

Medicinrådets anbefaling
vedr. spesolimab til
behandling af exacerbation
ved generaliseret
pustuløs psoriasis

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 13. december 2023

Ikrafttrædelsesdato 13. december 2023

Dokumentnummer 183451

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Spesolimab (Spevigo)

Indikation Monoterapi ved exacerbation (flare) hos patienter med generaliseret pustuløs psoriasis (GPP)

Lægemiddelfirma Boehringer Ingelheim Danmark A/S

ATC-kode L04AC22

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 7. dec. 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 22. juni 2023

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 19. september 2023

Supplerende information fra ansøger modtaget 29. september 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 3. november 2023

Rådets anbefaling 13. december 2023

Sagsbehandlingstid 174 dage (24 uger og 6 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler ikke spesolimab til exacerbation (forværring) ved generaliseret pustuløs psoriasis (GPP). GPP er en inflammatorisk hudsygdom, typisk med intermitterende (periodisk) forløb, hvor almentilstanden under exacerbationer kan være påvirket i en grad, så patienten må indlægges.

Dokumentationen for effekt og bivirkninger ved spesolimab sammenlignet med nuværende behandlinger (fx acitretin) er begrænset af kort opfølgningstid i spesolimabstudiet og forskelle i studiedesign. Medicinerådet vurderer, at der ikke er grundlag for at vurdere, hvilket behandlingsalternativ der er bedst.

Sammenlignet med ingen medicinsk behandling er spesolimab mere effektivt til at reducere hudsymptomer. Der er dog ikke dokumentation for, at spesolimab sammenlignet med ingen medicinsk behandling forbedrer patientens livskvalitet, smerter, udbredelsen af hudsymptomer eller forkorter indlæggelsestiden. EMA har givet betinget markedsføringstilladelse og har stillet krav om yderligere data for effekt.

Behandling med spesolimab kan være forbundet med alvorlige bivirkninger. EMA har krævet øget monitorering for alvorlige bivirkninger ved spesolimab (infektioner, overfølsomhedsreaktioner, malignitet og perifer neuropati). De nuværende behandlingsmuligheder indebærer også en række bivirkninger, som kan være alvorlige.

Omkostningerne ved behandling med spesolimab er højere end nuværende behandling. Medicinerådet vurderer derfor samlet set, at omkostningerne ved spesolimab ikke er rimelige i forhold til den store usikkerhed om effekt og sikkerhed.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet spesolimab til behandling af patienter med exacerbation af generaliseret pustuløs psoriasis.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Boehringer Ingelheim Danmark A/S.

Generaliseret pustuløs psoriasis (GPP)

GPP er en inflammatorisk hudsygdom karakteriseret ved sterile (ikke-inficerede) pustler, som typisk giver kløe og smerte og kan være udbredt på store områder af kroppen. Det karakteristiske mønster for GPP er gentagen exacerbation og spontan remission af symptomerne, som kan være delvise eller komplette. For nogle patienter er hudlæsionerne dog kroniske [1].

Patientens almentilstand kan blive påvirket med alment ubehag, feber samt muskel- og ledsmerter, hvor indlæggelse kan blive nødvendig. GPP kan i sjældne tilfælde føre til livstruende komplikationer såsom hjertesvigt, nyresvigt og sepsis (blodforgiftning) [1]. Sygdomsbilledet og frekvensen af exacerbation varierer. Nogle patienter kan have behov for indlæggelse flere gange om året, mens andre aldrig vil få behov for indlæggelse.

GPP optræder hyppigt samtidig med andre typer af psoriasis, og en del patienter har også andre sygdomme. Hvis der er mistanke om underliggende sygdom eller infektion, skal patienten udredes og starte behandling for dette, før yderligere behandling for GPP igangsættes. Det vil derfor ikke være alle patienter med exacerbation, som i første omgang behandles med lægemidler rettet mod GPP. Spesolimab forventes hovedsageligt at være relevant for patienter med exacerbation og påvirkning af almentilstanden, som kræver indlæggelse.

Medicinrådet anslår, at 10-20 patienter hvert år indlægges med exacerbation ved GPP (både førstegangs- og genindlæggelse). Heraf anslås 5-6 patienter at være kandidater til behandling med spesolimab, hvilket dog forventes at stige til ca. 10 pr. år, hvis lægemidlet tages i brug, og der opbygges erfaring med det.

Spesolimab

Spesolimab er et immunsupprimerende lægemiddel, som hæmmer interleukin (IL) 36R-signalering og dermed hæmmer den pro-inflammatoriske proces. Den anbefalede dosis er 900 mg (2 hætteglas a 450 mg) som engangsbehandling, administreret som intravenøs infusion. En ekstra 900 mg dosis kan gives efter 1 uge, hvis symptomerne på exacerbation ikke er aftaget. Spesolimab har kun indikation til monoterapi ved exacerbation hos voksne patienter med GPP. Der er ingen erfaring med anvendelse af spesolimab til patienter med akut, livstruende exacerbation af GPP eller exacerbation, der kræver intensiv behandling.



Nuværende behandling i Danmark

Der er begrænset evidens for behandling af GPP. Topikale lægemidler som kortikosteroid, calcipotriol og tacrolimus kan anvendes ved mild eller lokaliseret GPP eller i tillæg til systemisk behandling ved sværere eller mere udbredt sygdom.

Nuværende systemiske behandlingsmuligheder er: retinoider (acitretin), og følgende lægemidler, som anvendes off-label: ciclosporin, methotrexat, prednisolon og mindre hyppigt infliximab. Ved brug af acitretin, som typisk vil være førstevalg, indsætter effekten gradvist over et par uger. Ved behov for hurtigere indsættende effekt kan ciclosporin og/eller kortvarigt prednisolon anvendes.

Behandlingsvalget foretages på baggrund af en individuel vurdering, og de samme lægemidler kan anvendes, både ved behov for vedvarende behandling og ved exacerbation.

Effekt og sikkerhed

Ansøgningen er baseret på et studie (Effisayil-1), hvor spesolimab (n = 35) sammenlignes med placebo (n = 18) til voksne med akut exacerbation af GPP, i moderat til svær grad. Vurderingen er kun baseret på data opsamlet den første uge efter administration af spesolimab, da studiedesignet tillod overkrydsning til behandling med spesolimab for de patienter, som havde modtaget placebo og fortsat havde symptomer ved dag 8, samt ekstra dosis spesolimab til patienter, som havde fået spesolimab på dag 1 og fortsat havde symptomer på dag 8.

Data indsamlet efter en uge viser, at spesolimab var mere effektiv end placebo til at reducere hudsymptomer (erytem, skæl og antal pustler), vurderet ved kliniker (GPPGA). Forskellen skyldtes primært antallet af pustler. Det kunne ikke dokumenteres, at der var forskel på andelen af patienter i de to grupper, som fik reduceret hudsymptomer og udbredelsen af hudsymptomer med over 50 %, når begge dele blev vurderet samlet af en kliniker (GPPASI). Der blev ligeledes ikke dokumenteret effekt på smerte og livskvalitet, sammenlignet med placebo. Desuden bemærkes, at ca. en tredjedel af patienterne i spesolimabgruppen havde brug for en ekstra dosis spesolimab efter en uge, og to patienter fik yderligere en dosis spesolimab (i alt tre doser).

Datagrundlaget er begrænset af en meget kort opfølgingsperiode, og af at komparator er placebo. Derfor giver datagrundlaget ikke mulighed for at vurdere effekten på længere sigt, og heller ikke om spesolimab er et bedre behandlingsalternativ sammenlignet med de øvrige behandlingsmuligheder i Danmark. Nuværende behandling til exacerbation af GPP (primært acitretin) har også effekt, som indsætter gradvist over nogle uger. Effekten af ciclosporin kan indsætte hurtigere, men på grund af risiko for nyrepåvirkning kan ciclosporin kun anvendes i kortere perioder.

Infektioner forekom hos ca. 17 % af patienterne, som fik spesolimab, og ca. 6 % af patienterne, som fik placebo. I spesolimabgruppen var der en patient med alvorlig urinvejsinfektion, en med lægemiddelinduceret leverskade, en med artrit og to med lægemiddelreaktion (systemiske symptomer). EMA har krævet øget monitorering for alvorlige bivirkninger ved spesolimab (infektioner, overfølsomhedsreaktioner, malignitet og perifer neuropati).



Der er en række almindelige bivirkninger ved de øvrige behandlinger, også potentielt alvorlige. Acitretin: led- og mavesmerter, conjunktivitis, forhøjet kolesterol og triglycerid. Methotrexat: leukopeni, trombocytopeni, knoglemarvsdepression, mavesmerter, conjunktivitis, herpes zoster, føleforstyrrelser, interstitiel pneumonitis, sår dannelse. Ciclosporin: hyperlipidæmi, rysten, påvirkning af nyre- og leverfunktion, forhøjet blodtryk, leukopeni, mavesmerter, kramper og føleforstyrrelser. På grund af risiko for nyrepåvirkning benyttes ciclosporin maksimalt i samlet set 2 år per levetid.

Derfor vurderer Medicinrådet, at det er nødvendigt at være opmærksom på risikoen for bivirkninger ved spesolimab, men at datagrundlaget vedrørende bivirkninger i øvrigt er utilstrækkeligt til at sammenligne med øvrige behandlingsmuligheder.

Medicinrådet vurderer, at spesolimab reducerer hudsymptomer ved exacerbation af GPP, formentlig hurtigere end acitretin. Det er ikke påvist, om spesolimab generelt er en bedre behandling end de nuværende alternativer, herunder om patienter, som får spesolimab, kan udskrives hurtigere.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse, hvori effekt målt ved GPPGA pustulation subscore på 0 eller 1 i Effisayil-1-studiet benyttes som surrogatmål for, hvorvidt patienter er indlagt. Ansøger har videre inddelt exacerbation i moderat, svær og *extended flare*. Medicinrådet har valgt ikke at anvende ansøgers omkostningsanalyse, men har i stedet udarbejdet en simpel omkostningsanalyse. Årsagen til dette er at Medicinrådet vurderer, at GPPGA pustulation subscore ikke er et egnet effektmål til i den økonomiske analyse at modellere langtidseffekt af behandlingen og indlæggelsesvarighed. Medicinrådet vurderer desuden, at ansøgers antagelse om, at placebo-effekt svarer til effekten af nuværende behandlingsmuligheder, ikke er korrekt.

