/556 (5.8%) <i>Lesional /perilesional adverse events reported by more than 1% of the patients:</i> I: Pruritus (12/563; 2.1%) C: Pruritus (7/556; 1.3%)	Risk of bias <u>Acceptable</u> Comment P.C.M.v.d.K. with Abbott, Allmiral, Barrier, Cellgene, Centocor, Galderma, LEO Pharma, Pfizer, Serono, UCB Pharma and Wyeth. V.H. is an employee of LEO Pharma. This study was sponsored by LEO Pharma, who also developed the intervention (Xamiol) investigated

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Study period No information Follow-up Treatment for 8 weeks. Treatment was stopped earlier if scalp psoriasis cleared (IGA absence of disease), and restarted if it recurred					

AE – adverse events; BSA – body surface area; IGA – investigator's global assessment; ITT – intention-to-treat; LOCF – last observation carried forward; PASI – psoriasis area and severity index; PGA – physician's global assessment; RCT – randomised controlled trial

Övergripande summering av effekt

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka för kombinerad topikal behandling med kalcipotriol och steroidgrupp III jämfört med steroidgrupp III monoterapi.

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: utläkt eller nästan utläkt på PGA eller IGA efter 4 veckor	n=2 429 (3 RCT-studier, #[1-3])	Kombinerad topikal behandling med kalcipotriol och steroid har bättre effekt på psoriasis i hårbotten än behandling med enbart steroid	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Precision (-1)	2 effektmått med resultat från 3 studier pekar i samma riktning

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka för kombinerad topikal behandling med kalcipotriol och steroidgrupp III jämfört med placebo

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: utläkt eller nästan utläkt på PGA eller IGA efter 4 veckor	n=677 (1 RCT-studie, #[1])	Kombinerad topikal behandling med kalcipotriol och steroid har bättre effekt på psoriasis i hårbotten än placebo	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister

Summering av enskilda resultat

Summering av effekt och evidensstyrka: kombinerad topikal behandling med kalcipotriol och steroidgrupp III jämfört med steroidgrupp III monoterapi.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: Andelen clear/almost clear på PGA-skalan efter 4 veckor	n=201 (1 RCT-studie, #[2])	47,5 % steroidgruppen uppnådde clear/almost clear	5,5 procent-enheter fler i steroid + kalcipotriolgruppen uppnådde clear/almost clear	RR 1,12 (95 % KI, 0,85 till 1,47)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister
Psoriasis: Andelen absence/mild disease på IGA-skalan efter 4 veckor	n=2 228 (2 RCT-studier, #[1] [3])	52,9 % i steroidgruppen uppnådde absence/mild	7,87 procent-enheter fler i steroid + kalcipotriolgruppen uppnådde absence mild	RR 1,16 (95 % KI, 1,08 till 1,24) <i>Resultat från metaanalys: Se figur 1 i bilaga</i>	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Precision (-1)	Två studier med kvalitetsbrister och heterogena resultat

Summering av effekt och evidensstyrka: kombinerad topikal behandling med kalcipotriol och steroid grupp III jämfört med placebo.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Effekt på psoriasis: Andel deltagare med absence/mild disease på IGA-skalan efter 4 veckor	n=677 (1 RCT-studie, # [1])	14,7 % i placebo-gruppen uppnådde absence-/mild	52,2 procent-enheter fler i steroid + kalcipotriolgruppen uppnådde absence/mild	RR 4,55 (95 % KI, 3,02 till 6,85)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister

Litteratursökning

Cochrane Library

Population: Psoriasis	
[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]	2067
(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4340
1 OR 2	4340

Embase

Population: psoriasis	
'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	73504
(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	556244
1 OR 2	74416

Ovid Medline

Population: Psoriasis	
psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	32647
(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	39071
1 or 2	44135

Referenser

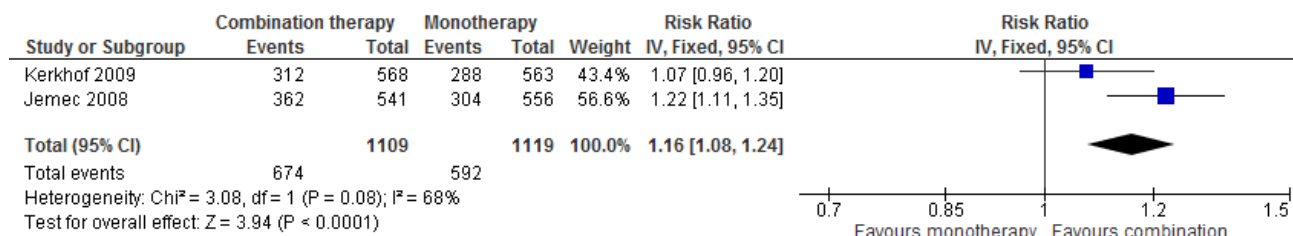
1. Jemec, GB, Ganslandt, C, Ortonne, JP, Poulin, Y, Burden, AD, de Unamuno, P, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59(3):455-63.
2. Lebwohl, M, Tying, S, Bukhalo, M, Alonso-Llamazares, J, Olesen, M, Lowson, D, et al. Fixed Combination Aerosol Foam Calcipotriene 0.005% (Cal) Plus Betamethasone Dipropionate 0.064% (BD) is More Efficacious than Cal or BD Aerosol Foam Alone for Psoriasis Vulgaris: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Three-arm, Phase 2 Study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016; 9(2):34-41.
3. van de Kerkhof, PC, Hoffmann, V, Anstey, A, Barnes, L, Bolduc, C, Reich, K, et al. A new scalp formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol.* 2009; 160(1):170-6.

Bilaga: sammanvägda resultat

Meta-analys och forest-plot för sammanvägda resultat presenterat i Tabell 5

Figur 1. Andel som uppnått absence/mild på IGA efter 4 veckor

Sammanvägda resultat från studie #1 och #3



Rad: 40

Tillstånd: Psoriasis i ansiktet

Åtgärd: Takrolimus

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda takrolimus till personer med psoriasis i ansiktet.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har måttlig effekt på sjukdomsaktivitet på tunn hud när steroider inte har önskad effekt. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Kommentar: Fri forskrivningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erythroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Psoriasis som förekommer i ansiktet medför ofta stor psykosocial påverkan och kan upplevas stigmatiserande.

Vid psoriasis i ansiktet kan längre tids användning av potenta glukokortikoider ge besvärliga biverkningar. Mildare behandlingsalternativ används därför, och takrolimus är ett av de topikala alternativ som kan övervägas. Behandling med takrolimus kan minska hudsymtomen men också ge biverkningar och oönskade effekter, exempelvis hudirritation, brännande känsla eller klåda.

Frågeställningen berör huruvida behandling med takrolimus har effekt på psoriasis i ansiktet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För patienter med psoriasis i ansiktet är nyttan med topikal behandling (utvärtes behandling) med takrolimus större än riskerna med åtgärden (beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det finns misstankar om att behandling med takrolimus är associerat med en ökad risk för cancer.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se Konsensusutlåtande nedan. Inga relevanta vetenskapliga studier identifierades vid litteratursökningen i februari 2017 på Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Inga pågående studier om effekten av behandling med takrolimus vid psoriasis i ansiktet har identifierats.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av kliniskt verksamma personer som representerar olika professioner, vårdnivåer och verksamheter inom psoriasisvården, har tagit ställning till följande påstående:

”För patienter med psoriasis i ansiktet är nyttan med topikal behandling med takrolimus större än riskerna med åtgärden.”

Konsensus uppnåddes och 97 procent av 29 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 1610.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	15 403
Abstrakts som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1 649
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	0

Litteratursökning

Cochrane Library

Population: Psoriasis	
[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]	2067
(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4340
1 OR 2	4340

Embase

Population: psoriasis	
'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	73504
(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	556244
1 OR 2	74416

Ovid Medline

Population: Psoriasis	
psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	32647
(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	39071
1 or 2	44135

Referenser

-

Rad: 41

Tillstånd: Psoriasis i ansiktet

Åtgärd: Steroider grupp I-II

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda steroider grupp I–II till personer med psoriasis i ansiktet.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har måttlig effekt på sjukdomsaktivitet. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Kommentar: Den kliniska erfarenheten av åtgärden är lång.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Psoriasis som förekommer i ansiktet medför ofta stor psykosocial påverkan och kan upplevas stigmatiserande.

Vid psoriasis i ansiktet kan längre tids användning med potenta glukokortikoider ge besvärliga biverkningar. Mildare behandlingsalternativ används därför, och klass I–II-steroider är topikala alternativ som kan övervägas. Behandling med klass I–II-steroider kan minska hudsymtomen.

Frågeställningen berör huruvida topikal behandling med steroider grupp I–II är en effektiv behandlingsmetod vid psoriasis i ansiktet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För patienter med psoriasis i ansiktet är nyttan med topikal behandling (utvärtes behandling) med klass I–II-steroider större än riskerna med åtgärden (beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandlingen kan ge biverkningar och oönskade effekter, exempelvis hudirritation.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se Konsensusutlåtande nedan. Inga relevanta vetenskapliga studier identifierades vid litteratursökningen i februari 2017 på Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Inga pågående studier om effekten av behandling med klass I–II-steroider vid psoriasis i ansiktet har identifierats.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av kliniskt verksamma personer som representerar olika professioner, vårdnivåer och verksamheter inom psoriasisvården, har tagit ställning till följande påstående:

”För patienter med psoriasis i ansiktet är nyttan med topikal behandling med klass I–II-steroider större än riskerna med åtgärden.”

Konsensus uppnåddes och 95 procent av 38 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 1610.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	15 403
Abstrakts som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1 649
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	0

Litteratursökning

Cochrane Library

Population: Psoriasis	
[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]	2067
(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4340
1 OR 2	4340

Embase

Population: psoriasis	
'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	73504
(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	556244
1 OR 2	74416

Ovid Medline

Population: Psoriasis	
psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	32647
(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	39071
1 or 2	44135

Referenser

-

Rad: 42

Tillstånd: Psoriasis invers

Åtgärd: Steroid grupp II-III

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda steroider grupp II-III till personer med invers psoriasis.

Motivering till rekommendationen

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på sjukdomsaktivitet. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erythroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Invers psoriasis sitter i hudveck som ljumskar, armhålor, under bröstet, i navel och underliv. Den är ofta väl avgränsad, röd och blank och fjällar inte. Invers psoriasis kan medföra stor psykosocial påverkan.

På 50-talet introducerades lokala steroider. Det är bara de potenta kortikosteroiderna grupp III-IV som har effekt på kroppen. I ansikte och kroppsveck kan grupp I-II användas.