Den simple omkostningsanalyse inkluderer udelukkende lægemiddelomkostninger til et 3-ugers behandlingsforløb med enten spesolimab eller acitretin samt til genbehandling med disse eller infliximab. Der benyttes data fra Effisayil-1 studiet til at estimere behovet for genbehandling med spesolimab i spesolimab-armen. Ved brug af SAIP ses inkrementelle omkostninger pr. patient for et behandlingsforløb med spesolimab på 3 uger, inklusive behov for løbende genbehandling på ca. [REDACTED] DKK. Regnes resultatet med AIP ses inkrementelle omkostninger på ca. 161.000 DKK.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse (DKK)

	Spesolimab	Acitretin	Forskel
Totale omkostninger, SAIP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger, AIP	169.740	8.259	161.481

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at en anbefaling af spesolimab vil medføre budgetkonsekvenser i år 5 på ca. [REDACTED] DKK.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	9
1.1	Om vurderingen	9
1.2	Generaliseret pustuløs psoriasis (GPP)	9
1.3	Spesolimab	10
1.4	Nuværende behandling	11
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.2	Kliniske studier.....	13
2.2.1	Effisayil-1.....	14
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	16
2.3.1	Population.....	17
2.3.2	Intervention	20
2.3.3	Komparator	20
2.3.4	Effektmål	20
2.4	Sammenligning af effekt	22
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	22
2.4.2	Oversigt over effektestimater	23
2.4.3	Sværhedsgrad og udbredelse af hudsymptomer	23
2.4.4	Livskvalitet	24
2.4.5	Smerte.....	24
2.5	Sammenligning af sikkerhed	24
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	26
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	27
3.1	Analyseperspektiv	28
3.2	Model.....	28
3.3	Omkostninger	31
3.3.1	Lægemiddelomkostninger	31
3.3.2	Administrationsomkostninger	32
3.3.3	Monitoreringsomkostninger	33
3.3.4	Bivirkningsomkostninger	34
3.3.5	Patientomkostninger	34
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	35
3.5	Resultater.....	35
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	35
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	36
4.	Budgetkonsekvenser	36
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	36



4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	37
5.	Diskussion	38
7.	Referencer	39
8.	Sammensætning af fagudvalg	41
9.	Versionslog	42

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 41.



Begreber og forkortelser

AIP	Apotekets indkøbspris
CI	Konfidensinterval
DDS	Dansk Dermatologisk Selskab
DLQI	Dermatologisk livskvalitetsindex (<i>Dermatology Life Quality Index</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
GPPASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis</i>
GPPGA	<i>Generalised pustular psoriasis physician global assessment</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
MKRF	Mindste klinisk relevante forskel
IL	Interleukin
OR	Odds ratio
PASI	<i>Psoriasis area and severity index</i>
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SAIP	Sygehuspotekernes indkøbspris



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet spesolimab som monoterapi ved exacerbation (*flare*) hos voksne patienter med generaliseret pustuløs psoriasis.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Boehringer Ingelheim, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 9. december 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Generaliseret pustuløs psoriasis (GPP)

Generaliseret pustuløs psoriasis (GPP) er en inflammatorisk hudsygdom. GPP er ikke en undertype af psoriasis vulgaris (almindelig psoriasis, PV), men de to sygdomme kan optræde samtidigt.

The European Rare and Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN) definerer GPP som: primære, sterile, synlige pustler på truncus og på proksimale del af ekstremiteterne [2]. Tilfælde, hvor pustlerne kun findes på, eller i kanten af, psoriasis plaque, er ikke GPP. GPP kan opstå med eller uden systemisk inflammation, med eller uden PV og kan være enten tilbagevendende (mere end en episode) eller vedvarende (over 3 måneder).

Hudsymptomerne er typisk kløe og smerter. Patienternes søvn og livskvalitet kan være påvirket negativt, og GPP øger risikoen for angst og depression [3,4]. Almentilstanden kan blive påvirket med feber samt muskel- og ledsmerter, hovedpine og træthed.

Det karakteristiske mønster for GPP er gentagen exacerbation og spontan remission af symptomerne, som kan være delvise eller komplette. Hos nogle patienter er hudlæsionerne dog kroniske [1]. Exacerbation kan opstå spontant ved sygdomsdebut eller hos patienter, som i forvejen har diagnosen GPP. Exacerbation kan også opstå på baggrund af infektion eller anden sygdom eller som reaktion på lægemidler, herunder seponering af steroidbehandling.

Sygdomsbilledet og frekvensen af exacerbation varierer [5], og der findes ingen konsensusdefinition med kategorisering af sværhedsgrad for exacerbation. Nogle patienter bliver så påvirkede ved exacerbation, at de har behov for indlæggelse. Få patienter indlægges op til 5-6 gange årligt, mens andre aldrig vil blive indlæggelseskrævende. GPP er i sjældne tilfælde forbundet med livstruende komplikationer såsom hjertesvigt, nyresvigt og sepsis (blodforgiftning) [1]. EMA



estimerer dødelighed (alle årsager) for patienter indlagt for exacerbation ved GPP til 2,5 % inden for fire uger [6].

Et dansk registerstudie [7] fandt, at der i en periode på 10 år (2008-2017) var 57 patienter, som blev indlagt første gang på en dermatologisk afdeling med diagnosen GPP. Genindlæggelser er ikke opgjort i undersøgelsen. Den mediane indlæggelsestid var 9 dage (interkvartilt spænd på 6-15 dage). Der var 63 %, som i forvejen havde en psoriasis diagnose, heraf 37 % med PV. Der var 21 % med hypertension, 9 % med dyslipidæmi, 12 % med diabetes og 14 % med anden (major) komorbiditet (ikke specificeret). Gennemsnitsalderen var 49-57 år, og der var en overvægt af kvinder. Der var ingen dødsfald under indlæggelse, men 4 patienter (7 %) døde inden for et år efter indlæggelse. Det er ikke angivet, hvorvidt dødsfaldene blev vurderet at være relaterede til GPP. Forfatterne bemærker, at andre studier rapporterer en mortalitet ved GPP på mellem 2 % og 7 %, og at de hyppigste årsager er sepsis/septisk chok og kardiovaskulære komplikationer. Desuden, at mortaliteten er lavere i de nyere studier.

GPP optræder således hyppigt samtidig med andre typer af psoriasis, og en del patienter har også andre sygdomme. Hvis der er mistanke om underliggende sygdom eller infektion, skal patienten udredes og behandles for dette, før yderligere behandling for GPP igangsættes. Det vil derfor ikke være alle patienter med exacerbation, som i første omgang behandles med lægemidler rettet mod GPP. Spesolimab forventes hovedsageligt at være relevant for patienter med exacerbation og påvirkning af almentilstanden, som kræver indlæggelse.

Medicinerådet vurderer, at indlæggelsesraten frem til i dag har været faldende, og at indlæggelsesvarigheden typisk er 7-10 dage, dog op til flere uger i svære tilfælde. Medicinerådet anslår, at der hvert år indlægges 10-20 patienter med exacerbation ved GPP, herunder både førstegangs- og genindlæggelse. Heraf anslås 5-6 patienter at være kandidater til behandling med spesolimab, hvilket dog forventes at stige til ca. 10 pr. år, hvis lægemidlet tages i brug, og der opbygges erfaring med det.

1.3 Spesolimab

Spesolimab er et immunsupprimerende lægemiddel, som hæmmer interleukin (IL) 36R-signalering og dermed hæmmer den pro-inflammatoriske proces. Den anbefalede dosis er 900 mg (2 hætteglas a 450 mg) som engangsbehandling, administreret som intravenøs infusion. En ekstra dosis på 900 mg kan gives efter 1 uge, hvis symptomer på exacerbation varer ved. Spesolimab (Spevigo) har kun indikation til monoterapi ved exacerbation hos voksne patienter med GPP.

Spesolimab er ikke et *orphan drug* og har ikke været igennem *accelerated assessment* i EMA. Spesolimab har en *conditional approval* på grund af et mindre omfattende datagrundlag, end der normalt kræves, og er under ekstra monitorering for bivirkninger. EMA afventer data fra et studie vedr. behandling af gentagen exacerbation af GPP.

Der er ingen erfaring med anvendelse af spesolimab til patienter med akut, livstruende exacerbation af GPP eller en exacerbation, der kræver intensiv behandling [6].



1.4 Nuværende behandling

Der er begrænset evidens for behandling af GPP, da der er foretaget meget få randomiserede forsøg, og der ligeledes ikke foreligger større observationelle studier eller registeropgørelser. Der findes ingen danske eller europæiske retningslinjer. Behandlingsvalget foretages på baggrund af en individuel vurdering, og de samme lægemidler kan anvendes, både ved behov for vedvarende behandling og ved exacerbation. Dansk klinisk praksis er i tråd med de amerikanske retningslinjer fra 2019 [8]:

- Topikale lægemidler (lokalbehandling) som kortikosteroid, calcipotriol og tacrolimus kan anvendes ved mild eller lokaliseret GPP eller i tillæg til systemisk behandling ved sværere eller mere udbredt sygdom.
- Systemiske behandlingsmuligheder:
 - retinoider (acitretin, som ikke er vurderet i EMA, men godkendt af Lægemiddelstyrelsen i Danmark),
 - følgende lægemidler, som anvendes off-label: ciclosporin, methotrexat, prednisolon og mindre hyppigt biologiske lægemidler, primært infliximab.

Ved brug af acitretin, som typisk vil være førstevalg ved sværere eller mere udbredte symptomer, indsætter effekten gradvist over et par uger. Ved behov for hurtigere indsættende effekt kan ciclosporin og/eller kortvarig prednisolon anvendes.

Et dansk registerstudie [7] belyser behandling 6 måneder før samt hyppigste behandling under indlæggelse blandt 57 patienter, som er indlagt for første gang pga. GPP i perioden 2008 til 2017 (Tabel 1-1). Medicinrådet bemærker, at dansk klinisk praksis har ændret sig siden data i registerstudiet blev indsamlet, og at studiet ikke belyser behandling for patienter, som genindlægges.

Tabel 1-1. Behandling 6 måneder før samt hyppigste behandling under indlæggelse blandt 57 patienter, som er indlagt for første gang pga. GPP i perioden 2008 til 2017

	Behandling i de 6 mdr. forud for indlæggelse, n (%)	Hyppigste behandling under indlæggelse, n (%)
Orale glukokortikoider	6 (10,5)	
Methotrexat	under 3	4 (7)
Acitretin	3 (5,3)	9 (16)
Ciclosporin	under 3	under 3
Infliximab, etanercept	0	under 3
Adalimumab, certolizumab pegol, ustekinumab	under 3 (for hvert lægemiddel)	



	Behandling i de 6 mdr. forud for indlæggelse, n (%)	Hyppigste behandling under indlæggelse, n (%)
Dimethylfumarat, secukinumab, ixekizumab, brodalumab	0	

Ansøger har opgjort evidensen for nuværende systemiske behandlinger til GPP. Effekt og sikkerhed ved acitretin og infliximab er bedst dokumenteret og opsummeres nedenfor.

Acitretin

Der findes et randomiseret studie (Lu et al., 2022), hvor acitretin (n = 30) sammenlignes med methotrexat (n = 14) blandt patienter med GPP. Det var ikke et kriterie, at patienterne skulle have exacerbation, hvilket er indikationen for spesolimab.

Ophør af symptomer ved acitretin indsætter hurtigere end ved methotrexat, som vist i Tabel 1-2. Effekten af acitretin er dosisafhængig (lavdosis 0,3, medium 0,4 og højdosis 0,5 mg/kg/dag). Af de symptomer, som er udvalgt som effektmål, er det feber, som først aftager, dernæst pustler og til sidst erytem (varmt, brændende, ofte kløende udslæt).

Andelene af patienter, som oplevede uønskede hændelser ved acitretin, var henholdsvis 8,1 %, 10,3 % og 14,7 % i lav- medium- og højdosisgrupperne. De rapporterede uønskede hændelser var kløende, skællende og tør hud, tørre slimhinder, mild hovedpine, mavegener, leukopeni, ændret leverfunktion og forhøjede værdier af triglycerid og kolesterol i blodet. Ingen tilfælde af alvorlige uønskede hændelser blev rapporteret.

Tabel 1-2. Effekt af acitretin sammenlignet med methotrexat [9]

TABLE 1: Comparison of the time to symptom resolution in the four groups.

Group	Case quantity	Erythema resolution time (day)	Fever resolution time (day)	Pustules resolution time (day)
Control group	14	36.5 ± 4.3	4.5 ± 1.2	22.5 ± 3.4
Low-dose group	13	30.2 ± 3.8	4.1 ± 1.0	21.7 ± 3.2
Medium -dose group	13	28.6 ± 3.1	3.7 ± 0.8	20.3 ± 2.5
High-dose group	14	24.3 ± 2.7	3.2 ± 0.5	16.9 ± 2.1
<i>F</i>	/	17.524	14.635	15.781
<i>P</i>	/	<0.05	<0.05	<0.05

TABLE 2: Comparison of the recurrence rates of the four groups at 1 month and 3 months.

Group	Case quantity	Recurrence rate at 1 month		Recurrence rate at 3 months	
		Recurrence	Not recurrence	Recurrence	Not recurrence
Control group	14	3 (21.4)	11 (78.6)	3 (21.4)	11 (78.6)
Low-dose group	13	3 (23.1)	10 (76.9)	2 (15.4)	11 (84.6)
Medium-dose group	13	1 (7.7)	12 (92.3)	1 (7.7)	12 (92.3)
High-dose group	14	1 (7.1)	13 (92.9)	1 (7.1)	13 (92.9)
<i>F</i>	/		5.241		6.824
<i>P</i>	/		<0.05		<0.05



Infliximab

Der findes ingen randomiserede studier vedr. effekten af infliximab til GPP. Tre studier uden kontrolarm (n = 191 i alt) inkluderede patienter med GPP. Det var ikke et kriterie, at patienterne skulle have exacerbation, hvilket er indikationen for spesolimab.

Datagrundlaget for vurdering af effekten er for usikkert til en sammenligning med spesolimab. Det største af de tre studier er et japansk post-marketingstudie (Torii et al., 2016), hvor 764 patienter med forskellige typer af psoriasis, herunder 164 patienter med GPP, blev fulgt i seks måneder. Her var den mediane forbedring 85 % på PASI. Effekten var målt samlet for de forskellige typer af psoriasis, men af studiet fremgår, at effekten var ensartet på tværs af typerne.

Det japanske studie kan anvendes til en overordnet vurdering af sikkerhed ved infliximab, selv om der kan være forskel på bivirkninger hos asiater og patienter i dansk praksis. Uønskede hændelser relateret til infliximab blev rapporteret hos 22,5 %, heraf 7 % alvorlige. Infusionsreaktioner blev observeret hos 6 %, heraf 1,3 % alvorlige. De mest betydende uønskede hændelser relateret til infliximab i opfølgingsperioden var infektioner (5,1 %), herunder lungebetændelse, cellulitis og herpes zoster. Der var ingen tilfælde af tuberkulose. Sikkerhedsprofilen var ensartet på tværs af psoriasis typer.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøgningen er baseret på et studie (Effisayil-1 [11]), hvor spesolimab sammenlignes med placebo til voksne med akut exacerbation af GPP i moderat til svær grad (se definition i afsnit 2.2). Ansøger har derfor ikke gennemført en systematisk litteratursøgning, jævnfør Medicinrådets metodevejledning.

Datagrundlaget for behandlingsmuligheder i dansk klinisk praksis giver ikke mulighed for at foretage en statistisk sammenlignende analyse, men ansøger har indsendt dokumentation for effekten af infliximab, acitretin og methotrexat, opsummeret i afsnit 1.4.

2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på studiet, som er præsenteret i Tabel 2-1.

EMA afventer data fra et 5-års opfølgingsstudie, hvor patienter fra Effisayil-1 blev tilbudt at indgå ved afslutning af studiet (NCT03886246).

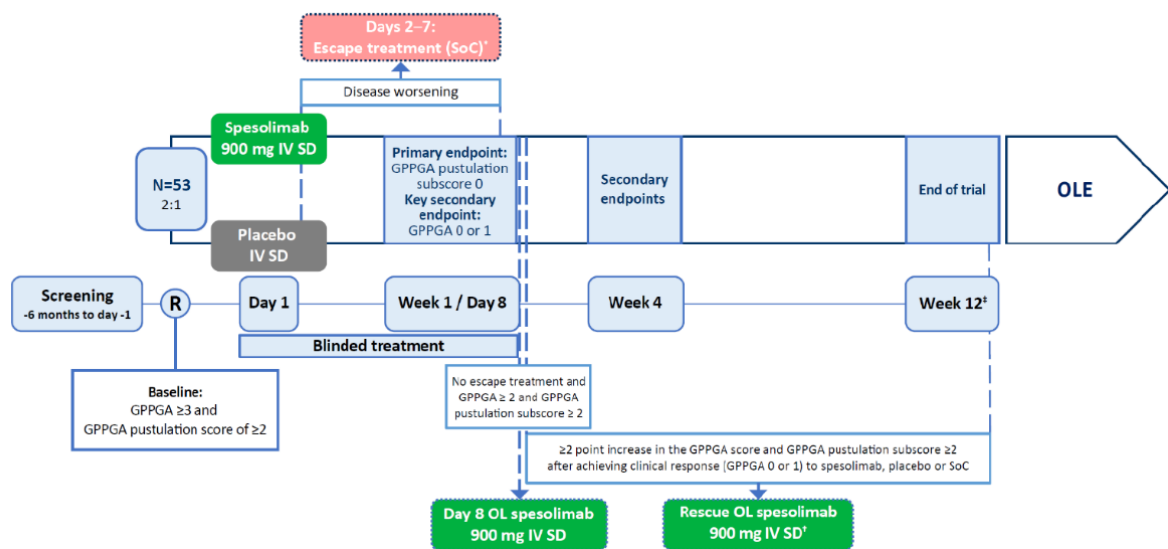


Tabel 2-1. Det kliniske studie, som danner grundlag for vurderingen af effekt og sikkerhed for spesolimab til akut exacerbation ved generaliseret pustuløs psoriasis

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål
Effisayil-1 [NCT03782792]	Voksne med akut exacerbation af GPP i moderat til svær grad	Spesolimab 900 mg som enkelt dosis i.v.	Placebo	Hudsymptomer, udbredelse og sværhedsgrad Livskvalitet

2.2.1 Effisayil-1

Effisayil-1 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie vedr. effekt og sikkerhed af spesolimab hos voksne patienter med akut exacerbation af GPP af moderat til svær intensitet. Studiedesignet er illustreret i Figur 1.



Figur 1. Studiedesign, Effisayil-1

*Days 2–7: Escape treatment (SoC) may be offered in case of disease worsening defined as worsening of clinical status or GPP skin and/or systemic symptoms as defined by the investigator.

GPPGA, Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IV, intravenous; OL, open-label, OLE, open-label extension; SD, single dose; SoC, standard of care.

Tabel 2-1 viser patienternes forløb i Effisayil-1. I alt 53 patienter blev randomiseret (i forholdet 2:1) til en enkelt i.v.-dosis på 900 mg spesolimab (n = 35) eller placebo (n = 18). Patienter i begge behandlingsarme, som ikke oplevede reduktion af symptomer på exacerbation ved uge 1, kvalificerede sig til at få 900 mg spesolimab (ikke blindet). Det medførte, at 12 patienter (34 %) i spesolimab-armen fik endnu en dosis af spesolimab, og 15 patienter (83 %) i placeboarmen fik en dosis af spesolimab på dag 8. Desuden fik 6 patienter (4 i spesolimab-armen, 2 i placeboarmen) nødmedicin i form af 900 mg spesolimab på grund af tilbagevendende exacerbation efter dag 8.



Tabel 2-1. Overblik over patienternes forløb i Effisyil-1

	Placebo N (%)	Spesolimab N (%)	Overall total N (%)
Enrolled			85
Not entered/randomized			32
Entered/randomized	18	35	53
Treated	18 (100.0)	35 (100.0)	53 (100.0)
Prematurely stopped study medication ¹	0	0	0
Received OL treatment with spesolimab on Day 8	15 (83.3)	12 (34.3)	27 (50.9)
Received rescue treatment with spesolimab	2 (11.1)	4 (11.4)	6 (11.3)
Completed planned observation period	17 (94.4)	32 (91.4)	49 (92.5)
Prematurely discontinued from trial	1 (5.6)	3 (8.6)	4 (7.5)
Withdrawal by patient	1 (5.6)	2 (5.7)	3 (5.7)
Other	0	1 (2.9)	1 (1.9)
Lost to follow-up	0	0	0
Death	0	0	0
Continued in the extension study	12 (66.7)	27 (77.1)	39 (73.6)

¹ Infusion of study drug was permanently discontinued before the whole amount of prepared solution had been administered on Day 1

Effektmål i studiet

Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA) og *Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis* (GPPASI) er udviklet af Boehringer Ingelheim i samarbejde med eksperter i GPP. Samme firma har finansieret en metodisk artikel [12] vedr. de psykometriske egenskaber ved de to redskaber. I artiklen konkluderes, at begge redskaber er valide til GPP, har god reliabilitet og evner at opfange ændringer over tid. Det fremgår ikke klart, om subscoren for pustler bør anvendes alene. I samme artikel nævnes, at både GPPGA og GPPASI bør anvendes for at få den mest komplette vurdering – hvor GPPGA er simpel at anvende, medtager GPPASI, hvor stort et område af kroppens overflade der er påvirket.

Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA)

GPPGA er modificeret fra *Physician Global Assessment* (PGA), som anvendes til klinisk vurdering af psoriasis ud fra plaque, erytem og skæl.

GPPGA anvendes til klinisk vurdering af sværhedsgraden af erytem, pustler og skæl, som hver scores på en skala fra 0 til 4. GPPGA-total score er gennemsnittet af de tre subskalascorer, afrundet til nærmeste hele tal. En lavere score indikerer mildere symptomer (0 = ophelet, 1 = næsten ophelet, 2 = mild, 3 = moderat, 4 = svær).

Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis (GPPASI)

GPPASI er modificeret til GPP ud fra *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), som anvendes til klinisk vurdering af udbredelse og sværhedsgrad af psoriasis hudsymptomer, ud fra infiltration, erytem og skæl samt hvor stor en del af kropsoverfladen, der er påvirket. En PASI-score over 10 svarer til svær psoriasis. For mildere psoriasis anvendes andre måleredskaber.