Frågeställningen berör ifall topikal behandling med steroid grupp II–III är en effektiv behandlingsmetod vid invers psoriasis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med invers psoriasis är nyttan med topikal behandling med steroid grupp II–III större än riskerna med åtgärden (beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden kan innebära viss risk för lokal hudatrofi. Liten risk för systemeffekt.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av grupp II-III steroid vid psoriasis invers. En systematisk översikt [1] identifierades vid litteratursökningen i oktober 2016 på SBU. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten tillstånd och åtgärd på grund för få deltagare. Inga pågående studier om effekten av topikal behandling med steroid grupp II-III har identifierats.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av kliniskt verksamma personer som representerar olika professioner, vårdnivåer och verksamheter inom psoriasisvården har tagit ställning till påståendet:

”För personer med invers psoriasis är nyttan med topikal behandling med steroid grupp II-III större än riskerna med åtgärden.”

Konsensus uppnåddes och 93 procent av 30 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i 1610

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	15 403
Abstracts som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1 649
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	1

Tabellering av inkluderade studier

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Kreuter et al 2006 [1] Single center study (Germany) RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> Patients ≥18 years of age, with continuous inverse psoriasis (≥6 months), otherwise healthy <i>Baseline variables:</i> <i>Female/Males, (%)</i> I: 50%/50% C1: 40%/60% C2: 40%/60% <i>Bodyweight</i> No information <i>Ethnicity</i> No information Study period Recruitment July 2004 – January 2005	Intervention Betamethasone 0.1% once daily n=20 Drop-out rate, n (%) 3/20 (15.0%)	Comparison C1: pimecrolimus 1% in cream base, once daily C2: vehicle (placebo) in cream base once daily C1: n=20 C2: n=20 Drop-out rate C1: 0/20 (0%) C2: 1/20 (5%)	Analysis model ITT Results <i>Primary endpoint</i> M-PASI 0 to 4 weeks, mean score (% reduction) I: 22.1 to 2.9 (86.4%), p<0.001 C1: 19.2 to 11.5 (39.7%), p=0.001 C2: 18.2 to 13.8 (21.1%), p=0.008 <i>Primary endpoint</i> M-PASI 5 to 6 to 10 weeks, mean score (% reduction) I: 2.94 to 6.79 to 9.65 C1: 11.45 to 12.53 to 12.75	Adverse Events No serious adverse events reported I: no AEs reported C1: 5/20 experienced itching after topical application (transient during first 2 weeks) C2: 1 case of herpes genitalis	Risk of bias Acceptable Comment Funded by grant from Novartis Pharma GmbH

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	Follow-up 4-weeks placebo controlled phase followed by a 6 weeks observation phase The study also included a treatment group which received 0.005% calcipotriol			C2: 13.84 to 16.42 to 14.63 I vs C1 (6 weeks): p<0.05 No significant difference between I, C1 & C2 at 10 weeks		

AE – adverse events; ITT – intention-to-treat; M-PASI – modified psoriasis area and severity index; RCT – randomised controlled trial

Övergripande summering av effekt

Övergripande Summering av effekt och evidensstyrka: topikal steroid grupp III jämfört med pimekrolimus.

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 4–6 veckor	40 (1 RCT-studie, [1])	Behandling med topikal steroid grupp III har sämre effekt på invers psoriasis än behandling med pimekrolimus	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Samtliga effektmått har hämtats från en studie med få deltagare

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka: topikal steroid grupp III jämfört med placebo.

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 4–10 veckor	40 (1 RCT-studie, [1])	Behandling med topikal steroid grupp III har bättre effekt på invers psoriasis än placebo	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Samtliga effektmått har hämtats från en studie med få deltagare

Summering av enskilda resultat

Summering av effekt och evidensstyrka: topikal steroid grupp III jämfört med pimekrolimus.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 4 veckor	40 (1 RCT-studie, [1])	39,7 % minskning på M-PASI (från 19,2 till 11,5 på M-PASI)	46,7 procentenheter ytterligare minskning i steroidgruppen (från 22,1 till 2,9) jämfört med kontrollgruppen		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 5 veckor (1 vecka efter avslutad behandling)	40 (1 RCT-studie, [1])	40,4 % minskning på M-PASI (från 19,2 till 11,45 på M-PASI)	39,5 procentenheter ytterligare minskning i steroidgruppen (från 22,1 till 2,94) jämfört med kontrollgruppen		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 6 veckor (2 veckor efter avslutad behandling)	40 (1 RCT-studie, [1])	34,7 % minskning på M-PASI (från 19,2 till 12,53 på M-PASI)	34,6 procentenheter ytterligare minskning i steroidgruppen (från 22,1 till 6,79) jämfört med kontrollgruppen		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 10 veckor (6 veckor efter avslutad behandling)	40 (1 RCT-studie, [1])	33,6 % minskning på M-PASI (från 19,2 till 12,75 på M-PASI)	22,7 procentenheter ytterligare minskning i steroidgruppen (från 22,1 till 9,65) jämfört med kontrollgruppen		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare

Summering av effekt och evidensstyrka: topikal steroid grupp III jämfört med placebo.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier samt referens #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 4 veckor	40 (1RCT-studie,[1])	21,1 % minskning på M-PASI (från 18,2 till 13,8 på M-PASI)	65,8 procentenheter ytterligare minskning i steroidgruppen (från 22,1 till 2,9) jämfört med kontrollgruppen		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 5 veckor (1 vecka efter avslutad behandling)	40 (1RCT-studie,[1])	24,0 % minskning på M-PASI (från 18,2 till 13,84 på M-PASI)	62,7 procentenheter ytterligare minskning i steroidgruppen (från 22,1 till 2,94) jämfört med kontrollgruppen		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 6 veckor (2 veckor efter avslutad behandling)	40 (1RCT-studie,[1])	9,8 % minskning på M-PASI (från 18,2 till 16,42 på M-PASI)	59,5 procentenheter ytterligare minskning i steroidgruppen (från 22,1 till 6,79) jämfört med kontrollgruppen		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 10 veckor (6 veckor efter avslutad behandling)	40 (1RCT-studie,[1])	19,6 % minskning på M-PASI (från 18,2 till 14,63 på M-PASI)	36,7 procentenheter ytterligare minskning i steroidgruppen (från 22,1 till 9,65) jämfört med kontrollgruppen		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare

Litteratursökning

Cochrane

Title: Psoriasis 14 juni 2016, komplettering 17 oktober 2016

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]	2085
	(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4496
	1 OR 2	4496
Intervention: Topical therapies		
	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or (topical or antipsoriatic* or emollient* or moisturizer*):kw or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*)):ti,ab,kw	14956
Intervention: Topical therapies		
	[mh ^"coal tar"] or [mh anthralin] or [mh budesonide] or [mh calcitriol] or [mh tacrolimus] or [mh pimecrolimus] or [mh "adrenal cortex hormones"] or [mh hydrocortisone] or [mh fludrocortisone] or [mh beclomethasone] or [mh betamethasone] or [mh desoximetasone] or [mh diflucortolone] or [mh "fluocinolone acetone"] or [mh fluocinonide] or [mh fluocortolone] or [mh diflucortolone] or [mh flurandrenolone] or [mh halcinonide] or [mh triamcinolone] or [mh "triamcinolone acetone"]	16607
	"coal tar" or "carbo dome" or alphosyl or clinitar or exorex or gelcosal or gelcotar or pragmatar or psorigel or balneum or polytar or polytar or psoriderm or tar cortin or cocois or (t next gel) or capasal or ceanel or clinitar or ionil or meted or pentrax or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or emollient* or budesonide or (vitamin next analog*) or (vitamin next derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or dovonex or dovobet or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or (topical next retinoid*) or (topical next macrolactam*) or (topical next immunosuppressant*) or "adrenal cortex hormones" or corticosteroid* or (cortico next steroid*) or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortifair or cortril or fludrocortisone or cobadex or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or "hydrocortisone butyrate" or locoid or "alclometasone dipropionate" or modrasone or beclomethasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or bettamousse or "clobetasol propionate" or dermivate or "clobetasone butyrate" or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or stiedex or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or "fluticasone propionate" or cutivate or halcinonide or halciderm or "mometasone furoate" or elocon or triamcinolone or ad cortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or "tri-adcortyl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34587
	4 OR 5 OR 6	36597
Intervention: Phototherapy		
	[mh phototherapy] or [mh photochemotherapy] or [mh "ultraviolet rays"] or [mh "ultraviolet therapy"] or [mh "puva therapy"] or [mh "laser therapy"] or [mh "laser, excimer"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreen]	5967
	(phototherap* or photochemotherap* or ultraviolet* or (ultra NEXT violet*) or actinotherapies or UV or UVB or UVA or PUVA* or "narrow band imaging" or psoralen* or laser or lasers or heliotherap* or tanning or sunbed* or (sun NEXT bed*) or sunbath* or (sun NEXT bath*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16048
	8 OR 9	16122

Intervention: Traditional systemic therapy		
	[mh methotrexate] or [mh cyclosporine] or [mh acitretin]	5290
	methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11945
	11 OR 12	11945
Intervention: Biological systemic therapy		
	[mh "biological therapy"] or [mh "biological products"] or [mh "tumor necrosis factor-alpha"] or [mh fumarates] or [mh "dimethyl fumarate"] or [mh "phosphodiesterase 4 inhibitors"] or [mh "antibodies, monoclonal"] or [mh infliximab] or [mh "anti-inflammatory agents, non-steroidal"] or [mh etanercept] or [mh ustekinumab] or [mh adalimumab]	40981
	("biological therapy" or "biological therapies" or biotherap* or biologics or fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or "phosphodiesterase type 4 inhibitors" or "PDE 4 inhibitors" or apremilast or "monoclonal antibodies" or infliximab or "MAb cA2" or "monoclonal antibody cA2" or remicade or "non-steroidal anti-inflammatory agents" or etanercept or enbrel* or "CNTO-1275" OR "CNTO 1275" or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or "D2E7 antibody" or humira or secukinumab or cosentyx or "AIN 457" or "AIN-457" or "interleukin-12" or "interleukin-17" or "interleukin-23" or "il-12" or "il-17" or "il-23" or "tumor necrosis factor-alpha" or tnfalpa or "tnf-alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10818
	14 OR 15	48700
Combined sets		
	3 AND 7 =1424	CDSR/21 DARE/18 Cen- tral/1365 CRM/ HTA/5 EED/15
	3 AND 10 = 728	CDSR/21 DARE/18 Cen- tral/1365 CRM/ HTA/5 EED/15
	3 AND 13 =546	CDSR/21 DARE/18 Cen- tral/1365 CRM/ HTA/5 EED/15
	3 AND 16 = 1225	CDSR/11 DARE/37 Cen- tral/1074 CRM/2 HTA/61 EED/40