GPPASI anvendes til klinisk vurdering af udbredelse og sværhedsgrad af GPP-hudsymptomer ud fra pustler, erytem og skæl. Ved vurderingen inddeles kroppen i fire



områder, der får tildelt en score for udbredelse og sværhedsgrad. Ved at kombinere tallene for de fire områder, får man en samlet GPPASI-score, der kan ligge mellem 0-72.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Livskvalitet er opgjort med spørgeskemaet DLQI, som er udviklet til at vurdere den helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med dermatologiske sygdomme og behandling heraf. DLQI indeholder 10 spørgsmål relateret til symptomer, følelser, daglige aktiviteter, tøj, arbejde eller skole, fritidsaktiviteter, relationer og gener af behandlingen [13]. Den maksimale score er 30, hvor højere score indikerer dårligere helbredsrelateret livskvalitet. Et fald i scoren indikerer således en forbedring af livskvaliteten. Den mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen rapporteret at være 4 point for DLQI [14,15] i gennemsnitlig ændring fra baseline. Ansøger har angivet den mediane ændring fra baseline og ikke den gennemsnitlige ændring.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med akut exacerbation af GPP i moderat til svær grad, defineret som GPPGA total score ≥ 3 , nye eller forværring af pustler, GPPGA pustler subscore ≥ 2 og erytem og pustler på $\geq 5\%$ af kropsoverfladen.	Der er flere usikkerheder om, hvorvidt studiepopulationen svarer til patienter i dansk klinisk praksis, som vil være kandidater til spesolimab: sværhedsgrad af exacerbation, etnicitet, alder (se afsnit 2.3.1).	Studiepopulationen anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.
Intervention	Spesolimab 900 mg som enkelt dosis i.v. Mulighed for ekstra dosis ved fortsatte symptomer efter en uge.	Interventionen svarer til forventet dansk klinisk praksis.	Dosering og administration som i studiet.
Komparator	Placebo	Komparator svarer ikke til dansk klinisk praksis, patienter med exacerbation får typisk både lokalbehandling og systemisk behandling.	Komparator som i dansk klinisk praksis.
Effektmål	Data fra uge 1 og uge 4, herunder:	GPPGA og GPPASI er sygdomsspecifikke redskaber, som (endnu) ikke anvendes i dansk klinisk praksis. Redskaberne	-



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
andel, som opnår GPPGA pustulation subscore 0 (primært effektmål)	er modificeret fra hhv. PGA og PASI, som anvendes i dansk klinisk praksis, ligesom DLQI også gør.	
andel, som opnår GPPGA totalscore 0-1 (vigtigste sekundære effektmål, oprindeligt co-primært effektmål)	Det primære effektmål i studiet omhandler kun pustler (en subskala fra GPPGA). For at få en mere fyldestgørende vurdering af effekten, medtager Medicinrådet andre effektmål fra studiet, som ansøger ikke har indsendt.	
ændring i hudsymptomer sværhedsgrad og udbredelse, målt ved GPPASI		
ændring i livskvalitet, målt ved DLQI.		

GPPGA, *generalised pustular psoriasis physician global assessment*; DLQI, *dermatology life quality index*; GPPASI, *Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis*.

2.3.1 Population

Studiepopulationen er voksne patienter (18-75 år) med akut exacerbation af GPP af moderat til svær intensitet. Sværhedsgraden blev vurderet ved *Generalised Pustular Psoriasis Physician Global Assessment*, GPPGA, hvor tre hudsymptomer (pustler, erytem og skæl) scores på en skala hver fra nul til fire (0 = ophelet, 1 = næsten ophelet, 2 = mild, 3 = moderat, 4 = svær), og ud fra disse subskalascorers udregnes en totalscore.

Inklusionskriterier var GPPGA på mindst 3, tilstedeværelse af friske pustler (nye forekomster eller forværring af pustler), GPPGA pustulation delscore på mindst 2 (mild) og mindst 5 % af legemsoverfladearealet dækket med erytem og tilstedeværelsen af pustler.

Det var et krav, at patienterne seponerede visse systemiske og topikale behandlinger for GPP, inden randomisering. Udvaskningsperioderne fremgår af Tabel 2-3.



Tabel 2-3. Udvaskningsperioder for lægemidler, som ikke var tilladt i Effisayil 1

Varighed af udvaskningsperiode	Lægemidler eller lægemiddelklasser
2 måneder	adalimumab, alemtuzumab, briakinumab, brodalumab, efalizumab, guselkumab, infliximab, ixekizumab, natalizumab, risankizumab, rituximab, secukinumab, tildrakizumab, ustekinumab, visilizumab, studiepræparater mod psoriasis (ikke biologiske lægemidler)
6 uger	etanercept
30 dage	systemiske immunmodulerende behandlinger (f.eks. kortikosteroider*, cyklofosamid), tofacitinib, apremilast; systemiske behandlinger mod psoriasis (f.eks. fumarater), fotokemoterapi (f.eks. PUVA), granulocytter og monocytter adsorptiv aferese
7 dage	fototerapi (f.eks. UVA, UVB), topikal behandling af psoriasis eller andre hudproblemer (f.eks. topikale kortikosteroider, topikale D-vitaminanaloger, tjære, anthralin, topiske retinoider), anakinra

* Ingen begrænsning af inhalerede kortikosteroider til at behandle astma eller kortikosteroiddråber administreret i øjet eller øret.

Patienter med en umiddelbart livstruende exacerbation af GPP, eller som havde behov for intensivbehandling, blev ekskluderet fra studiet.

Tabel 2-4 viser baselinekarakteristika for studiepopulationen i Effisayil-1.

Studiepopulationen bestod af 32 % mænd og 68 % kvinder. Gennemsnitsalderen var 43 (interval: 21 til 69) år, 55 % af patienterne var hvide, og 45 % var asiater. De fleste patienter, der blev inkluderet i studiet, havde en GPPGA pustulation delscore på 3 (43 %) eller 4 (36 %), og patienterne havde en samlet GPPGA-score på 3 (81 %) eller 4 (19 %).

Knap 25 % af patienterne havde tidligere fået biologisk behandling for GPP. Omkring 90 % havde eller havde haft mindst en anden sygdom ved baseline. Knap 28 % i placebogruppen og 34 % i spesolimabgruppen havde psoriasis (primært PV), 39 % i placebogruppen og 29 % i spesolimabgruppen havde infektion, og ca. 30 % i alt havde en metabolisk/ernæringsmæssig lidelse (primært hyperlipidæmi).

Tabel 2-4. Baselinekarakteristika for studiepopulationen i Effisayil-1

Karakteristika		Spesolimab (N = 35)	Placebo (N = 18)
Køn, n (%)	Mand	14 (40)	3 (17)
	Kvinde	21 (60)	15 (83)
Etnicitet, n (%)	Asiatisk	16 (46)	13 (72)
	Hvid	19 (54)	5 (28)
Alder (år)	Gennemsnit (SD)	43,2 (12,1)	42,6 (8,4)
	Median (range)	41,0 (21; 69)	41,5 (30; 57)
Age (categories)	< 50 år (%)	24 (69)	14 (78)
	50 til 64 år (%)	9 (26)	4 (22)



Karakteristika		Spesolimab (N = 35)	Placebo (N = 18)
	≥ 65 år (%)	2 (6)	0
BMI (kg/m ²)	Gennemsnit (SD)	27 (7,6)	26 (9,6)
	Median (range)	26 (17; 55)	25 (16; 53)
Rygning status, n (%)	Never	24 (69)	14 (78)
	Former	2 (6)	2 (11)
	Current	9 (26)	2 (11)
GPPGA total score, n (%)	3	28 (80)	15 (83)
	4	7 (20)	3 (17)
GPPASI total score, n (%)	Gennemsnit (SD)	28 (13)	24 (15)
	Median (range)	27 (8, 54)	21 (5, 69)
Smerte, VAS	Gennemsnit (SD)	76 (17)	65 (28)
	Median (range)	80 (20; 100)	70 (0; 100)
Livskvalitet, DLQI score	Gennemsnit (SD)	20 (7,1)	19 (7,1)
	Median (range)	20 (2; 30)	20 (5; 30)
Exacerbation opstået ved	Seponerer af behandling	11 (31)	9 (50)
	Seponerer af steroid	1 (3)	1 (6)
	Stress	4 (11)	1 (6)
	Infektion	1 (3)	1 (6)
	Øvrige	17 (49)	6 (33)

GPPGA, generalised pustular psoriasis physician global assessment; DLQI, dermatology life quality index; GPPASI, Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis.

Medicinerådets vurdering af population

Studiet inkluderer patienter med samme symptombillede, som forventes at kunne være kandidater til spesolimab i dansk klinisk praksis, baseret på sværhedsgrad og udbredelse af hudsymptomer. Studiepopulationen adskiller sig imidlertid fra patienter i dansk klinisk praksis på følgende punkter:



- Andelen af asiater er større i placebogruppen sammenlignet med spesolimabgruppen og meget større i studiet end i dansk klinisk praksis. Det er usikkert, hvordan det kan påvirke resultaterne, men det er kendt, at asiater har andre vævstypemarkører og derfor kan reagere anderledes på lægemidler. Derfor kan såvel effekt som bivirkninger rapporteret i studiet være anderledes, end hvis spesolimab blev anvendt i en dansk sammenhæng.
- Populationen i studiet er formentlig omkring 10 år yngre i gennemsnit, sammenlignet med patienter med GPP i Danmark. Det kan have betydning i forhold til almentilstand og komorbiditet, som kan være afgørende for behandlingsresponsen. Dermed kan resultaterne i studiet være overestimerede i forhold til resultater blandt patienter, som potentielt vil få behandlingen i dansk praksis.

2.3.2 Intervention

Spesolimab gives initialt med 900 mg i.v. For patienter, som ikke har respons efter en uge, gives yderligere 900 mg i.v. Desuden er der mulighed for at få spesolimab 900 mg i.v. ved behov frem til uge 12 efter den initiale dosis. Der er ikke angivet nogen begrænsning på antallet af administrationer af spesolimab.

Medicinrådets vurdering af intervention

Dosering og administration af spesolimab i det kliniske studie og i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er tilsvarende den dosering, som vil blive anvendt i dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

Komparator i studierne er placebo, som gives i.v. på samme måde og tidspunkt som den initiale dosis af interventionen.

Medicinrådets vurdering af komparator

Komparator i studierne er placebo, selv om der findes systemiske behandlingsalternativer. Det er ikke muligt at foretage sammenlignende analyser af effekten, da der ikke findes randomiserede undersøgelser af alternativerne. Ansøger har givet en narrativ beskrivelse af to af de lægemidler, der anvendes i dansk klinisk praksis: acitretin og infliximab.

Medicinrådet tager forbehold for, at forskellene i effekt potentielt ville være mindre, hvis komparator svarede til behandlingsalternativerne i dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for en række effektmål, målt ved henholdsvis uge 1 og uge 4. Effektmålene er oplistet nedenfor og de, der er anvendt i denne vurdering, er beskrevet nærmere i afsnit 2.4.3 og 2.4.4.

Primært effektmål:

- *GPPGA pustulation subscore of 0 (no visible pustules) at the end of week 1.*



Sekundære effektmål:

- *GPPGA total score of 0 or 1 (clear or almost clear skin) at the end of week 1 (oprindeligt co-primært effektmål)*
- *75 % or greater decrease in the score on GPPASI (GPPASI 75) at the end of week 4*
- *Change from baseline in the assessment of pain on a visual analogue scale (pain VAS) at the end of week 4*
- *Change from baseline in the score on PSS at the end of week 4*
- *Change from baseline in the score on FACIT-Fatigue at the end of week 4*
- *GPPGA pustulation subscore of 0 (no visible pustules) at the end of week 4*
- *GPPGA total score of 0 or 1 (clear or almost clear skin) at the end of week 1*
- *Change from baseline in DLQI over time*
- *Change in neutrophil count over time*
- *Change in CRP over time.*

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at det kun er data indsamlet efter 1. uge, som kan anvendes i sammenligningen mellem spesolimab og placebo, da flertallet af patienter i placebo-armen efter dette tidspunkt modtager rescue-behandling med spesolimab, som beskrevet i afsnit 2.2.1.

I studiet var det primære effektmål GPPGA subscore for pustler på 0 efter 1. uge. Oprindeligt var det primære effektmål GPPGA total score på 0 eller 1 efter 1. uge, men det blev ændret i juli 2020. Studieperioden var fra juli 2019 til januar 2021.

Ansøger argumenterer for, at reduktionen af pustler kan være en markør for indlæggelsestid. Medicinrådet mener, at vurdering af pustler i sig selv kun giver en del af sygdomsbilledet, og at det ikke kan stå alene – udbredelsen af symptomerne bør også indgå i vurderingen. Dog vil man i praksis ikke forvente reduktion af udbredelsen af symptomer indenfor en uge hos patienter med svær GPP, der skulle opfølgningstiden nærmere være en måned.

En international konsensusgruppe har bemærket, at optælling af pustler ikke bør være et mål for intensitet/sværhedsgrad af GPP, også fordi pustlerne kan være så udbredte, at de flyder sammen [2]. Pustlerne kan bestå, selv om de ikke længere generer patienten, og en patient kan godt udskrives, før pustlerne er væk. Dermed er GPPGA pustler subscore ikke en anvendelig markør for indlæggelsestid.

For at belyse datagrundlaget mere fyldestgørende har Medicinrådet valgt at medtage yderligere effektmål, hvor data er indsamlet efter 1. uge, selvom studiet ikke var designet til at vise effekt herpå. Ansøger har ikke indsendt disse data, men de er offentliggjort. Det gælder følgende effektmål:

- GPPASI, hvor både hudsymptomer og udbredelse vurderes. I dansk klinisk praksis anvendes ofte *Body Surface Area (BSA)* til at vurdere udbredelse af hudsymptomerne. Da dette måleredskab ikke er anvendt i studiet, medtages GPPASI. For at belyse effekten bedst muligt, medtages andel, der opnår henholdsvis



mindst 50 % og mindst 70 % forbedring (GGPASI50 og GPPASI70) samt den gennemsnitlige ændring fra baseline.

- Hudsmerter, målt på en visuel analog skala fra 0 til 100, hvor 0 er ingen smerte og 100 er værst tænkelige smerte. Patienterne oplever hyppigt smerter ved exacerbation. Samtidig er det et symptom, som kan forventes reduceret i takt med reduktion af hudsymptomerne. Derfor medtages smerter som et effektmål.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har indsendt sammenlignende analyser for spesolimab og placebo.

Alle randomiserede patienter indgik i analyserne af effektforskelle. Alle randomiserede patienter, som fik mindst en dosis intervention eller komparator på dag et, indgik i analyserne af data for sikkerhed.

For binære effektmål blev en eksakt test (Suissa-Shuster Z-pooled test) anvendt, da studiepopulationen er relativt lille. Enhver brug af rescue-behandling blev kategoriseret som ikke-respons.

En hierarkisk testprocedure blev anvendt for at kontrollere risikoen for type 1-fejl, fastsat til 2,5 % for alle effektmål versus placebo.

For kontinuerte effektmål blev en Wilcoxon rank test anvendt. Brug af rescue-behandling, administration af spesolimab efter dag 1 samt død blev tildelt værste rangering for test.

Analyser af sikkerhed var deskriptive. Rapportering var fokuseret på uønskede hændelser, som var vurderet at være behandlingsrelateret, defineret som uønskede hændelser i perioden mellem dag 1 og *residual effect period* (REP), som var 16 uger efter sidste dosis i studiet.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet accepterer ansøgers analysemetode.



2.4.2 Oversigt over effektestimater

Effektestimater for uge 1 fremgår af Tabel 2-5.

Tabel 2-5. Effektestimater fra Effisayil-1 ved uge 1 baseret på alle patienter, som blev randomiseret (ITT-populationen)

UGE 1	Spesolimab (N=35)	Placebo (N=18)	Absolut forskel
GPPGA pustler subscore 0, % [95 % CI]	54 [38; 70]	6 [1; 26]	49 [22; 67] %- point
GPPGA total score 0 eller 1, % [95 % CI]	43 [28; 59]	11 [3; 33]	32 [2; 53] %- point
Andel, som opnår GPPASI 50, % [95 % CI]^	43 [28; 59]	28 [13; 51]	15 %-point
Andel, som opnår GPPASI 75, % [95 % CI]^	11 [5; 26]	0 [0; 20]	11 %-point
GPPASI, median ændring fra baseline (IQR)^	-43 (-70; 10)	1 (-60; 37)	-
DLQI, median ændring fra baseline (IQR)	-2,5 (-8; 1)*	-1 (-8; 3)	-2 [-7; 3]
Smerte (VAS 0-100), median ændring fra baseline (IQR)^	-21 (-55; -3)	-19 (-39; 18)	-

CI, konfidensinterval; IQR, interkvartil spænd; VAS, visuel analog skala. GPPGA, generalised pustular psoriasis physician global assessment; DLQI, dermatology life quality index; GPPASI, Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis.

*N = 34.

^Ikke indsendt af ansøger, data fra clinicaltrials.gov eller supplerende materiale til artiklen af Bachelez et al.

2.4.3 Sværhedsgrad og udbredelse af hudsymptomer

Ved uge 1 var der en statistisk signifikant forskel i andelen af patienter, der opnåede både GPPGA pustulation delscore på 0 (ingen synlige pustler) og en samlet GPPGA-score på 0 eller 1 (ophelet eller næsten ophelet hud) i spesolimab-armen, sammenlignet med placebo.

Ansøger har ikke indsendt en sammenlignende analyse for andelen, som opnåede GPPASI50, men ud fra estimaterne virker det plausibelt, at der ikke er statistisk signifikant forskel på spesolimab og placebo. Det samme gælder for GPPASI75.

Medicinerådets vurdering af effekten på sværhedsgrad og udbredelse af hudsymptomer

På kort sigt er spesolimab mere effektivt end placebo, når hudsymptomer (vurderet ved GPPGA) vurderes isoleret. Effekten skyldes især, at pustlerne reduceres. Der er ikke



dokumenteret en effektforskel mellem spesolimab og placebo, når hudsymptomer og udbredelse vurderes samlet (ved GPPASI).

2.4.4 Livskvalitet

Ved uge 1 er der ved behandling med spesolimab en median forbedring på 2,5 point ud af maksimalt 30 point målt med et spørgeskema vedr. livskvalitet. I placebogruppen var den mediane forbedring 1 point.

Medicinrådets vurdering af effekten på livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at spesolimab ikke påvirker patienternes livskvalitet, målt en uge efter administration.

Umiddelbart ville det være forventeligt, at en bedring af hudsymptomerne ville afspejles i en forbedring af livskvaliteten. Men det anvendte effektmål, DLQI, omhandler primært funktioner i hverdagen. Dermed er det formentlig ikke egnet til vurdering af livskvaliteten hos indlagte patienter.

2.4.5 Smerte

Ved uge 1 er der ved behandling med spesolimab en median forbedring af smerte på 21 point, målt på en skala fra 0 til 100. I placebogruppen var den mediane forbedring 19 point.

Medicinrådets vurdering af effekten på smerte

Medicinrådet vurderer, at spesolimab ikke påvirker patienternes smerter, målt en uge efter administration.

Umiddelbart ville det være forventeligt, at en bedring af hudsymptomerne ville afspejles i en reduktion af smerterne, som hos patienterne i studiet var relativt udtalte ved baseline (65-75 på en skala fra 0-100 i gennemsnit). At det ikke sker, kan skyldes, at bedring af hudsymptomerne, primært pustler, ikke fuldstændig afspejler en bedring af patienternes kliniske tilstand. At smerterne ikke reduceres, kan også skyldes bivirkninger eller andre gener, som opleves under indlæggelse.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Spesolimab

Spesolimab er afprøvet på i alt 1.059 patienter med forskellige sygdomme (herunder GPP, palmoplantar pustulosis og colitis ulcerosa). Tabel 2-6 viser en liste over hyppigste bivirkninger indberettet fra kliniske studier [6].

I Effisayil-1 var de hyppigste bivirkninger ved spesolimab infektioner (17,1 %), som i placebogruppen forekom hos 5,6 %. Infektionerne var generelt lette til moderate, men der var en alvorlig urinvejsinfektion i spesolimabgruppen.



Tabel 2-6. Bivirkninger ved spesolimab (EMAs produktresumé)

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hypigheder
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	Infektion ^{a)}	Meget almindelig
<i>Hud og subkutane væv</i>	Pruritus	Almindelig
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Reaktioner på injektionsstedet	Meget almindelig ^{b)}
	Træthed	Almindelig

Bivirkningerne er opstillet i henhold til systemorganklasse (SOC) i MedDRA og hyppighedskategori ved anvendelse af den følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig 6 ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

a) De mest almindeligt rapporterede infektioner var urinvejsinfektion (almindelig) og øvre luftvejsinfektion (almindelig).

b) Ikke rapporteret i Effisayil 1.

Alvorlige bivirkninger, som blev observeret i Effisayil-1, er vist i Tabel 2-7. Der var i alt seks alvorlige bivirkninger i spesolimabgruppen (17 %) og tre i placebogruppen (16,7 %), som blev observeret i hele studieperioden, men censureret ved brug af ublindet spesolimab efter 1. uge. Alle tre alvorlige bivirkninger i placebogruppen var dog tilfælde af pustular psoriasis, som må formodes at være et udtryk for manglende effekt.

EMA har krævet øget monitorering for bivirkninger ved spesolimab, specifikt alvorlige eller opportunistiske infektioner, systemiske overfølsomhedsreaktioner, malignitet og perifer neuropati.

Tabel 2-7. Alvorlige bivirkninger observeret i Effisayil 1

Alvorlige bivirkninger	Spesolimab (n = 35)	Placebo (n = 18)
Total, n (%)	6 (17,1)	3 (16,7)
Lægemiddelinduceret leverskade, n (%)	1 (2,9)	0
Urinvejsinfektion, n (%)	1 (2,9)	0
Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, n (%)	2 (5,7)	0
Artrit, n (%)	1 (2,9)	0
Pustular psoriasis, n (%)	4 (11,4)	3 (16,7)

Standardbehandling

De mest almindelige bivirkninger ved **acitretin** er tørhed af hud og slimhinder, muskelsmerter, mavegener samt leverpåvirkning. Desuden forekommer almindelige potentielt alvorlige bivirkninger som ledsmerter, mavesmerter, conjunktivitis, samt forhøjede niveauer af kolesterol og triglycerid i blodet [16]. Behandling med acitretin kræver monitorering ved blodprøver for leverenzymmer, serumkolesterol og triglycerider, og ved langtidsbehandling ossifikation (dannelse af knoglevæv i bløddelsvæv). Patienter



med høj risiko for kardiovaskulær sygdom skal også monitoreres, herunder blodtryksmåling.

De mest almindelige bivirkninger ved **methotrexat** er mavegener, almen træthed/utilpashed, leverpåvirkning, hovedpine, hoste og kløe. Desuden forekommer almindelige potentielt alvorlige bivirkninger som leukopeni, trombocytopeni, knoglemarvsdepression, mavesmerter, conjunktivitis, herpes zoster, føleforstyrrelser, interstitiel pneumonitis og sår dannelse [17]. Regelmæssig monitorering af hæmatologiske parametre samt nyre- og leverfunktion tilrådes.