Additional search 17 October 2016

	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or [mh clobetasol] or [mh "fluorescence imaging"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreen] or (topical or antipruritic* or emollient* or moisturizer*):ti or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*) or daivobet or daivonex or paricalcitol or corticoid* or clobetasol or (narrow next band) or (narrow-band next imag*) or 'interleukin-12' or 'interleukin-17' or 'interleukin-23' or 'il-12' or 'il 17' or 'il-23' or 'tumor necrosis factor-alpha' or tnfalpa or 'tnf-alpha' or secuki-numab):ti,ab,kw	1506

Embase

Title: Psoriasis 14 juni 2016, komplettering 14 oktober 2016

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	73504
	(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	556244
	1 OR 2	74416
Intervention: Topical therapies		
	'emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de	255646
	(topical or antisporient* OR emollient* OR moisturizer*):ti OR ((dermatologic NEXT/1 agent*) OR keratolytic OR salicylic acid* OR urea):ab,ti	130433
	4 OR 5	338567
Intervention: Topical therapies		
	'coal tar'/exp OR 'dithranol'/exp OR 'tazarotene'/exp OR 'vitamin d derivative'/exp OR 'calcipotriol'/exp OR 'calcitriol'/exp OR 'tacalcitol'/exp OR 'budesonide'/exp OR 'pimecrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'clobetasol'/exp OR 'betamethasone'/exp OR 'beclomethasone'/exp OR 'dithranol plus salicylic acid'/exp OR 'bergapten'/exp OR 'psoradexan'/exp OR 'psorin'/exp OR 'hydrocortisone butyrate'/exp OR 'hydrocortisone plus urea'/exp OR 'alclometasone dipropionate'/exp OR 'betamethasone valerate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'clobetasone butyrate'/exp OR 'desoximetasone'/exp OR 'diflucortolone'/exp OR 'fluocinonide'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'fluocinolone'/exp OR 'halcinonide'/exp OR 'mometasone furoate'/exp OR 'fluocortolone'/exp OR 'fluocinolone acetoneid'/exp OR 'fludroxycortide'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone acetoneid'/exp	888988
	('coal tar' OR 'carbo dome' OR alphosyl OR clinitar OR exorex OR cocois OR 't gel' OR capasal OR ceanel OR ionil OR meted OR pentrax OR gelcosal OR gelsotar OR pragmatar OR psoriderm OR psorigel OR balneum OR polytar OR tar cortin OR dithranol OR dithrocream OR anthralin OR micanol OR psorin OR 'vitamin d analogue' OR 'vitamin d derivative' OR betesil OR clarelux OR etrivex OR xamiol or pinetarsol OR sebco OR emollient* OR calcipotriol OR calcipotriene OR dovonex OR dovobet OR daivobet or daivonex OR tacalcitol OR curatoderm OR tazarotene OR zorac OR silkis OR paricalcitol OR maxacalcitol OR budesonide OR tacrolimus OR protopic OR pimecrolimus OR elidel OR (topical NEXT/1 retinoid*) OR (topical NEXT/1 macrolactam*) OR (topical NEXT/1 immunosuppressant*) OR corticosteroid* OR corticoid* OR (cortico NEXT/1 steroid*) OR hydrocortison* OR cobadex OR dioderm OR efcortelan OR hydrocortisyl OR mildison OR alphaderm OR calmurid OR locoid or modrasone or (beclomethasone NEXT/1 dipropionate) OR 'alclometasone dipropionate' OR propaderm OR betamethasone OR 'betamethasone esters' OR betacap OR betnovate OR diprosone OR diprosalic OR bettamousse OR 'clobetasol propionate' OR dermovate OR clobetasol OR 'clobetasone butyrate' OR eumovate OR trimovate OR desoxymethasone OR desoxymetasone OR desoximethasone OR desoximetasone OR stiedex OR 'diflucortolone valerate' OR nerisone OR 'fluocinolone acetoneid' OR synalar OR fluocinonide or metosyn OR ultralanum or flurandrenolone or fludroxycortid* or haelan or 'fluticasone propionate' or cutivate or halcinonide or halciderm OR	183173

	'mometasone furoate' or elocon or adacortyl or aureocort or nystadermal OR tri-adcortyl OR 'tri adcortyl':ab,ti	
	7 OR 8	913908
Intervention: Phototherapy		
	'phototherapy'/exp OR 'PUVA'/exp OR 'psoralen'/exp OR 'ultraviolet radiation'/exp OR 'excimer laser'/exp OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreen'/exp	219753
	((radiation NEXT/1 therap*) OR phototherap* OR heliotherap* OR (light NEXT/1 therap*) OR photochemotherap* OR ultraviolet* OR (ultra NEXT/1 violet*) OR actinotherapies OR UV OR UVB OR UVA OR PUVA*OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*) OR (narrowband NEXT/1 imag*) OR psoralen* OR laser OR lasers OR heliotherap* OR tanning OR sunbath* OR (sun NEXT/1 bath*) OR sunbed* OR (sun NEXT/1 bed*) OR (sun NEXT/1 screen*)):ab,ti	218198
	10 OR 11	407162
Intervention: Traditional systemic therapy		
	'methotrexate'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'etretin'/exp	208597
	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or 'antipsoriasis agent' or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin):ab,ti	112449
	13 OR 14	246782
Intervention: Biological systemic therapy		
	'biological therapy'/exp AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'clinical trial'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug dose'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'pharmacology'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk) OR 'biological product'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_cb,dd_do,dd_dt OR (biological NEXT/1 therap*) OR biotherap* OR biologics):ti	719850
Intervention: Biological systemic therapy		
	'fumaric acid derivative'/exp OR 'phosphodiesterase iv inhibitor'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'etanercept'/	902315
	((FAE OR DMF OR MMF OR 'interleukin-12' OR 'interleukin-17' OR 'interleukin-23' OR 'il-12' OR '-17' OR 'il-23' OR 'tumor necrosis factor-alpha' OR tnfalpa OR 'tnf-alpha') NEAR/15 (psori* OR pustulo*)):ti OR (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* OR 'phosphodiesterase type 4 inhibitors' or 'PDE 4 inhibitors' OR apremilast OR secukinumab OR 'monoclonal antibodies' or infliximab OR 'MAb cA2' OR 'monoclonal antibody cA2' OR remicade OR 'non-steroidal anti-Inflammatory agents' or etanercept or enbrel* or 'CNTO-1275' OR 'CNTO 1275' or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or 'D2E7 antibody' or humira or secukinumab or cosentyx or 'AIN 457' or 'AIN-457'):ab,ti	145325
	16 OR 17 OR 18	998176
Combined sets		
	3 AND 6	7079
	3 AND 9	16417
	3 AND 12	9830
	3 AND 15	13614
	3 AND 16	5052
	3 AND 19	18112
Study types:		
	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) ¹	15341684

¹ Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

Limits:		
	[[article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	((('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
Studier		
	(20 AND 26 AND 27) NOT 28	802
	(21 AND 26 AND 27) NOT 28	1510
	(22 AND 26 AND 27) NOT 28	761
	(23 AND 26 AND 27) NOT 28	1174
	(24 AND 26 AND 27) NOT 28	831
	(25 AND 26 AND 27) NOT 28	3778
Additional search 14 October 2016		
	('emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de OR topical:ti OR anti-sporiat*:ti OR emollient*:ti OR moisturizer*:ti OR (dermatologic NEXT/1 agent*):ab,ti OR keratolytic:ab,ti OR (salicylic NEXT/2 acid*):ab,ti OR urea:ab,ti OR 'clobetasol'/exp OR daivobet:ab,ti OR daivonex:ab,ti OR paricalcitol:ab,ti OR corticoid*:ab,ti OR clobetasol:ab,ti OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreen'/exp OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*):ab,ti OR (narrowband NEXT/1 imag*):ab,ti OR 'interleukin-12':ti OR 'interleukin-17':ti OR 'interleukin-23':ti OR 'il-12':ti OR 'il 17':ti OR 'il-23':ti OR 'tumor necrosis factor-alpha':ti OR tnfalpha:ti OR 'tnf-alpha':ti OR secukinumab:ti) AND ('psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp OR psoria*:ti OR (pustulo* NEAR/3 palm*):ti OR zumbusch:ti) AND ('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	722

Medline

Title: Psoriasis 17 oktober 2016

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	32647
	(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	39071
	1 OR 2	44135
Intervention: Topical therapies		
	exp Dermatologic Agents/or antipruritics/ or astringents/ or emollients/ or keratolytic agents/ or exp Hydroxy Acids/ or Urea/or Salicylic Acid/	239937
	(topical or antispioriat* or emollient* or moisturizer*).ti,kw or (dermatologic agent* or keratolytic or salicylic acid* or urea).ti,ab,kw.	37916
	4 OR 5	268890
Intervention: Topical therapies		
	exp Steroids/	792803
	steroid*.ti,kw.	71472
	7 OR 8	815300
Intervention: Topical therapies		
	coal tar/ or anthralin/ or budesonide/or calcitriol/ or tacrolimus/ or pimecrolimus/ or exp adrenal cortex hormones/ or exp hydrocortisone/ or fludrocortisone/ or beclomethasone/ or betamethasone/ or betamethasone valerate/ or desoximeta-	396736

	sones/ or diflucortolone/ or exp fluocinolone acetonide/ or fluocinonide/ or fluocortolone/ or diflucortolone/ or flurandrenolone/ or halcinonide/ or triamcinolone/ or triamcinolone acetonide/ or clobetasol/or Vitamin D/	
	(coal tar or carbo dome or alphosyl or clinitar or exorex or psorigel or balneum or polytar or tarcortin or cocois or (t adj gel) or clinitar or ionil or meted or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or budesonide or vitamin d or (vitamin adj2 analog*) or (vitamin adj2 derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or daivobet or daivonex or mometasone or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or paricalcitol or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or topical retinoid* or topical macrolactam* or topical immunosuppressant* or adrenal cortex hormones or corticoid* or corticosteroid* or cortico steroid* or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortril or fludrocortisone or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or locoid or alclometasone dipropionate or modrasone or beclometasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or clobetasol* or clobetasone butyrate or dermovate or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or fluticasone propionate or cutivate or halcinonide or halciderm or mometasone furoate or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triad-cortyl or tri-adcortyl or cignolin or liquor carbonis detergens).ti,ab,kw.	179657
	9 OR 10 OR 11	491757
Intervention: Phototherapy		
	exp phototherapy/ or color therapy/ or heliotherapy/ or intense pulsed light therapy/ or Laser Therapy/ or exp low-level light therapy/ or photochemotherapy/ or hematoporphyrin photoradiation/ or ultraviolet therapy/ or exp puva therapy/ or photopheresis/ or Lasers, Excimer/ or optical imaging/ or exp narrow band imaging/ or tomography, optical/ or transillumination/ or photosensitizing agents/ or sun-screening agents/	52356
	radiation therap*.ti,kw or (phototherap* or heliotherap* or light therap* or photochemotherap* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheres* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	446266
	13 OR 14	416662
Intervention: Conventional systemic therapy		
	methotrexate/ or exp cyclosporine/ or acitretin/	62257
	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin).ti,ab,kw.	83678
	16 OR 17	100299
Intervention: Biological systemic therapy		
	exp Biological Therapy/ or exp Biological Products/	789647
	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw	3569
	19 OR 20	791629
Intervention: Biological systemic therapy		
	exp Biological Therapy/ae, mt or exp Biological Products/pd, tu, th or Tumor Necrosis Factor-alpha/ or fumarates/ or dimethyl fumarate/ or phosphodiesterase inhibitors/ or phosphodiesterase 4 inhibitors/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/ or Ustekinumab/ or Adalimumab/ or infliximab/ or Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or Etanercept/ or exp interleukin-12/ or interleukin-17/ or exp interleukin-23/	632686
	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw or (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or phosphodiesterase type 4 inhibitors or PDE 4 inhibitor* or apremilast or secukinumab or monoclonal antibodies or infliximab or MAb cA2 or monoclonal antibody cA2 or remicade or non-steroidal anti-Inflammatory agent* or etanercept or enbrel* or CNTO-1275 OR CNTO 1275 or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or	293603

	D2E7 antibody or humira or secukinumab or cosentyx or AIN 457 or AIN-457 or interleukin-12 or interleukin-17 or interleukin-23 or il-12 or il-17 or il-23 or tumor necrosis factor-alpha or tnfalpa or tnfa-alpha).ti,ab,kw.	
	22 OR 23	760267
Combined sets		
	3 AND 6	9157
	3 AND 9	3294
	3 AND 12	5472
	3 AND 15	4346
	3 AND 18	4285
	3 AND 21	1852
	3 AND 24	8455
Study types: randomised controlled trials		
	exp clinical trial/ or controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp Controlled Clinical Trials as Topic or randomi#ed.ti,ab,kw. or placebo.ab,kw. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial*.ti,ab,kw. or groups.ab	4243866
Limits:		
	danish or english or norwegian or swedish	
	(Animals/ not (Humans/ and Animals/) or (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or canine or canines or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,kw.)	
	(25 AND 32 AND 33) NOT 34	1700
	(26 AND 32 AND 33) NOT 34	784
	(27 AND 32 AND 33) NOT 34	3137
	(28 AND 32 AND 33) NOT 34	2190
	(29 AND 32 AND 33) NOT 34	3017
	(30 AND 32 AND 33) NOT 34	950
	(31 AND 32 AND 33) NOT 34	4854

Referenser

1. Kreuter, A, Sommer, A, Hyun, J, Brautigam, M, Brockmeyer, NH, Altmeyer, P, et al. 1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized controlled study. Arch Dermatol. 2006; 142(9):1138-43.

Rad: 43

Tillstånd: Psoriasis invers

Åtgärd: Takrolimus eller pimekrolimus

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda takrolimus eller pimekrolimus III till personer med invers psoriasis.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har likvärdig effekt på sjukdomsaktivitet som steroider grupp II–III.

Kommentar: Fri förskrivningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Invers psoriasis sitter i hudveck som ljumskar, armhålor, under bröstet, i navel och underliv. Den är ofta väl avgränsad, röd och blank och fjällar inte. Invers psoriasis kan medföra stor psykosocial påverkan.

På 1950-talet introducerades lokala steroider. I ansikte och kroppsveck kan grupp I–II användas. Takrolimus är ett behandlingsalternativ till lokala steroider.

Pimekrolimus är en substans som liknar takrolimus, men som penetrerar huden i lägre utsträckning än takrolimus.

Frågeställningen berör huruvida behandling med takrolimus eller pimekrolimus har effekt på psoriasis invers.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid psoriasis invers ger takrolimus eller pimekrolimus

- bättre effekt på psoriasis mätt som förändring på modified psoriasis area severity index (M-PASI) ≥ 90 procents förbättring på physician global assessment (PGA) eller utläkt (clear/almost clear) på investigator's global

assessment (IGA) efter 1–10 veckor jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av topikal (utvärtes) behandling med pimekrolimus jämfört med steroider grupp III vid invers psoriasis.

Resultaten visar att topikal behandling med takrolimus eller pimekrolimus har effekt på invers psoriasis och är bättre än ingen behandling. Vid tolkning av resultaten behöver man ta hänsyn till att effekten har mätts med en modifierad version av PASI-skalan (M-PASI). Den skalan är inte validerad på samma sätt som PASI, vilket påverkar de slutsatser man kan dra om resultatens kliniska betydelse. Detsamma gäller IGA och PGA.

Resultaten för en jämförelse mellan pimekrolimus och betametason (steroider grupp III) är inte tillräckligt tillförlitliga för att man ska kunna uttala sig om vilken behandling som har bäst effekt på invers psoriasis.

De studier som resultaten är hämtade från är gjorda i USA och Tyskland. Sjukvårdssystemen och tillgången till vård kan variera mellan länderna, men ingenting talar för att resultaten skulle skilja sig från effekten av samma behandling i svensk klinisk praxis.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Patienter som behandlas med pimekrolimus eller takrolimus rapporterar ofta, och främst vid inledningen av behandlingen, klåda eller en stickande eller brännande känsla i behandlingsområdet. Det kan påverka patientens följsamhet och vilja att fortsätta med behandlingen. En möjlig risk för utveckling av lymfom eller hudmaligniteter gör att topikal behandling med takrolimus bör undvikas hos personer som har förvärvat immunbrist eller behandlas med immunhämmande läkemedel. Patienter som behandlas med takrolimus behöver upplysas om att vara försiktiga med exponering för solljus. Det finns misstankar om att behandling med takrolimus är associerat med en ökad risk för cancer.

De nedan beskrivna biverkningarna är begränsade till de som rapporterats under behandlingsperioden. I den studie [2] som jämförde takrolimus med vehikel (placebo) rapporterade 4,5 procent i takrolimusgruppen ökad känslighet i behandlingsområdet jämfört med ingen i kontrollgruppen. I takrolimusgruppen rapporterade 7,1 procent av deltagarna klåda jämfört med 1,8 procent i kontrollgruppen, och 8,0 procent respektive 7,3 procent rapporterade en brännande eller stickande känsla. I de studier som undersökte pimekrolimus rapporterade 5 av 20 deltagare klåda under de första två behandlingsveckorna i en studie [3] och 1 av 28 parestesi (onormala känselörnimmelser) i den andra [1]. Ingen allvarlig behandlingsrelaterad händelse rapporterades i någon av studierna.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen av pimekrolimus jämfört med betametason (steroider grupp III) ingår en randomiserad kontrollerad studie (RCT), och slutsatserna baseras på 40 individer [3]. För inklusion krävdes att patienterna var minst 18 år gamla och hade haft invers psoriasis i mer än 6 månader. Andelen kvinnor varierade mellan 40 och 50 procent [3]. Interventionsgruppen behandlades

med pimekrolimus (1 procent) i krämbas, som applicerades en gång per dag [3]. Kontrollgruppen behandlades med beametasone 0,1 procent i krämbas en gång per dag.

I granskningen av pimekrolimus jämfört med placebo ingår 2 RCT [1, 3]. Slutsatserna för topikal behandling med pimekrolimus jämfört med vehikel (placebo) baseras på resultat från 2 studier med 40 [3] respektive 57 [1] individer. För inklusion krävdes att patienterna var minst 18 år gamla och hade haft invers psoriasis i mer än 6 månader. Andelen kvinnor varierade mellan 40 och 54 procent [1, 3]. Endast den ena studien rapporterade patienternas etnicitet, och där varierade andelen kaukasier mellan 82 och 86 procent beroende på jämförelsegrupp [1]. Interventionsgrupperna behandlades med pimekrolimus (1 procent) i krämbas. I den ena studien applicerades pimekrolimus en gång per dag [3] och i den andra två gånger per dag [1]. Kontrollgrupperna behandlades med vehikel (placebo), en gång per dag respektive två gånger per dag enligt samma administrationsprocedur som respektive interventionsgrupp.

I granskningen av takrolimus jämfört med placebo ingår en RCT [2]. Slutsatserna baseras på 167 individer. Både barn (≥ 2 år) och vuxna med facial eller intertriginös psoriasis sedan mer än 6 månader tillbaka inkluderades. Andelen kvinnor i interventions- och kontrollgrupperna var 38 respektive 49 procent. Vidare var 86 respektive 84 procent kaukasier. Interventionsgruppen behandlades med takrolimus 0,1 procent i salvbaserad två gånger per dag och kontrollgruppen med vehikel (placebo) enligt samma procedur.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Jämfört med frågeställningen saknas information om effekter av topikal behandling med takrolimus jämfört med steroider grupp III (de medtagna studierna för jämförelser med steroider undersöker pimekrolimus, inte takrolimus). Jämförelser med steroider grupp II samt effekter på livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i oktober 2016.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av psoriasis.	15 403
Abstrakts som bedömdes relevanta för <i>hela</i> behandlingsområdet av psoriasis utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	1 649
Kontrollerade och randomiserade studier som ingår i underlaget.	3

Tabellering av inkluderade studier

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
Gribetz et al 2004 [1] Multicenter study, 7 locations in the USA RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> Patients ≥18 year, with stable inverse psoriasis for ≥6 months, Investigator's Global Assessment (IGA) score ≥3 (moderate) and an erythema score of target area of ≥2 (moderate) Baseline variables <i>Female/Male, (%)</i>	Intervention Pimecrolimus cream 1%, applied twice daily n=28 Drop-out rate 2/28 (7.1%)	Comparison Vehicle (placebo) n=29 Drop-out rate 4/29 (13.8%)	Analysis Model <i>mITT</i> : all who received ≥1 dose of study medication, and participated in ≥1 post-baseline efficacy assessment. <i>Safety population</i> : all who received ≥1 dose of study medication <i>Missing data</i> LOCF Results	Adverse events No serious AE reported No patient discontinued due to AE <i>Reported AE</i> I: 1 application site paresthesia. C: 1 moderate tenderness in target area	Risk of bias Acceptable Comment Sponsored by the Novartis pharmaceuticals corporation