De mest almindelige bivirkninger ved **ciclosporin** er hovedpine, øget hårværks, mavegener, almen træthed/feber, muskelsmerte, akne. Desuden forekommer almindelige potentielt alvorlige bivirkninger som hyperlipidæmi, rysten, påvirkning af nyre- og leverfunktion, forhøjet blodtryk, leukopeni, mavesmerter, kramper og føleforstyrrelser. Behandling med ciclosporin kræver monitorering ved blodprøver for nyrefunktion, serum-kalium, serum-magnesium samt blodtryksmåling. På grund af risiko for nyrepåvirkning benyttes ciclosporin maksimalt i samlet set 2 år per levetid.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Baseret på studiedata er der risiko for infektioner samt alvorlige bivirkninger ved spesolimab. Datagrundlaget vedrørende bivirkninger i øvrigt er sparsomt. EMA har krævet øget monitorering for alvorlige bivirkninger ved spesolimab (infektioner, overfølsomhedsreaktioner, malignitet og perifer neuropati). Der er også risiko for alvorlige bivirkninger ved nuværende behandlinger.

Derfor vurderer Medicinerådet, at det er nødvendigt at være opmærksom på risikoen for bivirkninger ved spesolimab, men at det ikke kan afgøres om bivirkningsprofilen er værre end ved nuværende behandlinger.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at datagrundlaget for vurderingen af spesolimab er mangelfuldt på grund af følgende:

- Datagrundlaget udgøres af ét randomiseret studie, hvor spesolimab sammenlignes med placebo. For patienter, som ikke har opnået effekt, brydes randomiseringen på dag 8, hvor ca. en tredjedel af patienterne i spesolimabgruppen får en ekstra dosis spesolimab, og over 80 % af patienterne i placebogruppen får en dosis spesolimab. I spesolimabgruppen får yderligere 4 patienter en ekstra dosis spesolimab efter dag 8, heraf 2, som i forvejen havde fået to doser. I placebogruppen får yderligere 2 patienter spesolimab efter dag 8. Derfor er vurderingen af effekt begrænset til data, som er indsamlet ved uge 1.
- Komparatoren i studiet er placebo. I dansk klinisk praksis vil patienter med exacerbation af GPP blive behandlet, og placebo er således ikke den rette komparator. Sammenligning med placebo i studiet vil formentlig give resultater, som overestimerer effekten af spesolimab i forhold til behandlingsalternativerne. Dog



indsætter effekten langsomt ved acitretin og infliximab, og derfor er det ikke sikkert, at man vil se anderledes resultater ved sammenligning med disse lægemidler, når opfølgningstiden er så kort. Ciclosporin har den hurtigst indsættende effekt af de lægemidler, der anvendes på nuværende tidspunkt, men effekten ved GPP er ikke dokumenteret.

- Det primære effektmål i studiet er GPPGA pustler subscore på 0. Dette effektmål giver ikke et fyldestgørende billede af effekten, da pustler er et ud af flere symptomer. En international konsensusgruppe har desuden bemærket, at optælling af pustler ikke bør være et mål for intensitet/sværhedsgrad af GPP, også fordi pustlerne kan være så udbredte, at de flyder sammen [2]. Derfor har Medicinrådet inddraget andre effektmål i vurderingen som supplement til de data, som ansøger har indsendt.
- Datagrundlaget giver ikke mulighed for at vurdere effekten af ekstra doser af spesolimab, heller ikke hvis spesolimab anvendes ved tilbagevendende exacerbation, som er det typiske sygdomsbillede ved GPP.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsanalyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger ved behandling med spesolimab som monoterapi sammenlignet med acitretin eller infliximab, til patienter med generaliseret pustuløs psoriasis ved indlæggelseskrævende exacerbation. Ansøger argumenterer for, at det ikke vil være meningsfuldt at udføre en cost-utility analyse og inddrage sundhedsrelateret livskvalitet i analysen, idet spesolimab har indikation til akut exacerbation. Ansøger mener ikke, at den korte tidshorizont, akut exacerbation strækker sig over, er tilstrækkelig til at generere præcise og valide data på helbredsrelateret livskvalitet. Ansøger argumenterer videre for, at der er for stor usikkerhed forbundet med at benytte en livstidshorizont, da det ikke vil være muligt over lang tid at estimere, hvor mange gange sygdommen vil blusse op eller i hvor alvorlig grad.

Ansøgers analyse er baseret på data fra Effisayil-1 studiet, og ansøger benytter GPPGA-data for spesolimab-armen og placebo-armen beskrevet i afsnit 2.4.2 som mål for behandlingsrespons.

Medicinrådet anvender ansøgers overordnede tilgang og analysetype med udgangspunkt i, at det ikke er muligt at udføre en retvisende cost-utility analyse grundet usikkerhed omkring varigheden af akut exacerbation og påvirkningen heraf på sundhedsrelateret livskvalitet. Grundet usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt forbundet med ansøgers brug af GPPGA pustulation subscore, jævnfør afsnit 2.6, udfører Medicinrådet en simpel omkostningsanalyse, hvori effektdata fra Effisayil-1-studiet ikke benyttes. Ansøgers model benyttes dog til at modellere behovet for genbehandling i interventionsarmen samt i en følsomhedsanalyse, hvorfor Medicinrådet beskriver modellen i de følgende afsnit.



3.1 Analyseperspektiv

Jævnfør Medicinrådets Metodevejledning benytter ansøger et begrænset samfundsperspektiv. Ansøger har valgt en tidshorizont på 12 uger, svarende til det længste forventede sygdomsforløb forbundet med akut exacerbation. Ansøger benytter ikke *half-cycle correction* eller diskontering, grundet den korte tidshorizont.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

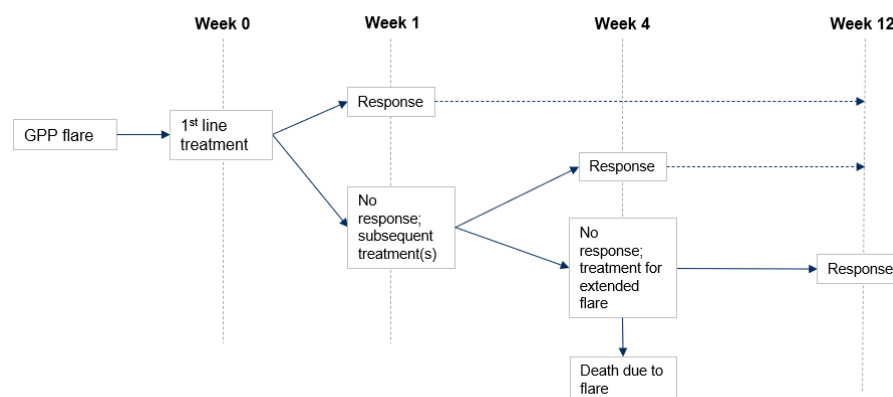
Da Medicinrådet udfører en simpel omkostningsanalyse, vil tidshorizonten i stedet være på 3 uger, da dette svarer til et typisk behandlingsforløb i dansk klinisk praksis, og dermed dækker over relevante lægemiddelomkostninger.

Medicinrådet inkluderer ligeledes ikke diskontering eller *half-cycle correction*.

3.2 Model

Ansøger har baseret den sundhedsøkonomiske analyse på et 12-ugers beslutningstræ, hvori patienter ved baseline starter behandling med enten spesolimab eller acitretin ved moderat exacerbation, og infliximab ved svær exacerbation.

Ansøger modellerer responsrate dagligt i første uge, ugentligt fra uge 1-4 og samlet for uge 4-12. Respons defineres af ansøgers som fuldt eller partielt respons ved GPPGA pustulation subscore på 0 eller 1, hvilket ifølge ansøger fungerer som surrogatmål for tilstrækkelig bedring til udskrivelse. Ansøger benytter den hyppigere modellering af responsrate tidligt i modellen for at modellere den potentielt hurtigere indsættende virkning af spesolimab. Patienter, som ikke responderer i spesolimab-armen efter uge 1, skifter til 2. linjebehandling med enten acitretin, ciclosporin, bimekizumab, infliximab eller guselkumab, mens patienter, som ikke responderer i acitretin- og infliximab-armene, skifter til 2. linjebehandling med enten ciclosporin, bimekizumab, infliximab, guselkumab eller adalimumab. Ansøger opdeler i modellens første fire uger patienter på baggrund af, om de har moderat eller svær exacerbation. Ansøger inkluderer ikke muligheden for tilbagefald efter respons, men inkluderer de patienter, som har behov for genbehandling. Opbygningen af ansøgers model er visualiseret i Figur 2.



Figur 2. Ansøgers sundhedsøkonomiske model



Patienter, som ikke har responderet på behandling ved uge 4, vurderes at have et *extended flare*. Da denne patientgruppe vil repræsentere de patienter, som er sværest at behandle, og som ansøger dermed antager har det sværeste sygdomsforløb, benytter de en øget risiko for død hos disse patienter. Død modelleres ikke for de øvrige patienter i modellen, da akut exacerbation ikke almindeligvis forbindes med en øget risiko for død. Ansøger inkluderer en 3. linjebehandling til patienter med *extended flare*, bestående af en ligelig fordeling mellem patienterne af infliximab, bimekizumab og guselkumab.

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet vurderer, at patienter med generaliseret pustuløs psoriasis med akut exacerbation i dansk praksis ikke opdeles efter, om der er tale om moderat eller svær exacerbation. Medicinerådet vurderer videre, at patienter i dansk klinisk praksis vil blive behandlet med acitretin ved indlæggelse, med mulighed for at skifte til infliximab ved manglende respons efter ca. 3 uger. I dansk klinisk praksis vil der være tale om meget få patienter, som oplever et *extended flare*. Medicinerådet vurderer, at de meget få patienter, der er tale om, typisk vil have meget heterogene sygdomsforløb og være påvirket af en høj grad af behandlingskrævende komorbiditet med exacerbationer som konsekvens af underliggende sygdom, hvormed de lange indlæggelser ikke udelukkende er en konsekvens af patientens GPP. Da disse patienter udgør en meget lille andel, behandlingen af disse patienter i høj grad kan variere, og effekten af spesolimab på *extended flare* ikke er undersøgt, ekskluderer Medicinerådet *extended flare* fra den sundhedsøkonomiske model.

Sandsynlighed for at respondere på behandling

Ansøger inkluderer i den sundhedsøkonomiske model respons og partielt respons, defineret ved en GPPGA pustulation subscore på 0 eller 1. Ansøger benytter sandsynligheder for at respondere på behandling fra Effisayil-1 studiet og argumenterer for, at sandsynligheder for at respondere fra uge 1-4 målt for placeboarmen i studiet svarer til 1. linjebehandling med acitretin eller infliximab og de efterfølgende 2. linjebehandlinger, på trods af at kun én patient i placeboarmen fortsat modtog placebo efter dag 8.

Medicinerådets vurdering af sandsynlighed for at respondere på behandling

Overordnet vurderer Medicinerådet, at GPPGA pustulation subscore ikke er et optimalt mål for respons eller som surrogatmål for, hvorvidt patienter er indlagt, jævnfør afsnit 2.3.4. GPPGA total score eller GPPASI vil muligvis bedre kunne afspejle behandlingsrespons og indlæggelsestid, ansøger har dog valgt ikke at inkludere disse effektmål i den sundhedsøkonomiske analyse på trods af en anmodning fra Medicinerådet herom.

Medicinerådet vurderer, jævnfør afsnit 2.3.4, at ansøgers tilgang til beregning af sandsynligheder efter uge 1, hvor flere patienter i Effisayil-1-studiet får 2. dosis spesolimab, og andre patienter skifter til open-label-behandling med spesolimab fra komparatorarmen, ikke er repræsentativ for dansk klinisk praksis. For komparatorarmen vurderer Medicinerådet videre, at effektdata for 1. uge ikke er repræsentative for dansk klinisk praksis, da sandsynlighederne repræsenterer patienter, som udelukkende har modtaget placebo, mens disse i dansk klinisk praksis vil modtage aktiv behandling med



acitretin eller andre behandlinger. Jævnfør afsnit 1.4 er det ikke påvist, at placebo og acitretin effektmæssigt er sammenlignelige, hvorfor Medicinrådet forventer, at flere vil respondere i dansk klinisk praksis i aktiv behandling. Medicinrådet kan dog ikke udelukke, at spesolimab potentielt har en hurtigere indsættende og potentielt større effekt end acitretin.

Grundet ovenstående usikkerheder udfører Medicinrådet en simplificeret analyse, hvori alle effektparametre udelades, og behandlinger med henholdsvis spesolimab og acitretin antages at være sammenlignelige. I Medicinrådets hovedanalyse vil det således udelukkende være lægemiddelomkostninger for ét behandlingsforløb på 3 uger, som opgøres, inklusive sandsynlighed for genbehandling målt i Effisayil-1-studiet. Effisayil-1-studiet inkluderer ikke oplysninger om genbehandling eller behov for skift af behandling i komparator-armen. Derfor antager Medicinrådet, at alle patienter i komparatorarmen modtager behandling med acitretin ved behandlingsstart, og opfølgende behandling med infliximab i løbet af indlæggelsen.

For at belyse en del af den potentielle effekt af spesolimab udføres en følsomhedsanalyse, hvor data præsenteret af ansøger for henholdsvis spesolimab og placebo i første uge benyttes til at beregne effekt og inkrementelle omkostninger for spesolimab og acitretin. Herved antager Medicinrådet, at ingen patienter på tværs af behandlingsarmene vil opleve effekt mellem dag 8 og uge 3, hvorefter alle patienter antages at respondere og blive udskrevet. I denne følsomhedsanalyse vil skift til efterfølgende behandling antages at ske ved uge 1, på trods af at patienter i dansk klinisk praksis først vil skifte behandling ved uge 3. Dette skyldes, at modellen udelukkende inkluderer effektdata for uge 1, hvorfor det ikke er muligt at beregne andelen, som har behov for behandlingsskift ved uge 3. Grundet Medicinrådets valg om at ekskludere *extended flare* og effektdata efter uge 1, vil tidshorizonten i følsomhedsanalysen ligeledes være 3 uger. Responsrater benyttet i følsomhedsanalysen fremgår af

Tabel 3-1.

Tabel 3-1. Responsrater benyttet i Medicinrådets følsomhedsanalyse

Effekt mål	Behandling	
	Spesolimab	Best standard of care
Respons = GPPGA pustulation subscore på 0 eller 1		
Sandsynlighed for at respondere på dag 2	37 %	0 %
Sandsynlighed for at respondere på dag 3 blandt non-responders fra dag 2	27 %	5,5 %
Sandsynlighed for at respondere på dag 4 blandt non-responders fra dag 3	4 %	2,5 %
Sandsynlighed for at respondere på dag 5 blandt non-responders fra dag 4	4 %	2,5 %



Effekt mål	Behandling	
Sandsynlighed for at respondere på dag 6 blandt non-responders fra dag 5	4 %	2,5 %
Sandsynlighed for at respondere på dag 7 blandt non-responders fra dag 6	4 %	2,5 %
Sandsynlighed for at respondere på dag 8 blandt non-responders fra dag 7	4 %	2,5 %

3.3 Omkostninger

I Medicinrådets hovedanalyse, hvor effekten fra Effisayil-1-studiet ikke benyttes, inkluderes udelukkende lægemiddelomkostninger.

I følsomhedsanalysen, hvor effekten fra Effisayil-1-studiet benyttes, inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger. Derfor vil gennemgang af alle andre omkostningsgrupper end lægemiddelomkostninger udelukkende være i relation til følsomhedsanalysen, hvori effekt inkluderes.

Det er særligt lægemiddelomkostninger, som har betydning for følsomhedsanalysens resultat.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jævnfør Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for 1., 2. og 3. linjebehandlinger som beskrevet i hhv. afsnit 1.3 og lægemidlernes respektive produktresuméer. Lægemiddelspild inkluderes ikke, da dosering stemmer med styrke og pakning på lægemidlerne.

Patienter, som ikke har responderet på behandling efter 1 uge, skifter til 2. linjebehandling, hvor ansøger benytter en fordeling af acitretin, ciclosporin, bimekizumab, infliximab, guselkumab og adalimumab. Fordelingen af patienter mellem disse behandlinger afhænger af alvorlighedsgrad af exacerbation og behandlingsarm.

Patienter, som ikke responderer efter 4 uger, vurderes af ansøger at have et *extended flare*, og modtager derfor 3. linjebehandling med en fordeling af infliximab, bimekizumab eller guselkumab. Ansøger antager, at patienterne fordeles ligeligt på disse tre behandlinger.

Ansøger anvender doser for efterfølgende behandling, jævnfør de respektive lægemidlers produktresuméer.



Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger for 1. linjebehandling. På trods af, at ciclosporin og methotrexat potentielt kan benyttes ved behov for hurtigt indsættende effekt i dansk klinisk praksis, inkluderes disse ikke i den sundhedsøkonomiske analyse, da det ikke er muligt at skelne mellem behovet for disse og øvrige lægemidler i modellen.

Medicinrådet vurderer, jævnfør afsnit 3.2, at bimekizumab, guselkumab og adalimumab ikke er relevante lægemidler at inkludere i en analyse, som skal afspejle nuværende dansk klinisk praksis, og at patienter med *extended flare* ikke inkluderes i modellen. Fordelingen af efterfølgende behandling, som benyttes til patienter, der ikke har responderet ved uge 1, fremgår i Tabel 3-2.

Tabel 3-2. Efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Efterfølgende behandling	Spesolimab	Acitretin	Gennemsnitlig behandlingsvarighed for disse patienter
Acitretin	41 %	0 %	2 uger
Infliximab	14 %	100 %	2 uger
Spesolimab	45 %	0 %	Ikke relevant

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 3-3.

Tabel 3-3. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (september, 2023)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Spesolimab	450 mg	2 stk.	■	Ansøger
Acitretin	25 mg	50 stk.	■	Amgro
Infliximab	100 mg	3 stk.	■	Amgro

3.3.2 Administrationsomkostninger

Administrationsomkostninger anvendes kun til følsomhedsanalysen, som inkluderer effekt fra uge 1 i Effisayil-1-studiet.

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af intravenøse behandlinger på hospitalet. Da disse omkostninger har minimal betydning for analysens samlede resultat, præsenterer Medicinrådet ikke antagelser vedrørende administrationsomkostninger yderligere, men benytter ansøgers antagelser i følsomhedsanalysen, hvor effekt fra Effisayil-1-studiet inkluderes. Antagelser vedrørende administrationsomkostninger er beskrevet i ansøgers ansøgning.



Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

3.3.3 Monitoreringsomkostninger

Monitoreringsomkostninger anvendes kun til følsomhedsanalysen, som inkluderer effekt fra uge 1 i Effisayil-1-studiet.

Ansøger antager, at 60 % af patienter, som oplever moderat exacerbation, modtager behandling ambulant eller ved egen læge, mens 40 % af disse patienter indlægges. For patienter med svær exacerbation antager ansøger, at 100 % indlægges. Endelig antager ansøger, at 36 % af patienter, som oplever *extended flare*, behandles ambulant, mens de resterende 64 % indlægges, baseret på data fra Effisayil-1-studiet. Ansøger inkluderer opdelingen mellem ambulant behandling og behandling under indlæggelse, på trods af at behandling med spesolimab kun er tiltænkt ved indlæggelse, fordi antallet af indlagte patienter er af afgørende betydning for monitoreringsomkostningerne.

For patienter, som indlægges, antager ansøger, at patienter med moderat exacerbation maksimalt indlægges i 10 dage, mens patienter med svær exacerbation maksimalt indlægges i 21 dage.

Til at beregne omkostninger forbundet med indlæggelse benytter ansøger DRG-taksten: 09MA03, DL401 "Psoriasis pustulosa generalisata, NABE intensiv observation". Ansøger benytter langliggertaksten for denne til at beregne forventede omkostninger for hver dag, patienterne er indlagt, i den fulde periode.

Efter udskrivelse antager ansøger, at patienterne går til regelmæssig ambulant opfølgning, og at antallet af opfølgende besøg er afhængigt af sværhedsgraden af patientens exacerbation. Ansøger antager, at patienter med moderat exacerbation har tre opfølgende besøg, patienter med svær exacerbation har fem, og at patienter, som oplever *extended flare*, har syv. For omkostninger relateret til opfølgende besøg benytter ansøger taksten: 09MA98, DRG 2023, BVAA91 "Samtale med speciallæge", svarende til 1.634 DKK.

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at ansøger overestimerer andelen af patienter, som på nuværende tidspunkt indlægges ved exacerbation i dansk klinisk praksis. Hvorvidt patienter indlægges, afhænger af en lang række faktorer, såvel interne som eksterne for den enkelte patient, hvorfor det ikke er meningsfuldt at basere indlæggelsesraten på graden af exacerbation. Medicinerådet estimerer på baggrund af nuværende dansk klinisk praksis, at det kun er svær exacerbation, som medfører indlæggelser, og at disse maksimalt varer 10 dage, når ikke "*extended flare*" medregnes.

Medicinerådet bemærker desuden, at ansøger benytter langliggertaksten for DRG-taksten: 09MA98 til at beregne den daglige takst for indlæggelse i hele indlæggelsesperioden, hvilket ikke er korrekt, jævnfør måden hvorpå DRG opgøres. Da ansøger ikke har inkluderet en micro-costing-tilgang, benytter Medicinerådet dog ansøgers tilgang til brugen af DRG-taksten: 09MA98. Dette gøres som bedste



tilgængelige alternativ ved manglen på en nøjagtig beregning, på trods af at ansøgers fremgangsmåde ikke er metodisk korrekt.

Medicinerådet vurderer, at ansøger overestimerer antallet af opfølgende besøg, og at dette antal ikke kan antages at være afhængigt af sværhedsgraden af exacerbation, idet patienter kun vil blive indkaldt til få opfølgende besøg, før de igen indgår i deres vanlige interval for regelmæssig monitorering af sygdom hver 3. måned. Antallet af opfølgende besøg og omkostninger forbundet med dette ses i Tabel 3-4.

Tabel 3-4. Antal opfølgende besøg efter indlæggelse og omkostninger forbundet hermed

Antal opfølgende besøg efter indlæggelse	Enhedsomkostning pr. besøg	Totale omkostninger
3	1,634 DKK	4,902 DKK

3.3.4 Bivirkningsomkostninger

Bivirkningsomkostninger anvendes kun til følsomhedsanalysen, som inkluderer effekt fra uge 1 i Effisyail-1-studiet.

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med alvorlige behandlingsrelaterede bivirkninger målt i Effisyail-1-studiet. Da disse omkostninger har minimal betydning for analysens samlede resultat, præsenterer Medicinerådet ikke antagelser vedrørende bivirkningsomkostninger yderligere, men benytter ansøgers antagelser. Antagelser vedrørende administrationsomkostninger er beskrevet i ansøgers ansøgning.

3.3.5 Patientomkostninger

Patientomkostninger anvendes kun til følsomhedsanalysen, som inkluderer effekt fra uge 1 i Effisyail-1-studiet.