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	I: 54%/56% C: 48%/52% Bodyweight No information Ethnicity (Caucasian) I: 82.1% C: 86.2% Study period No information Follow-up 8 weeks placebo controlled trial			Week 8 Patients with IGA score of ≤ 1, n (%) I: 20 (71.4%) C: 6 (20.7%) I vs C: $p < 0.0001$		
Lebwohl et al 2004 [2] Multicentre study at 14 sites in the US RCT	Population <i>Inclusion criteria</i> Patients ≥ 2 years with facial or intertriginous psoriasis. Stable psoriasis for ≥ 6 months, target lesion of at least moderate erythema and a total score of at least 4 out of 12 for erythema, induration, desquamation,	Intervention 0.1% tacrolimus ointment, topical treatment, twice daily on active disease areas in face or intertriginous areas n=112 Drop-out rate 14/112 (12.5%)	Comparison Vehicle (placebo) n=55 Drop-out rate 16/55 (29.1%)	Analysis model mITT: all who received ≥ 1 dose of study medication, and participated in ≥ 1 post-baseline efficacy assessment. Results Week 1 PGA improvement ($\geq 90\%$) I: 24.8%	Adverse events <i>Withdrawal due to AEs</i> AE, treated area I: 0/112 (0%) C: 0/55 (0%) AE, non-treated area I: 0 (0%) C: 0 (0%) <i>AEs occurring in $>2\%$ of study popu-</i>	Risk of bias Acceptable Comment Funded by Fujisawa Healthcare Inc., and the EMMES Corporation

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
	and overall severity Baseline variables: Female/Male, (%)I: 38%/62% C: 49%/51% Bodyweight No information Ethnicity (Caucasian) I: 85.7% C: 83.6% Study period June 2002 – December 2002 Follow-up 8 weeks placebo controlled phase			C: 6% I vs C: p=0.004 Week 8 PGA improvement (≥90%) I: 66.7% C: 36.8% I vs C: p=0.002	lotion Burning or stinging I: 9/112 (8.0%) C: 4/55 (7.3%) I vs C: p=1.00 Hyperesthesia I: 5/112 (4.5%) C: 0/55 (0.0%) I vs C: p=0.17 Itching I: 8/112 (7.1%) C: 1/55 (1.8%) I vs C: p=0.27	
Kreuter et al 2006 [3] Single center study (Germany)	Population Inclusion criteria Patients ≥18 years of age, with continuous inverse psoriasis (≥6 months), otherwise healthy	Intervention Pimecrolimus 1% once daily n=20	Comparison C1: Betame- thasone 0.1% in cream base applied once daily C2: Vehicle (pla-	Analysis model ITT Results Primary endpoint M-PASI 0 to 4 weeks, mean score (% re- duction)	Adverse Events No serious adverse events reported I: 5/20 experi- enced itching after topical appli- cation (transient	Risk of bias Acceptable Comment Funded by grant from Novartis Phar- ma GmbH

First Author Year Reference Country Study design	Population Setting Study period Follow-up	Intervention	Comparison	Analysis model Results	Adverse events	Risk of bias Comment
RCT	Baseline variables Female/Male, (%) I: 40.0%/60.0% C1: 50.0%/50.0% C2: 40.0%/60.0% Bodyweight No information Ethnicity No information Study period Recruitment July 2004 – January 2005 Follow-up 4-week placebo controlled phase followed by a 6 weeks observation phase	Drop-out rate, n (%) 0/20 (0%)	cebo) in cream base applied once daily C1: n=20 C2: n=20 Drop-out rate C1: 3/20 (15.0%) C2: 1/20 (5.0%)	I: 19.2 to 11.5 (39.7%), p=0.001. C1: 22.1 to 2.9 (86.4%), p<0.001 C2: 18.2 to 13.8 (21.1%), p=0.008 I vs C1: p<0.01 I vs C2: ns Primary endpoint M-PASI 5 to 6 to 10 weeks, mean score (% reduction) I: 11.45 to 12.53 to 12.75. C1: 2.94 to 6.79 to 9.65 C2: 13.84 to 16.42 to 14.63 I vs C1 (6w): p<0.05 No significant differ- ence between I, C1 & C2 at 10 weeks	during first 2 weeks) C1: no AEs report- ed C2: 1 case of her- pes genitalis	

AE – adverse events; IGA – investigator's global assessment; LOCF – last observation carried forward; mITT – modified intention-to-treat; M-PASI – modified psoriasis area and severity index; PGA – physician's global assessment; RCT – randomised controlled trial

Övergripande summering av effekt

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka för topikal behandling med pimekrolimus jämfört med topikal steroid grupp III

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: Förändring på M-PASI efter 4–10 veckor	40 (1 RCT-studie, #3)	Topikal behandling med pimekrolimus har sämre effekt på invers psoriasis än topikal behandling med steroid grupp III	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare

Övergripande summering av effekt och evidensstyrka för topikal behandling med pimekrolimus eller takrolimus jämfört med vehikel (placebo)

Effekt	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: Förändring på M-PASI, ≥90 % förbättring på PGA eller clear på PGA) efter 1–10 veckor	264 (3 RCT-studier, #1, 2 och 3)	Topikal behandling med pimekrolimus eller takrolimus har bättre effekt på invers psoriasis än behandling med placebo	Måttligt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Precision (-1)	5 separata effektmått från 3 olika mindre studier visar alla entydigt att topikal behandling med pimekrolimus eller takrolimus har bättre effekt på psoriasis än placebo

Summering av enskilda resultat

Summering av effekt och evidensstyrka, pimekrolimus jämfört med topikal steroid grupp III

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt i kontroll- gruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 4 veckor	n=40 (1 RCT-studie, #3)	86,4 % minskning på M-PASI (från 22,1 till 2,9 på M-PASI) i steroidgruppen	46,7 procentenheter färre i pimekrolimusgruppen (från 19,2 till 11,5)		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 5 veckor (1 vecka efter avslutad behandling)	n=40 (1 RCT-studie, #3)	86,7 % minskning på M-PASI (från 22,1 till 2,94 på M-PASI) i steroidgruppen	46,3 procentenheter färre i pimekrolimusgruppen (från 19,2 till 11,45)		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 6 veckor (2 veckor efter avslutad behandling)	n=40 (1 RCT-studie, #3)	69,3 % minskning på M-PASI (från 22,1 till 6,79 på M-PASI) i steroidgruppen	34,6 procentenheter färre i pimekrolimusgruppen (från 19,2 till 12,53)		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 10 veckor (4 veckor efter avslutad behandling)	n=40 (1 RCT-studie, #3)	56,3 % minskning på M-PASI (från 22,1 till 9,65 på M-PASI) i steroidgruppen	22,7 procentenheter färre i pimekrolimusgruppen (från 19,2 till 12,75)		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare

Summering av effekt och evidensstyrka, takrolimus jämfört med vehikel (placebo)

Effektmått	Antal deltagare (antal studier, referenser #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: andel som uppnått ≥ 90 % förbättring på PGA efter 8 veckor	n=167 (1 RCT-studie, #2)	36,8 % i placebo-gruppen uppnådde ≥ 90 % förbättring	29,9 procentenheter fler i takrolimus-gruppen uppnådde ≥ 90 % förbättring	RR 1,8 (95 % KI, 1,3 till 2,6)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister
Psoriasis: andel som uppnått ≥ 90 % förbättring på PGA efter 1 vecka	n=167 (1 RCT-studie, #2)	6 % i placebo-gruppen uppnådde ≥ 90 % förbättring	18,8 procentenheter fler i takrolimus-gruppen uppnådde ≥ 90 % förbättring	RR 4,1 (95 % KI, 1,4 till 12,4)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	En studie med kvalitetsbrister

Summering av effekt och evidensstyrka, pimekrolimus jämfört med vehikel (placebo)

Effektmått	Antal deltagare (antal studier samt referens, #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: andel som uppnått "clear" eller "almost clear" på IGA-skalan efter 8 veckor	n=57 (1 RCT-studie, #1)	20,7 % i placebo-gruppen uppnådde clear/almost clear	50,7 procentenheter fler i pimekrolimus-gruppen uppnådde clear/almost clear	RR 3,5 (95 % KI, 1,6 till 7,3)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 4 veckor	n=40 (1 RCT-studie, #3)	21,1 % minskning på M-PASI (från 18,2 till 13,8) i placebo-gruppen	18,6 procentenheter ytterligare minskning i pimekrolimus-gruppen (från 19,2 till 11,5)		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare

Effektmått	Antal deltagare (antal studier samt referens, #)	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 5 veckor (1 vecka efter avslutad behandling)	n=40 (1 RCT-studie, #3)	24,0 % minskning på M-PASI (från 18,2 till 13,84 på M-PASI) i placebogruppern	16,4 procentenhet er ytterligare minskning i pimekrolimus-gruppen (från 19,2 till 11,45)		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 6 veckor (2 veckor efter avslutad behandling)	n=40 (1 RCT-studie, #3)	9,8 % minskning på M-PASI (från 18,2 till 16,42 på M-PASI) i placebogruppern	24,9 procentenhet er ytterligare minskning i pimekrolimus-gruppen (från 19,2 till 12,53)		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare
Psoriasis: minskning på M-PASI-skalan efter 10 veckor (4 veckor efter avslutad behandling)	n=40 (1 RCT-studie, #3)	19,6 % minskning på M-PASI (från 18,2 till 14,63 på M-PASI) i placebogruppern	14,0 procentenhet er ytterligare minskning i pimekrolimus-gruppen (från 19,2 till 12,75)		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	En studie	Endast en studie med få deltagare

Litteratursökning

Cochrane

Title: Psoriasis, litteratursökning 1606, ytterligare sökning 1610

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	[mh psoriasis] or [mh "arthritis, psoriatic"]	2085
2.	(psoria* or (pustulo* next palm*) or zumbusch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4496
3.	1 OR 2	4496
Intervention: Topical therapies		
4.	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or (topical or antisporiat* or emollient* or moisturizer*):kw or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*)):ti,ab,kw	14956
Intervention: Topical therapies		
5.	[mh ^"coal tar"] or [mh anthralin] or [mh budesonide] or [mh calcitriol] or [mh tacrolimus] or [mh pimecrolimus] or [mh "adrenal cortex hormones"] or [mh hydrocortisone] or [mh fludrocortisone] or [mh beclomethasone] or [mh betamethasone] or [mh desoximetasone] or [mh diflucortolone] or [mh "fluocinolone acetone"] or [mh fluocinonide] or [mh fluocortolone] or [mh diflucortolone] or [mh flurandrenolone] or [mh halcinonide] or [mh triamcinolone] or [mh "triamcinolone acetone"]	16607
6.	"coal tar" or "carbo dome" or alphosyl or clinitar or exorex or gelcosal or gelsol or cocois or (t next gel) or capasal or ceanel or clinitar or ionil or meted or pentrax or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or emollient* or budesonide or (vitamin next analog*) or (vitamin next derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or dovonex or dovobet or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or (topical next retinoid*) or (topical next macrolactam*) or (topical next immunosuppressant*) or "adrenal cortex hormones" or corticosteroid* or (cortico next steroid*) or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortfair or cortril or fludrocortisone or cobadex or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or "hydrocortisone butyrate" or locoid or "alclometasone dipropionate" or modrasone or beclomethasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or bettamousse or "clobetasol propionate" or dermovate or "clobetasone butyrate" or eumovate or trimovate or desoxymetasone or desoximetason or stiedex or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or "fluticasone propionate" or cutivate or halcinonide or halciderm or "mometasone furoate" or elocin or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or triadcortyl or "tri-adcortyl":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34587
7.	4 OR 5 OR 6	36597
Intervention: Phototherapy		
8.	[mh phototherapy] or [mh photochemotherapy] or [mh "ultraviolet rays"] or [mh "ultraviolet therapy"] or [mh "puva therapy"] or [mh "laser therapy"] or [mh "laser, excimer"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreenor]	5967
9.	(phototherap* or photochemotherap* or ultraviolet* or (ultra NEXT violet*) or actinotherapies or UV or UVB or UVA or PUVA* or "narrow band imaging" or psoralen* or laser or lasers or heliotherap* or tanning or sunbed* or (sun NEXT bed*) or sunbath* or (sun NEXT bath*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16048
10.	8 OR 9	16122

Intervention: Traditional systemic therapy		
11.	[mh methotrexate] or [mh cyclosporine] or [mh acitretin]	5290
12.	methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11945
13.	11 OR 12	11945
Intervention: Biological systemic therapy		
14.	[mh "biological therapy"] or [mh "biological products"] or [mh "tumor necrosis factor-alpha"] or [mh fumarates] or [mh "dimethyl fumarate"] or [mh "phosphodiesterase 4 inhibitors"] or [mh "antibodies, monoclonal"] or [mh infliximab] or [mh "anti-inflammatory agents, non-steroidal"] or [mh etanercept] or [mh ustekinumab] or [mh adalimumab]	40981
15.	("biological therapy" or "biological therapies" or biotherap* or biologics or fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or "phosphodiesterase type 4 inhibitors" or "PDE 4 inhibitors" or apremilast or "monoclonal antibodies" or infliximab or "MAb cA2" or "monoclonal antibody cA2" or remicade or "non-steroidal anti-inflammatory agents" or etanercept or enbrel* or "CNTO-1275" OR "CNTO 1275" or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or "D2E7 antibody" or humira or secukinumab or cosentyx or "AIN 457" or "AIN-457" or "interleukin-12" or "interleukin-17" or "interleukin-23" or "il-12" or "il-17" or "il-23" or "tumor necrosis factor-alpha" or tnfalpa or "tnf-alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10818
16.	14 OR 15	48700
Combined sets		
17.	3 AND 7 =1424	CDSR/21 DARE/18 Central/1365 CRM/ HTA/5 EED/15
18.		
19.	3 AND 10 = 728	CDSR/21 DARE/18 Central/1365 CRM/ HTA/5 EED/15
20.	3 AND 13 =546	CDSR/21 DARE/18 Central/1365 CRM/ HTA/5 EED/15
21.	3 AND 16 = 1225	CDSR/11 DARE/37 Central/1074 CRM/2 HTA/61

Additional search 17 October 2016

22.	[mh "dermatologic agents"] or [mh antipruritics] or [mh astringents] or [mh emollients] or [mh "keratolytic agents"] or [mh urea] or [mh "salicylic acid"] or [mh clobetasol] or [mh "fluorescence imaging"] or [mh "narrow band imaging"] or [mh "photosensitizing agent"] or [mh sunscreen] or (topical or antipruritic* or emollient* or moisturizer*):ti or ((dermatologic NEXT agent*) or keratolytic or (salicylic NEXT acid*) or daivobet or daivonex or paricalcitol or corticoid* or clobetasol or (narrow next band) or (narrowband next imag*) or 'interleukin-12' or 'interleukin-17' or 'interleukin-23' or 'il-12' or 'il-17' or 'il-23' or 'tumor necrosis factor-alpha' or tnfalpa or 'tnf-alpha' or secukinumab):ti,ab,kw	1506

Embase

Title: Psoriasis, litteratursökning 1606, ytterligare sökning 1610

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
23.	'psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp	73504
24.	(psoria* or (pustulo* NEAR/3 palm*) or zumbusch):ab,ti	556244
25.	1 OR 2	74416
Intervention: Topical therapies		
26.	'emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de	255646
27.	(topical or antipruritic* OR emollient* OR moisturizer*):ti OR ((dermatologic NEXT/1 agent*) OR keratolytic OR salicylic acid* OR urea):ab,ti	130433
28.	4 OR 5	338567
Intervention: Topical therapies		
29.	'coal tar'/exp OR 'dithranol'/exp OR 'tazarotene'/exp OR 'vitamin d derivative'/exp OR 'calcipotriol'/exp OR 'calcitriol'/exp OR 'tacalcitol'/exp OR 'budesonide'/exp OR 'pimecrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'clobetasol'/exp OR 'betamethasone'/exp OR 'beclomethasone'/exp OR 'dithranol plus salicylic acid'/exp OR 'bergapten'/exp OR 'psoradexan'/exp OR 'psorin'/exp OR 'hydrocortisone butyrate'/exp OR 'hydrocortisone plus urea'/exp OR 'alclometasone dipropionate'/exp OR 'betamethasone valerate'/exp OR 'clobetasol propionate'/exp OR 'clobetasone butyrate'/exp OR 'desoximetasone'/exp OR 'diflucortolone'/exp OR 'fluocinonide'/exp OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'fluocinolone'/exp OR 'halcinonide'/exp OR 'mometasone furoate'/exp OR 'fluocortolone'/exp OR 'fluocinolone acetonide'/exp OR 'fludroxycortide'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone acetonide'/exp	888988
30.	('coal tar' OR 'carbo dome' OR alphosyl OR clinitar OR exorex OR cocois OR 't gel' OR capasal OR ceanel OR ionil OR meted OR pentrax OR gelcosal OR gelcotar OR pragmatar OR psoriderm OR psorigel OR balneum OR polytar OR tar cortin OR dithranol OR dithrocream OR anthralin OR micanol OR psorin OR 'vitamin d analogue' OR 'vitamin d derivative' OR betesil OR clarelux OR etrivex OR xamiol or pinetarsol OR sebco OR emollient* OR calcipotriol OR calcipotriene OR dovonex OR dovobet OR daivobet or daivonex OR tacalcitol OR curatoderm OR tazarotene OR zorac OR silkis OR paricalcitol OR maxacalcitol OR budesonide OR tacrolimus OR protopic OR pimecrolimus OR elidel OR (topical NEXT/1 retinoid*) OR (topical NEXT/1 macrolactam*) OR (topical NEXT/1 immunosuppressant*) OR corticosteroid* OR corticoid* OR (cortico NEXT/1 steroid*) OR hydrocortison* OR cobadex OR dioderm OR efcortelan OR hydrocortisyl OR mildison OR alphaderm OR calmurid OR locoid or modrasone or (beclomethasone NEXT/1 dipropionate) OR 'alclometasone dipropionate' OR propaderm OR betamethasone OR 'betamethasone esters' OR betacap OR betnovate OR diprosone OR diprosalic OR bettamousse OR 'clobetasol propionate' OR dermovate OR clobetasol OR 'clobetasone butyrate' OR eumovate OR trimovate OR desoxymethasone OR desoxymetasone OR desoximetasone OR stiedex OR 'diflucortolone valerate' OR nerisone OR 'fluocinolone acetonide' OR synalar OR fluocinonide or metosyn OR ultralanum or flurandrenolone or fludroxycortid* or	183173

	haelan or 'fluticasone propionate' or cutivate or halcinonide or halciderm OR 'mometasone furoate' or elocon or adcortyl or aureocort or nystadermal OR triadcortyl OR 'tri adcortyl'):ab,ti	
31.	7 OR 8	913908
Intervention: Phototherapy		
32.	'phototherapy'/exp OR 'PUVA'/exp OR 'psoralen'/exp OR 'ultraviolet radiation'/exp OR 'excimer laser'/exp OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreen'/exp	219753
33.	((radiation NEXT/1 therap*) OR phototherap* OR heliotherap* OR (light NEXT/1 therap*) OR photochemotherap* OR ultraviolet* OR (ultra NEXT/1 violet*) OR actinotherapies OR UV OR UVB OR UVA OR PUVA*OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*) OR (narrowband NEXT/1 imag*) OR psoralen* OR laser OR lasers OR heliotherap* OR tanning OR sunbath* OR (sun NEXT/1 bath*) OR sunbed* OR (sun NEXT/1 bed*) OR (sun NEXT/1 screen*)):ab,ti	218198
34.	10 OR 11	407162
Intervention: Traditional systemic therapy		
35.	'methotrexate'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'etretin'/exp	208597
36.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or 'antipsoriasis agent' or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin):ab,ti	112449
37.	13 OR 14	246782
Intervention: Biological systemic therapy		
38.	'biological therapy'/exp AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'clinical trial'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug dose'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'pharmacology'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk) OR 'biological product'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_cb,dd_do,dd_dt OR (biological NEXT/1 therap*) OR biotherap* OR biologics):ti	719850
Intervention: Biological systemic therapy		
39.	'fumaric acid derivative'/exp OR 'phosphodiesterase iv inhibitor'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'etanercept'/	902315
40.	((FAE OR DMF OR MMF OR 'interleukin-12' OR 'interleukin-17' OR 'interleukin-23' OR 'il-12' OR '-17' OR 'il-23' OR 'tumor necrosis factor-alpha' OR tnfalpa OR 'tnf-alpha') NEAR/15 (psori* OR pustulo*)):ti OR (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* OR 'phosphodiesterase type 4 inhibitors' or 'PDE 4 inhibitors' OR apremilast OR secukinumab OR 'monoclonal antibodies' or infliximab OR 'MAb cA2' OR 'monoclonal antibody cA2' OR remicade OR 'non-steroidal anti-Inflammatory agents' or etanercept or enbrel* or 'CNTO-1275' OR 'CNTO 1275' or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or 'D2E7 antibody' or humira or secukinumab or cosentyx or 'AIN 457' or 'AIN-457'):ab,ti	145325
41.	16 OR 17 OR 18	998176
Combined sets		
42.	3 AND 6	7079
43.	3 AND 9	16417
44.	3 AND 12	9830
45.	3 AND 15	13614
46.	3 AND 16	5052
47.	3 AND 19	18112
Study types:		
48.	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) ¹	15341684

¹ Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

Limits:		
49.	[[article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
50.	(([animal']/exp OR [nonhuman']/exp) NOT [human']/exp)	
Studier		
51.	(20 AND 26 AND 27) NOT 28	802
52.	(21 AND 26 AND 27) NOT 28	1510
53.	(22 AND 26 AND 27) NOT 28	761
54.	(23 AND 26 AND 27) NOT 28	1174
55.	(24 AND 26 AND 27) NOT 28	831
56.	(25 AND 26 AND 27) NOT 28	3778
Additional search 14 October 2016		
57.	('emollient agent'/exp OR 'antipruritic agent'/exp OR 'astringent agent'/exp OR 'keratolytic agent'/exp OR 'urea'/de OR 'salicylic acid'/de OR topical:ti OR anti-sporiat*:ti OR emollient*:ti OR moisturizer*:ti OR (dermatologic NEXT/1 agent*):ab,ti OR keratolytic:ab,ti OR (salicylic NEXT/2 acid*):ab,ti OR urea:ab,ti OR 'clobetasol'/exp OR daivobet:ab,ti OR daivonex:ab,ti OR paricalcitol:ab,ti OR corticoid*:ab,ti OR clobetasol:ab,ti OR 'fluorescence imaging'/exp OR 'narrow band imaging'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR 'sunscreens'/exp OR (narrow NEXT/1 band NEXT/1 imag*):ab,ti OR (narrowband NEXT/1 imag*):ab,ti OR 'interleukin-12':ti OR 'interleukin-17':ti OR 'interleukin-23':ti OR 'il-12':ti OR 'il-17':ti OR 'il-23':ti OR 'tumor necrosis factor-alpha':ti OR 'tnfalpha':ti OR 'tnf-alpha':ti OR secukinumab:ti) AND ('psoriasis'/exp OR 'psoriatic arthritis'/exp OR psoria*:ti OR (pustulo* NEAR/3 palm*):ti OR zumbusch:ti) AND ('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	722

Medline

Title: Psoriasis, litteratursökning 1610

Search terms		Items found
Population: Psoriasis		
1.	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	32647
2.	(psoria* or (pustulo* adj3 palm*) or zumbusch).ti,ab,kw.	39071
3.	1 OR 2	44135
Intervention: Topical therapies		
4.	exp Dermatologic Agents/or antipruritics/ or astringents/ or emollients/ or keratolytic agents/ or exp Hydroxy Acids/ or Urea/or Salicylic Acid/	239937
5.	(topical or antipruritic* or emollient* or moisturizer*).ti,kw or (dermatologic agent* or keratolytic or salicylic acid* or urea).ti,ab,kw.	37916
6.	4 OR 5	268890
Intervention: Topical therapies		
7.	exp Steroids/	792803
8.	steroid*.ti,kw.	71472
9.	7 OR 8	815300
Intervention: Topical therapies		
10.	coal tar/ or anthralin/ or budesonide/or calcitriol/ or tacrolimus/ or pimecrolimus/ or exp adrenal cortex hormones/ or exp hydrocortisone/ or fludrocortisone/ or beclomethasone/ or betamethasone/ or betamethasone valerate/ or desoximetasone/ or diflucortolone/ or exp fluocinolone acetonide/ or fluocinonide/ or fluocortolone/ or diflucortolone/ or flurandrenolone/ or halcinonide/ or triamcinolone/ or triamcinolone acetonide/ or clobetasol/or Vitamin D/	396736
11.	(coal tar or carbo dome or alphosyl or clinitar or exorex or psorigel or balneum or	179657

	polytar or tarcortin or cocois or (t adj gel) or clinitar or ionil or meted or anthralin or dithranol or dithrocream or micanol or psorin or betesil or clarelux or etrivex or xamiol or pinetarsol or sebco or budesonide or vitamin d or (vitamin adj2 analog*) or (vitamin adj2 derivat*) or calcipotriol or calcipotriene or daivobet or daivonex or mometasone or tacalcitol or curatoderm or tazarotene or zorac or calcitriol or silkis or paricalcitol or maxacalcitol or tacrolimus or protopic or pimecrolimus or elidel or topical retinoid* or topical macrolactam* or topical immunosuppressant* or adrenal cortex hormones or corticoid* or corticosteroid* or cortico steroid* or hydrocortison* or cortisol or epicortisol or cortril or fludrocortisone or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or locoid or alclometasone dipropionate or modrasone or beclometasone or propaderm or betamethasone or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or clobetasol* or clobetasone butyrate or dermovate or eumovate or trimovate or desoxymethasone or desoximetasone or diflucortolone or nerisone or fluocinolone or synalar or fluocinonide or metosyn or fluocortolone or diflucortolone or ultralanum or ultralan or flurandrenolone or flurandrenolide or cordran or fludroxycortid* or haelan or fluticasone propionate or cutivate or halcinonide or halciderm or mometasone furoate or elocon or triamcinolone or adcortyl or aureocort or volon or aristocort or nystadermal or tri-adcortyl or tri-adcortyl or cignolin or liquor carbonis detergens).ti,ab,kw.	
12.	9 OR 10 OR 11	491757
Intervention: Phototherapy		
13.	exp phototherapy/ or color therapy/ or heliotherapy/ or intense pulsed light therapy/ or Laser Therapy/ or exp low-level light therapy/ or photochemotherapy/ or hematoporphyrin photoradiation/ or ultraviolet therapy/ or exp puva therapy/ or photopheresis/ or Lasers, Excimer/ or optical imaging/ or exp narrow band imaging/ or tomography, optical/ or transillumination/ or photosensitizing agents/ or suncreening agents/	52356
14.	radiation therap*.ti,kw or (phototherap* or heliotherap* or light therap* or photochemotherap* or actinotherapies or ultra violet* or ultraviolet* or UV or UVB or UVA or PUVA* or narrow band imag* or narrowband imag* or psoralen* or photopheres* or laser or lasers or tanning or sunbath* or sun bath* or sunbed* or sun bed* or sun screen*).ti,ab,kw.	446266
15.	13 OR 14	416662
Intervention: Conventional systemic therapy		
16.	methotrexate/ or exp cyclosporine/ or acitretin/	62257
17.	(methotrexate or amethopterin or mexate or cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmune or acitretin* or etretin* or soriatane or neotigason or isoetretin).ti,ab,kw.	83678
18.	16 OR 17	100299
Intervention: Biological systemic therapy		
19.	exp Biological Therapy/ or exp Biological Products/	789647
20.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw	3569
21.	19 OR 20	791629
Intervention: Biological systemic therapy		
22.	exp Biological Therapy/ae, mt or exp Biological Products/pd, tu, th or Tumor Necrosis Factor-alpha/ or fumarates/ or dimethyl fumarate/ or phosphodiesterase inhibitors/ or phosphodiesterase 4 inhibitors/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/ or Ustekinumab/ or Adalimumab/ or infliximab/ or Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or Etanercept/ or exp interleukin-12/ or interleukin-17/ or exp interleukin-23/	632686
23.	(biological therap* or biotherap* or biologics).ti,kw or (fumar* or monomethylfumar* or dimethylfumar* or FAE or DMF or MMF or phosphodiesterase type 4 inhibitors or PDE 4 inhibitor* or apremilast or secukinumab or monoclonal antibodies or infliximab or MAb cA2 or monoclonal antibody cA2 or remicade or non-steroidal anti-inflammatory agent* or etanercept or enbrel* or CNTO-1275 OR CNTO 1275 or ustekinumab or stelara or alefacept* or amevive* or adalimumab or D2E7 antibody or humira or secukinumab or cosentyx or AIN 457 or AIN-457 or interleukin-12 or interleukin-17 or interleukin-23 or il-12 or il-17 or il-23 or tumor necrosis factor-alpha or tnfalpa or tn timer).ti,ab,kw.	293603
24.	22 OR 23	760267

Combined sets		
25.	3 AND 6	9157
26.	3 AND 9	3294
27.	3 AND 12	5472
28.	3 AND 15	4346
29.	3 AND 18	4285
30.	3 AND 21	1852
31.	3 AND 24	8455
Study types: randomised controlled trials		
32.	exp clinical trial/ or controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp Controlled Clinical Trials as Topic or randomi#ed.ti,ab,kw. or placebo.ab,kw. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial*.ti,ab,kw. or groups.ab	4243866
Limits:		
33.	danish or english or norwegian or swedish	
34.	(Animals/ not (Humans/ and Animals/) or (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or canine or canines or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,kw.)	
35.	(25 AND 32 AND 33) NOT 34	1700
36.	(26 AND 32 AND 33) NOT 34	784
37.	(27 AND 32 AND 33) NOT 34	3137
38.	(28 AND 32 AND 33) NOT 34	2190
39.	(29 AND 32 AND 33) NOT 34	3017
40.	(30 AND 32 AND 33) NOT 34	950
41.	(31 AND 32 AND 33) NOT 34	4854

Referenser

1. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004;51:731-8.
2. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004;51:723-30.
3. Kreuter A, Sommer A, Hyun J, Brautigam M, Brockmeyer NH, Altmeyer P, et al. 1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized controlled study. *Archives of Dermatology* 2006;142:1138-43.
4. Direktkommunikation till hälso- och sjukvårdspersonal. Viktiga rekommendationer för riktig användning av PROTOPIC (takrolimus) (0,03 % och 0,01 %) salva för att minimera risker. ([https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/DHPC/PROTOPIC-\(tacrolimus\)-DHPC-2012-05-14.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/DHPC/PROTOPIC-(tacrolimus)-DHPC-2012-05-14.pdf))

Bilaga Atrofi

Tillstånd: Psoriasis

Åtgärd: Behandling med topikala steroider
tillsammans med kalcipotriol

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasis är en kronisk hudsjukdom som påverkar 2–4 procent av den västerländska populationen. Psoriasis betraktas i dag som en kronisk systemsjukdom. Den vanligaste psoriasisformen, plaque psoriasis, står för över 80 procent av fallen, och kännetecknas av röda, tydligt avgränsade, fjällande hudförändringar. Andra former av psoriasis inkluderar guttat, invers, pustulös och erytroderm psoriasis. Psoriasisformen kategoriseras baserat på typ av hudförändring och lokalisation. Denna tillståndsbeskrivning avser majoriteten med diagnosen psoriasis.

Salvor med kortikosteroider har länge varit en del av behandlingstrappan i behandling av psoriasis, men är associerade med en viss ökad risk för hudatrofi. Under senare år har behandlingar där kortikosteroider kombineras med kalcipotriol dykt upp som behandlingsalternativ, först i salvberedning och senare som gel- eller skumberedning. Frågeställningen rör hur kombinationsbehandlingen med kalcipotriol och kortikosteroider påverkar uppkomsten av atrofi i jämförelse med enbart kortikosteroider.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av topikala kortikosteroider tillsammans med kalcipotriol på atrofi vid behandling av psoriasis.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 2 studier, varav en är en systematisk översikt [1] och en är en randomiserad kontrollerad studie (RCT) [2]. Den systematiska översikten innehöll enbart en relevant studie. Därför fortsatte granskningen med denna [3]. Övriga studier i den systematiska översikten var antingen annan behandling eller besvarade inte frågeställningen. Slutsatserna baseras på 941 personer med effektmåttet antalet fall av atrofi.

17 studier granskades i fulltext [1, 2, 4-18]. Av dessa var 4 studier översiktsartiklar [6, 8, 10, 18] och saknade utvärderbara data. Ytterligare en studie gick inte att få fram i fulltext, men bedömdes baserat på abstractet vara en översiktsartikel [18]. En studie [15] baserades på cellodling, och en studie [9] bedömde atrofin genom mätningar av dermis och epidermis på biopsier, där det är oklart hur måtten relaterar till kliniskt diagnostiserad atrofi.

3 av de fulltextgranskade studierna [7, 11, 13] gjorde jämförelsen mellan kombinationsbehandlingen och enbart kalcipotriol, vilket inte stämde överens med frågeställningen. Eftersom kortikosteroider är komponenten som associerats med atrofi ansågs inte denna jämförelse meningsfull. Ytterligare 5 studier saknade utvärdering av atrofi [1, 4, 12, 16, 17].

En av de fulltextgranskade studierna [5] exkluderades eftersom den med avseende på atrofi refererade enbart en artikel som redan var inkluderad i sökningen.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Information saknas om hur atrofi har bedömts.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	147
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	17
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	2

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått – Antal fall av atrofi (andel %)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Ortonne 2014, [2]	RCT	324 patienter med psoriasis, varav 159 fick intervention och 165 fick kontrollbehandling.	I: Calcipotriol+betamethason dipropionat (kräm); K: Betamethason valeriat (bandage)	I: 0 (0%) K: 0 (0%)	Hög för effektmått A	Information saknas om vad som skulle räknas som atrofi, det vill säga ingen definition. En av medförfattarna är anställd av bandagets tillverkningsföretag (det vill säga kontrollbehandlingen), en annan medförfattare arbetar på ett universitet som fått anslag av företaget.
Papp 2003, [3]	RCT	617 patienter med psoriasis, varav 304 fick intervention och 313 fick kontrollbehandling.	I: Calcipotriol+betamethason dipropionat; K: Betamethason dipropionat	I: 1 st fall (0.33%) K: 2 st fall (0.64%)	Medelhög för effektmått A	Denna RCT fanns med som enda relevant artikel i en systematisk översikt (Mason et al 2013 [1]) och granskades därför som enskild studie. Övriga studier inkluderade i samma systematiska översikt mötte ej frågeställningen. Studien är ottydlig angående definition av atrofi och hur genomgående atrofi undersöktes. Även risk för intressekonfliktbias då studien

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått – Antal fall av atrofi (andel %)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
						helt finansierats av ett företag som producerar Cal/Be-behandling, och en medförfattare är anställd på företaget.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Effekt/risk	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Antal fall av atrofi	I: 463 K: 478 (totalt 941 deltagare, 2 studier. [2, 3].	I: 0-0,33% K: 0-0,64%			Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiernas tillförlitlighet (-2) Precision (-1)	Framgår inte hur atrofi har bedömts (egenrapport, läkarrapport etc), ej heller om den varit omfattande eller hur påtaglig den bör ha varit för att rapporteras. Båda studierna har risk för intressekonfliktpias. Överförbarheten är sannolikt beroende av val av steroid och koncentration Data rapporterar enbart antalet fall av atrofi utan att specificera bedömningen. Studierna preciserar inte hur atrofi har bedömts, eller hur genomgående detta har bedömts i studiepopulationerna. Antalet fall är få (obefintliga i en studie) både i interventionsgruppen och i kontrollgruppen.

Litteratursökning

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2017-09-08; 2018-10-23
Ämne: Hudatrofi som biverkning av behandling med topikala steroider tillsammans med calcipotriol

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2225
2.	FT/ti, ab, kw	psoria* or "palmoplantar pustul*" or "palmoplaris pustul*" or "pustulosis palmoplantar*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5151
3.		1 OR 2	5151
4.	Mesh	MeSH descriptor: [Steroids] this term only	752
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Steroids, Fluorinated] this term only	18
6.	Mesh	MeSH descriptor: [Betamethasone] this term only	864
7.	FT/ti, ab, kw	corticosteroid* or glucocorticoid* or steroid* or betamethasone or calcipotriol or calcipotriene or corticoid* or daivobet or MC903 or "MC 903" or "25-Dihydroxyvitamin D3" or daivonex or dovonex or "vitamin D analog*" or "vitamin D3 analog*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38714
8.		4 -7 OR	38714
9.	Mesh	MeSH descriptor: [Atrophy] explode all trees	810
10.	FT/ti, ab, kw	atrophy or atroph*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4317
11.		9 OR 10	4412
12.		3 AND 8 AND 11	45 CDSR 1 CENTRAL 44

Uppdatering 2018-10-23

13.		3 AND 8 AND 11 Publication date from 2017/09/08	8 CENTRAL 8

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2017-09-08; 2018-10-23
Ämne: Hudatrofi som biverkning av behandling med topikala steroider tillsammans med calcipotriol

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	"Psoriasis"[Mesh] OR psoria*[tiab] OR palmoplantar pustul*[tiab] OR palmoplaris pustul*[tiab] OR pustular psoria*[tiab] OR pustulosis palmoplantar*[tiab] OR zumbusch[tiab]	46017
2.	Mesh/FT	"Steroids"[Mesh:NoExp] OR "Steroids, Fluorinated"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[Mesh] OR "Vitamin D"[Mesh] OR "Betamethasone"[Mesh] OR "betamethasone dipropionate, calcipotriol drug combination" [Supplementary Concept] OR corticosteroid*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR steroid*[tiab] OR betamethasone[tiab] OR	587085

calcipotriol[tiab] OR calcipotriene[tiab] OR
corticoid*[tiab] OR daivobet[tiab] OR MC903[tiab]
OR MC 903[tiab] OR 25-Dihydroxyvitamin D3[tiab]
OR daivonex[tiab] OR dovonex[tiab] OR vitamin D
analog*[tiab] OR vitamin D3 analog*[tiab]

3.	Mesh/FT	"Atrophy"[Mesh] OR atroph*[tiab]	117338
4.		1 AND 2 AND 3	142
5.		4 AND Filter: Systematic Reviews	5
6.		4 AND Filter: Randomized Controlled Trials	26
7.		4 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	3
Uppdatering 2018-10-23			
8.		1 AND 2 AND 3 Publication date from 2017/09/08.	3
9.		8 AND Filter: Systematic Reviews	0
10.		8 AND Filter: Randomized Controlled Trials	0
11.		8 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	0

Referenser

1. Mason, AR, Mason, J, Cork, M, Dooley, G, Hancock, H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. The Cochrane database of systematic reviews. 2013; (3):Cd005028.
2. Ortonne, J, Esposito, M, Chimenti, S, Kapińska-Mrowiecka, M, Grodzińska, A, Naldi, L, et al. Betamethasone valerate dressing is non-inferior to calcipotriol-betamethasone dipropionate ointment in the treatment of patients with mild-to-moderate chronic plaque psoriasis: results of a randomized assessor-blinded multicentre trial. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV; 2014. s. 1226-34.
3. Papp, KA, Guenther, L, Boyden, B, Larsen, FG, Harvima, RJ, Guilhou, JJ, et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2003; 48(1):48-54.
4. Bruner, CR, Feldman, SR, Ventrapragada, M, Fleischer, AB, Jr. A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. Dermatology online journal. 2003; 9(1):2.
5. Castela, E, Archier, E, Devaux, S, Gallini, A, Aractingi, S, Cribier, B, et al. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of risk of adrenal axis suppression and skin atrophy. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2012; 26 Suppl 3:47-51.
6. Del Rosso, J, Friedlander, SF. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005; 53(1 Suppl 1):S50-8.
7. Duweb, G, Alhaddar, J, Elsherif, B, Eljehawi, N, Makhoul, H. Calcipotriol-betamethasone ointment versus calcipotriol ointment in the treatment of psoriasis vulgaris. Drugs under experimental and clinical research. 2005; 31(5-6):175-9.

8. Guenther, LC. Treatments for scalp psoriasis with emphasis on calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel (Xamiol). *Skin therapy letter*. 2009; 14(4):1-4.
9. Hashim, PW, Nia, JK, Terrano, D, Goldenberg, G, Kircik, LH. A Comparative Study to Evaluate Epidermal Barrier Integrity of Psoriasis Patients Treated With Calcipotriene/Betamethasone Topical Suspension Versus Betamethasone Dipropionate 0.05% Lotion. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2017; 16(8):747-52.
10. Kircik, LH, Zografos, P. The Power of Combination Topical Therapy for Psoriasis. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2015; 14(10):1113-6.
11. Kragballe, K, Austad, J, Barnes, L, Bibby, A, de la Brassinne, M, Cambazard, F, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *The British journal of dermatology*. 2006; 154(6):1155-60.
12. Kragballe, K, van de Kerkhof, P. Pooled safety analysis of calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel for the treatment of psoriasis on the body and scalp. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014; 28 Suppl 2:10-21.
13. Luger, T, Cambazard, F, Larsen, F, Bourcier, M, Gupta, G, Clonier, F, et al. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*; 2008. s. 321-8.
14. Mason, AR, Mason, JM, Cork, MJ, Hancock, H, Dooley, G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp: a systematic review. *The British journal of dermatology*. 2013; 169(3):519-27.
15. Norsgaard, H, Kurdykowski, S, Descargues, P, Gonzalez, T, Marstrand, T, Dunstl, G, et al. Calcipotriol counteracts betamethasone-induced decrease in extracellular matrix components related to skin atrophy. *Archives for dermatological research = Archiv fur dermatologische Forschung*. 2014; 306(8):719-29.
16. Ruzicka, T, Lorenz, B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and betamethasone valerate after 2 weeks' treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: a multicentre, double-blind, randomized study. *The British journal of dermatology*. 1998; 138(2):254-8.
17. Samarasekera, EJ, Sawyer, L, Wonderling, D, Tucker, R, Smith, CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *The British journal of dermatology*. 2013; 168(5):954-67.
18. Segaert, S, Ropke, M. The biological rationale for use of vitamin d analogs in combination with corticosteroids for the topical treatment of plaque psoriasis. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2013; 12(8):e129-37.