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet samt under indlæggelse og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Under indlæggelse beregner ansøger 16 timers patienttid pr. døgn for at reflektere patienternes vågne timer.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jævnfør Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøger opdeler beregningerne af patienttid afhængigt af sværhedsgraden af exacerbation, baseret på indlæggelsestider og antal opfølgende ambulante besøg gennemgået i afsnit 3.3.3.

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger, men ændrer tidsforbruget, så det stemmer overens med Medicinerådets vurderinger vedrørende indlæggelsestider, indlæggelseslængde og opfølgende besøg efter indlæggelse, jævnfør afsnit 3.3.3. Medicinerådet ændrer ligeledes antallet af timer, som medregnes i patienttid pr. døgn under indlæggelse, til 24 timer.



Herudover ændres taksten for patienttid til den nuværende gældende takst på 203 DKK pr. time, jævnfør Medicinrådets katalog over enhedsomkostninger.

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 3-5. I hovedanalysen, hvor Medicinrådet udelukkende medtager lægemiddelomkostninger, vil øvrige ændringer til ansøgers oprindelige analyse ikke blive beskrevet yderligere, da alt på nær doserne og antallet af genbehandlinger udelades fra modellen.

Tabel 3-5. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets følsomhedsanalyse med brug af Effisayil-1-studiedata

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Opdelingen af sværhedsgrad af exacerbation	Opdelt i moderat, svær og <i>extended</i>	Ikke opdelt, <i>extended flare</i> ikke inkluderet	Afsnit 3.2
Behandlingslinjer (primært komparator)	Acitretin/infliximab som 1. linje, diverse som 2. linje, 3. linje inkluderet	Acitretin som 1. linje, infliximab som 2. linje, 3. linje ekskluderet	Afsnit 3.2
Effektdata benyttet	Uge 1 og 2 fra Effisayil-1	Kun uge 1 fra Effisayil-1	Afsnit 3.2
DRG-takst for indlæggelse	Langliggertakst benyttet til beregning af daglig takst for hele perioden	Fuld takst benyttet til alle indlæggelser med mindre end 16-dages varighed.	Afsnit 3.3.3
Indlæggelsestid for non-responders	10-21 dage afhængigt af sværhedsgrad af exacerbation	10 dage, ikke afhængigt af sværhedsgrad af exacerbation	Afsnit 3.3.3
Patienttid under indlæggelse	16 timer i døgnet	24 timer i døgnet	Afsnit 3.3.5
Enhedsomkostning, patienttid	181 DKK/time	203 DKK/time	Afsnit 3.3.5

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse, som er en simpel prissammenligning, ses inkrementelle omkostninger pr. patient for et behandlingsforløb med spesolimab på 3 uger, inklusive behov for løbende genbehandling, på [REDACTED] DKK. Dette resultat skyldes udelukkende



forskellen i lægemiddelomkostninger for et gennemsnitligt behandlingsforløb. Regnes resultatet med AIP, ses inkrementelle omkostninger på 161.481 DKK.

3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

I Medicinrådets følsomhedsanalyse, hvor der antages en effektforskel mellem spesolimab og nuværende behandlingsmuligheder svarende til forskellen mellem spesolimab og placebo i studiet, og hvor GPPGA pustulation subscore antages at være et surrogat for indlæggelsestiden, ses inkrementelle omkostninger pr. patient for spesolimab på [REDACTED] DKK. Her er det også lægemiddelomkostninger, som øger de inkrementelle omkostninger, imens patientomkostninger og monitoreringsomkostninger sænker dem. Regnes følsomhedsanalysen med AIP, ses inkrementelle omkostninger på 141.689 DKK.

Medicinrådets ekskludering af *extended flare* er af afgørende betydning for følsomhedsanalysens resultat, da inklusion af *extended flare* ved ansøgers tilgang fører til endnu kortere indlæggelsestider i spesolimab-armen. Dette ville medføre en større forskel på patient- og monitoreringsomkostninger, hvilket sænker de samlede inkrementelle omkostninger yderligere.

Tabel 3-6. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse, DKK

	Spesolimab	Acitretin	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	1.726	0	1.726
Monitoreringsomkostninger	18.004	29.450	-11.446
Bivirkningsomkostninger	1.655	1.224	431
Patientomkostninger	32.884	43.387	-10.503
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Da Medicinrådet i hovedanalysen udfører en simpel prissammenligning, udføres ikke øvrige følsomhedsanalyser.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 10 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med spesolimab. Dette baseres på et estimat af 20 patienter,



som oplever moderat til svær exacerbation årligt, hvoraf 10 forventes at være kandidater til behandling med spesolimab. Dette tal antages at være det samme i alle 5 år.

Ansøger forventer på baggrund af ekspertudtalelser, at de vil opnå en markedsandel på 75 %, hvorved 7,5 af de 10 patienter årligt vil blive behandlet med spesolimab ved en anbefaling.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 5-6 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med spesolimab til den pågældende indikation i de første to år, og at dette tal muligvis vil stige til 10 patienter for de efterfølgende år. Denne stigning skyldes, at lægemidlet potentielt vil blive brugt hyppigere, hvis der opbygges erfaring i dansk klinisk praksis med brug af lægemidlet.

Hvis spesolimab anbefales, forventer Medicinerådet, at 100 % af ovennævnte patienter i de respektive år, som er kandidater til behandling, vil blive behandlet med lægemidlet.

Tabel 4-1. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Spesolimab	6	6	10	10	10
Acitretin	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Spesolimab	0	0	0	0	0
Acitretin	10	10	10	10	10

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af spesolimab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 4-2.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. [REDACTED] DKK i år 5.

Tabel 4-2. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Diskussion

I sammenligning med placebo er spesolimab mere effektivt til at reducere hudsymptomer, primært pustler, hos patienter, som er indlagt på grund af exacerbation ved GPP. Der er ikke påvist en effekt på udbredelsen af hudsymptomer, smerte og livskvalitet. Sikkerhedsprofilen ved spesolimab vurderes at være acceptabel, dog er det nødvendigt at være opmærksom på risikoen for infektioner. Ca. en tredjedel af patienterne havde brug for en ekstra dosis spesolimab efter en uge.

Det primære effektmål i studiet er GPPGA pustler subscore, det vil sige, hvorvidt alle pustler forsvinder ved behandlingen. Dette er den eneste effekt af spesolimab, som kan påvises i det kliniske studie. Men pustler alene giver ikke et fyldestgørende billede af patientens tilstand, hvilket også afspejles i, at der ikke kan påvises en effekt målt på de øvrige effektmål.

Vurderingen er begrænset af en kort opfølgingsperiode, og at komparator er placebo. Derfor giver datagrundlaget ikke mulighed for at vurdere effekten på længere sigt, og heller ikke om spesolimab er et bedre behandlingsalternativ sammenlignet med nuværende behandlingsmuligheder, eller om det fører til kortere indlæggelse. Desuden er der en høj andel af asiater i det kliniske studie, og gennemsnitsalderen er lavere end blandt patienter med svær GPP i Danmark, hvilket potentielt begrænser overførbareheden af resultaterne til patienter i dansk klinisk praksis.

Grundet de store usikkerheder forbundet med datagrundlaget for effekt, har Medicinrådet præsenteret en sundhedsøkonomiske hovedanalyse, som udelukkende inkluderer lægemiddelomkostninger. Dermed repræsenterer Medicinrådets hovedanalyse et mere konservativt scenarie, hvor effekten af acitretin antages at være den samme som effekten af spesolimab i Effasyil-1-studiets 1 uge. Denne antagelse er ikke påvist ved kliniske data.

Til gengæld vurderer Medicinrådet, at ansøgers antagelser om, at effekten af spesolimab afspejles tilstrækkeligt ved måling af GPPGA pustulation subscore på 0 eller 1, og at effekten af acitretin svarer til effekten af placebo, ikke er plausible.

Medicinrådets ekskludering af *extended flare* er af afgørende betydning for analysens resultat, da inklusion af *extended flare* ved ansøgers tilgang fører til langt kortere indlæggelsestider i spesolimab-armen, hvilket vil betyde, at lavere patientomkostninger sænker meromkostningen. Ansøger antager, at alle patienter, som ikke responderer på placebo i Effasyil-1-studiet, vil opleve *extended flare*, hvilket Medicinrådet vurderer til ikke at være klinisk plausibelt.



7. Referencer

1. Bachelez H. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(3):adv00034.
2. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *Bd. 31, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* Blackwell Publishing Ltd; 2017. s. 1792–9.
3. Pfohler C, Muller CSL, Vogt T. Psoriasis vulgaris and psoriasis pustulosa - epidemiology, quality of life, comorbidities and treatment. *Curr Rheumatol Rev.* 2013;9(1):2–7.
4. Sampogna F, Tabolli S, Söderfeldt B, Axtelius B, Aparo U, Abeni D. Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36. *British Journal of Dermatology.* 2006;154(5):844–9.
5. Kharawala S, Golembesky AK, Bohn RL, Esser D. The clinical, humanistic, and economic burden of generalized pustular psoriasis: a structured review. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(3):239–52.
6. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [internet]. 2022. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
7. Haugaard JH, Thein D, Egeberg A. Characteristics and Prognosis in First-Time Hospitalized Generalized Pustular Psoriasis Patients: Insights from National Databases. *Br J Dermatol.* 2023;
8. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1029–72.
9. Lu J, Wang Y, Li Y, Gong Y, Ding Y, Shi Y. Comparative Study on the Clinical Efficacy and Safety of Acitretin and MTX in the Treatment of Pustular Psoriasis by TLR7/MyD88/CXCL16 Pathway. *Appl Bionics Biomech.* 2022;2022.
10. Torii H, Terui T, Matsukawa M, Takesaki K, Ohtsuki M, Nakagawa H, et al. Safety profiles and efficacy of infliximab therapy in Japanese patients with plaque psoriasis with or without psoriatic arthritis, pustular psoriasis or psoriatic erythroderma: Results from the prospective post-marketing surveillance. *J Dermatol.* 2016;43(7):767–78.
11. Bachelez H, Choon S-E, Marrakchi S, Burden AD, Tsai T-F, Morita A, et al. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(26):2431–40.
12. Burden AD, Bissonnette R, Lebwohl MG, Gloede T, Anatchkova M, Budhiarso I, et al. Psychometric validation of the generalized pustular psoriasis physician global



assessment (GPPGA) and generalized pustular psoriasis area and severity index (GPPASI). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2023;37(7):1327–35.

13. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–6.
14. Shikhar R, Harding G, Leahy M, Lennox RD. Minimal important difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): results from patients with chronic idiopathic urticaria. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:36.
15. Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the dermatology life quality index (DLQI): Further data. *Dermatology*. 2015;230(1):27–33.
16. <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/8697#a060>. Acitretin “Orifarm”.
17. <https://pro.medicin.dk/Medicin/Indholdsstoffer/688>. Methotrexat .



8. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener	
Formand	Indstillet af
Diljit Kaur Knudsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Dermatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
<i>Deltager ikke</i>	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Mathias Tiedemann Svendsen <i>(næstformand, overlæge)</i>	Region Syddanmark
<i>Udpegning i gang</i>	Region Sjælland
Lone Skov <i>Professor, overlæge</i>	Region Hovedstaden
Lotte Aggergaard <i>Cand.pharm., farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Maija Bruun Haastrup <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Eli Glückstadt <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Andreas H. M. Jensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



9. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13. december 2023	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk