

Baggrundsnotat for biologisk behandling af hidrosadenitis suppurativa

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlings-områder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger: Dermatologiske, mave-tarm medicinske, kirurgiske og plastikkirurgiske afdelinger. Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for biologisk behandling af hidrosadenitis suppurativa under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	2016.11.30	Version: 1.0 Dok.nr: 241155 Offentliggjort: December 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	3
6 Metode.....	4
7 Effekt og bivirkninger	5
8 Adherence	10
9 Håndtering af lægemidlerne	11
10 Værdier og præferencer.....	11
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	12
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	12
13 Kriterier for igangsætning af behandling	13
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	13
15 Kriterier for skift af behandling	13
16 Kriterier for seponering af behandling.....	13
17 Algoritme.....	13
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	14
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	14
20 Referencer	14
21 Bilagsoversigt.....	15
22 Fagudvalgets sammensætning.....	15
23 Ændringslog	15
Bilag 1 - Litteraturløse	16
Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål	17

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

MODERAT-SVÆR HIDROSADENITIS SUPPURATIVA	
Anvend som 1. valg til min. 70 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Adalimumab. Forfyldt sprøjte eller pen, subkutan behandling. 4 x 40 mg uge 0 (givet samme dag), 2 x 40 mg uge 2 (givet samme dag) og 40 mg ugentligt fra uge 4.
Overvej (Svag anbefaling for)	Infliximab. Hætteglas (100 mg) til intravenøs behandling. 5 mg pr. kg legemsvægt uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge.

3 Forkortelser

RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
DDS	Dansk Dermatologisk Selskab
DLQI	Dermatology Life Quality Index
HS	Hidrosadenitis Suppurativa
HiSCR	Hidrosadenitis Suppurativa Clinical Response
LOCF	Last Observation Carried Forward
PGA	Physician Global Assessment
SAE	Serious Adverse Event
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
VAS	Visuel Analog Skala

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Hidrosadenitis suppurativa (HS) er en kronisk, recidiverende, inflammatorisk lidelse, der typisk debuterer efter puberteten. Klinisk er sygdommen præget af noduli (inflammerede/ikke-inflammerede), fistler (eventuelt suppurerende), abscesser og ardannelse. Sygdommen er lokaliseret til områder med apokrine kirtler (axillært, inguinalt og anogenitalt), men ses også infra-mammært og genitofemoralt. Behandlingsvalg afhænger af sværhedsgrad og effekt/bivirkninger. Behandlingsmulighederne er topikale behandlinger, peroral behandling med antibiotika eller retinoider, biologisk behandling, laser og kirurgi.

HS behandles i speciallægepraksis samt på landets fem dermatologiske hospitalsafdelinger (Aarhus Universitetshospital, Odense Universitetshospital, Sjællands Universitetsygehus Roskilde, Bispebjerg-Frederiksberg Hospital og Herlev-Gentofte Hospital). Herudover behandles en ukendt andel af HS-patienter i andre specialer (kirurgi, plastikkirurgi, almen praksis).

4.2 Patientgrundlag

Prævalensen af HS i Danmark er estimeret til 1 % (~ 56.000)¹. Incidensen i Danmark kendes ikke, men er opgjort til 6/100.000 person-år i USA². Klassifikation af HS i let, moderat og svær sygdom følger den internationale anerkendte Hurley stadieinddeling fra 1989³, som anvendes på alle dermatologiske afdelinger i Danmark. Let hidrosadenitis svarer til abscesdannelse, enkelte eller multiple, uden fisteldannelse og uden ardannelse. Moderat hidrosadenitis svarer til spredte recidiverende abscesser, enkle eller multiple, med fistel- og ardannelse. Svær hidrosadenitis svarer til multiple forbundne fistelgange og abscesser i et anatomisk område. Omkring 68 % har let sygdom (Hurley stadium I), 28 % moderat sygdom (Hurley stadium 2) og 4 % svær sygdom (Hurley stadium III)⁴ svarende til ca. 18.000 personer med moderat til svær HS i Danmark. Biologisk behandling er godkendt til brug ved moderat til svær HS.

Der er ved en opgørelse på de fem dermatologiske hospitalsafdelinger december 2015 i alt 797 patienter i forløb med diagnosen HS, hvoraf 41 får biologisk behandling svarende til 5,1 %. Andelen af HS-patienter, der behandles i andre specialer (kirurgi, plastikkirurgi, almen praksis) er ukendt. Det er RADS vurdering, at der kan forventes en stigning i andelen af patienter, der sættes i behandling med biologisk lægemiddel til højst 130 patienter indenfor 5 år, i takt med mere udbredt kendskab til sygdom og behandlingsmuligheder.

Det skal bemærkes, at der er stor diskrepans på nuværende tilgængelige prævalensdata og det faktuelle antal patienter i behandling på de dermatologiske hospitalsafdelinger. De publicerede prævalenstal bygger på selvrapporing.

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler, som er de biologiske lægemidler, hvorpå der ved vores litteratursøgning er fundet minimum ét randomiseret, kontrolleret studie (RCT) vedrørende behandling af moderat-svær HS:

L04AB01	Etanercept (Anti-TNF-alfa antistof)
L04AB02	Infliximab (Anti-TNF-alfa antistof)
L04AB04	Adalimumab (Anti-TNF-alfa antistof)
L04AC03	Anakinra (IL-1 receptorantagonist)

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

Hvordan er effekten af biologisk behandling på moderat til svær hidrosadenitis suppurativa i forhold til placebo og øvrige biologiske lægemidler, vurderet på sygdomssværhedsgrad, livskvalitet og alvorlige bivirkninger (SAE).

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Population

P = Patienter med moderat til svær HS

RADS har besluttet at vurdere effekten hos patienter med moderat til svær HS. Patienter med HS, der indgår i symptomkompleks med andre sygdomme, f.eks. inflammatoriske tarm-sygdomme, er ikke medtaget.

Interventioner

- I₁ = Etanercept
- I₂ = Infliximab
- I₃ = Adalimumab
- I₄ = Anakinra

Der er i DK tradition for anvendelse af biologiske lægemidler, der både har opnået og ikke opnået indikationen til behandling af HS. RADS har derfor besluttet at medtage alle biologiske lægemidler, hvor der foreligger minimum ét RCT identificeret ved søgning i databasen PubMed. Der foreligger RCTer for henholdsvis adalimumab, infliximab, etanercept og anakinra. Adalimumab er for nuværende det eneste indregistrerede biologiske lægemiddel med indikationen HS i DK.

Comparatorer

- C₁ = Etanercept
- C₂ = Infliximab
- C₃ = Adalimumab
- C₄ = Anakinra
- C₅ = Placebo

Effekt-/bivirkningsmål (outcome)

- O₁ = Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- O₂ = Physician Global Assessment (PGA)
- O₃ = Hidrosadenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR50)
- O₄ = Serious adverse events (SAE)

Der er udelukkende medtaget validerede effektmål. Et fald på 4 point er anvendt som minimale klinisk relevante fald for DLQI⁵. Dog vil et fald på 4 ikke altid kunne anses som klinisk relevant, hvis faldet forekommer indenfor samme DLQI-niveau⁶. For PGA's vedkommende er et fald på 2 niveauer i forhold til baseline betragtet som klinisk relevant⁷ og for HiSCR er en ≥ 50 % reduktion i antallet af inflammatoriske læsioner (abscesser og inflammatoriske noduli) uden øgning i antal abscesser eller drænerende fistler betragtet som klinisk relevant⁸.

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

Der er foretaget litteratursøgning februar 2016. Biologiske lægemidler, hvor der foreligger minimum 1 RCT på HS-patienter, er identificeret i databasen PubMed ved brug af søgetermerne: "hidradenitis suppurativa" og "randomized clinical trial" (se bilag 1: Søgestreng 1). Der foreligger RCTer for henholdsvis adalimumab, infliximab, etanercept og anakinra. Der er efterfølgende foretaget søgning i databaserne PubMed, Embase, Cochrane Library og ClinicalTrials.gov med søgetermerne: "hidradenitis suppurativa" og "lægemidlets navn" (se bilag 1: Søgestreng 2). Alle artikler med relevant patientpopulation, intervention, komparator og effekt/bivirkningsmål er medtaget. I august 2016 er publiceret yderligere ét RCT med adalimumab, der er medtaget i baggrundsnotatet.

7 Effekt og bivirkninger

Resultaterne fra de vurderede studier er gengivet i bilag 2.

Generelt er der tale om små studier med stor variation i, hvilke scoringssystemer der er anvendt for at måle outcome, hvilket gør sammenligning vanskelig. Samtidig har en del af de benyttede skalaer ikke en klar definition af klinisk relevant fald som effektmål. For infliximabs vedkommende er der kun tale om ét randomiseret og blindet studie⁹, for etanercept også ét enkelt randomiseret blindet studie¹⁰, for anakinra¹¹ ligeledes ét randomiseret blindet studie, mens der for adalimumabs vedkommende er tale om fire randomiserede blinde studier^{7,12,13}. Endelig er anvendt forskellige doseringer for etanercept, adalimumab og infliximab. Der er ingen head-to-head studier.

Adalimumab:

Klinisk effekt:

Der findes fire RCT på adalimumab og HS^{7,12,13}. To studier fandt en signifikant effekt på DLQI, ét studium en signifikant effekt på PGA, og to studier en signifikant effekt på HiSCR.

Miller *et al.* 2011¹² udførte et mindre studie af adalimumab (loading dosis 80 mg uge 0 efterfulgt af 40 mg hver anden uge fra uge 1) og placebo i henholdsvis 15 og 6 patienter. Effektmål blev vurderet efter uge 12, manglende data blev behandlet ved "last observation carried forward (LOCF)". Studiet viste ændring i DLQI på -3,67 (Standard deviation [SD]: 9,6) og +1 (SD: 2,28) for henholdsvis adalimumab og placebo resulterende i en klinisk relevant middelforskel på -4,67 (95 % CI: -9,86 – 0,52) ($p=0,06$). Som mål for klinisk effekt er anvendt Sartorius score, som ikke har et defineret klinisk relevant fald og derfor ikke er inkluderet som effektmål i nærværende baggrundsnotat og ikke behandles yderligere.

Kimball *et al.* 2012⁷ inkluderede 154 patienter, som blev randomiseret 1:1:1 til henholdsvis adalimumab 40 mg hver 2. uge (loading dosis 80 mg og 40 mg/2. uge fra uge 1) (52 patienter), 40 mg ugentligt (loading dosis 160 mg uge 0, 80 mg uge 2, 40 mg/uge fra uge 4) (51 patienter) og placebo (51 patienter). Effektmål blev vurderet efter 16 uger, manglende data blev behandlet ved LOCF. Studiet viste ændringer i DLQI på -2,8 (Standard error [SE]: 0,9), -6,0 (SE: 0,9) og -1,9 (SE: 0,9) for henholdsvis adalimumab hver anden uge, adalimumab hver uge og placebo, resulterende i en ikke signifikant middelforskel på -0,90 (95 % CI: -3,3 – 1,4) mellem adalimumab hver anden uge og placebo, og en signifikant middelforskel på -4,20 (95 % CI: -6,6 – -1,8) mellem adalimumab hver uge og placebo. Som mål for den kliniske effekt blev PGA anvendt på en 6-trins skala. Klinisk respons blev defineret som minimal eller mild sygdom med minimum to graders forbedring fra baseline. Studiet fandt en signifikant forskel i andelen som opnåede klinisk relevant fald i gruppen 40 mg ugentligt sammenlignet med placebo, difference 13,7 % (95 % CI: 1,7 %-25,7 %, $p=0,025$) og et

mindre ikke signifikant fald i gruppen 40 mg hver 2. uge sammenlignet med placebo, difference 5,6 % (95 % CI: -4,0 % - 15,3 %, $p=0,25$) (RR 2.45, 95 % CI 0.50-12.07). Henholdsvis 17,6 % i gruppen 40 mg ugentligt, 9,6 % i gruppen 40 mg hver anden uge og 3,9 % i placebogruppen opnåede et klinisk relevant fald i PGA efter 16 uger.

Kimball *et al.* 2016¹³ beskriver 2 multicenterstudier med henholdsvis 307 og 326 patienter randomiseret 1:1 til adalimumab 40 mg ugentligt (loading dosis 160 mg uge 0, 80 mg uge 2, 40 mg/uge fra uge 4) (totalt 316 personer) eller placebo (totalt 317 personer). Det kliniske effektmål HiSCR blev vurderet efter 12 uger. Studium 1 viste et HiSCR respons på 41,8 % for adalimumabgruppen og 26,0 % for placebogruppen ($p=0,003$). Studium 2 viste et HiSCR respons på 58,9 % i adalimumabgruppen vs. 27,6 % i placebogruppen ($p<0,001$). Det skal bemærkes, at patienterne i studium 1 i gennemsnit havde en højere baseline kropsvægt samt ved baseline en sværere grad af sygdom i forhold til studium 2.

Øvrige studier drejer sig om små studier, hvor man finder blandede resultater.

Amano *et al.* 2010¹⁴ udførte et prospektivt open-label observationelt studie af 10 patienter med moderat-svær HS over 13 uger. Alle patienter modtog 160 mg adalimumab ved uge 0, 80 mg ved uge 1 og efterfølgende 40 mg hver anden uge indtil 12 uge. Seks patienter gennemførte, fire udgik pga. manglende effekt. Median DLQI viste et ikke signifikant fald på 1 fra baseline uge 0 (13,0) til uge 12 (12,0) ($p=0,065$). Klinisk effekt blev målt med PGA, og studiet fandt ingen forskel, dog er dette ikke rapporteret kvantitativt.

Blanco *et al.* 2009¹⁵ udførte en retrospektiv case serie af seks HS patienter, som modtog 40 mg adalimumab hver anden uge uden initial loading dosis. Ved utilstrækkelig kontrol øgedes dosisinterval til hver uge, og til hver 3. uge ved god respons. Studiet fandt et gennemsnitligt fald i DLQI efter et år på 18 fra en baseline på 23,7 ($p=0,03$, konfidensinterval ikke angivet).

Van Rappard *et al.* 2012¹⁶ sammenlignede to patientkohorter behandlet med enten infliximab (5 mg/kg) eller adalimumab (40 mg hver anden uge) fra samme hospital, men startende på forskellige tidspunkter hhv. 2005 og 2009. Én patient i adalimumab kohorten droppede ud pga. psykologiske problemer. Studiet viste en reduktion i gennemsnitlig DLQI for adalimumab fra 13,3 (SD:7,1) til 11,7 (SD:9,9) ($p = 0,66$) efter et år (middelforskel 1,6).

Sotiriou *et al.* 2012¹⁷ udførte et prospektivt open-label studie af 15 moderat-svær HS patienter behandlet med 40 mg adalimumab hver uge i 24 uger, efterfulgt af 24 ugers follow-up. Studiet viste en reduktion af DLQI på 11,1 fra 15,9 ved baseline til 4,8 ved uge 24 ($p= 0,001$; konfidensinterval ikke oplyst) og 12,2 ved uge 48 ($p= 0,005$; konfidensinterval ikke oplyst).

Bivirkninger:

I de inkluderede studier har 23 ud af 511 patienter behandlet med adalimumab og 13 ud af 372 i placebo-gruppen SAE. Der var typisk tale om infektioner, hvor flere førte til indlæggelse til antibiotisk behandling. Et studium er frasorteret (Sbidian 2015)¹⁸, idet flere biologiske lægemidler var brugt, og SAE ikke var opgjort for hvert enkelt lægemiddel.

Miller *et al.* 2011¹² rapporterede ingen SAE og intet frafald for både adalimumab og placebo-grupperne. Infektioner forekom i ti patienter behandlet med adalimumab og en patient i placebo-gruppen. Kimball *et al.* 2012⁷ rapporterede fire, tre og to SAE for henholdsvis adalimumab hver uge, adalimumab hver anden uge og placebo resulterende i en hazard ratio mellem adalimumab hver anden uge og placebo på RR 1,47 (95 % CI: 0,26-8,44) og mellem adalimumab hver uge og placebo på 2,0 (95 % CI 0,38-10,44). Studiet viste altså ikke statistisk signifikant forskel mellem intervention og placebo i forekomsten af SAE. En metaanalyse af adalimumab 40 mg hver 2. uge baseret på poolede data fra Miller *et al* 2011¹² og Kimball *et al* 2012⁷ viste ingen signifikant forskel i forekomsten af SAE (RR 1,47 (95 % CI: 0,26-8,44)¹⁸. Endeligt rapporterede Kimball *et al.* 2016¹³ henholdsvis 5 (1,6 %) og 8 (2,5 %) SAE for

adalimumab- og placebogruppen, heraf 1 tilfælde af brystcancer i placebogruppen, 1 tilfælde af spinocellulært carcinom på næsen i adalimumabgruppen og 1 dødsfald (hjertestop) 42 dage efter sidste dosering af adalimumab.

Der blev ikke observeret nogen SAE eller infektioner under Amano *et al.* 2010¹⁴ studiet, og ingen patienter oplevede SAE i Sotiriou *et al.* 2012¹⁷ studiet.

Samlet vurdering:

Fem studier opgør effekten af adalimumab på moderat-svær HS målt ved fald i DLQI: to RCT^{7,12}, to prospektive open-label studier^{14,17} og et retrospektivt case series studium¹⁵. En metaanalyse¹⁹ med pooled DLQI data viser en gennemsnitlig difference på -1,61 (95 % CI: -3,86 – 0,64) for adalimumab 40 mg hver 2. uge, som ikke er en klinisk relevant forskel. Det ene RCT-studie⁷ viser et klinisk relevant fald udelukkende ved doseringen 40 mg ugentligt, og ét open-label studium¹⁷ finder ligeledes et fald i DLQI ved behandling med adalimumab 40 mg på ugentlig basis. To studier har PGA som effektmål: Ét open-label¹⁴ (dosering 40 mg hver 2. uge) og et RCT⁷ (dosering 40 mg ugentlig). Ved doseringen 40 mg hver 2. uge var der ikke noget fald i PGA¹⁴, mens RCT-studiet⁷ viser en signifikant effekt på PGA ved dosering 40 mg ugentligt, difference 12,7 % (95 % CI: 1,7 %-25,7 %, p=0,025) men ikke ved 40 mg hver 2. uge. To studier (RCT) viste effekt med HiSCR ved doseringen adalimumab 40 mg ugentligt¹³.

RCT-studiet⁷ med effekt på DLQI og PGA, og RCT-studierne¹³ med effekt på HiSCR, har i sig selv høj kvalitet og lav risiko for bias og er vurderet til høj grad af evidens. Vurderingen af både DLQI, PGA og HiSCR baseres imidlertid kun på et enkelt RCT hver; for DLQI og PGA's vedkommende støttet af enkelte open-label studier. Det samlede patientgrundlag er dog stort (808). Derfor vurderer RADS den samlede evidens for adalimumab ved doseringen 160 mg uge 0, 80 mg uge 2, 40 mg ugentligt fra uge 4 som høj. Der er ikke evidens for adalimumab i doseringen 80 mg uge 0, 40 mg uge 1 og herefter 40 mg hver 2. uge.

Etanercept

Klinisk effekt og bivirkninger:

Der foreligger ét mindre RCT¹⁰ (Adams *et al.* 2010) med 20 patienter, som modtog 50 mg etanercept eller placebo to gange ugentligt over 12 uger, efterfulgt af 12 uger, hvor alle patienter modtog 50 mg to gange ugentligt (open label). Studiet viste ikke nogen signifikant effekt målt ved DLQI eller PGA mellem intervention og placebo (absolutte tal ikke angivet). Der fandtes ingen SAE i studiet i nogen af grupperne.

Derudover findes flere små, ukontrollerede forsøg.

Cusack *et al.* 2006²⁰ udførte et prospektivt studie af seks moderat-svær HS patienter behandlet med 25 mg etanercept to gange ugentligt over 24 uger. Studiet viste en reduktion af gennemsnitlig DLQI på 11,6 (p-værdi ikke oplyst) fra baseline 17,8 til 6,2 ved uge 24.

Lee *et al.* 2009²¹ udførte et prospektivt open-label studie på 15 moderat-svær HS patienter, behandlet med 50 mg hver uge, over 12 uger. Studiet fandt en statistisk ikke signifikant reduktion af median PGA på 0,85 fra baseline 4,35 til 3,5 ved uge 12. Studiet fandt en mindre reduktion af DLQI på 4,0 fra baseline 19,0 til 15,0 (p=0,02; konfidensinterval ikke oplyst). Om end umiddelbart klinisk relevant fald, forekommer faldet i DLQI-point indenfor samme DLQI-niveau⁶.

Sotiriou *et al.* 2009²² er en open label case series med fire patienter med moderat-svær HS behandlet med etanercept 25 mg to gange ugentligt (én patient dosisøget til 50 mg x 2/uge) i seks måneder efterfulgt af tre måneders follow-up. Alle fire cases beskrives med bedring vurderet på Sartorius-score (7-15 point), patient selv-vurdering (55-80 %) og DLQI (54-73 %).

Hverken Satorius score eller patient selv-vurdering er inkluderet som effektmål i nærværende baggrundsnotat og behandles ikke yderligere. Absolutte DLQI-tal er ikke opgivet.

Samlet vurdering:

RADS vurderer, at der for nuværende ikke foreligger tilstrækkelig evidens til anbefaling af etanercept ved moderat-svær HS.

Infliximab

Klinisk effekt:

Der foreligger ét RCT⁹, som randomiserede 38 patienter til infliximab 5 mg/kg eller placebo ved uge 0, 2 og 6. Primære effektmål blev opgjort ved uge 8. Efter 8 uger skiftede alle patienter til infliximab (open label) med observationel opfølgning over 48 uger. Studiet viste klar positiv effekt med gennemsnitlig DLQI fald på 10 point i infliximab-gruppen (17,1 baseline versus 7,1 uge 8) sammenlignet med et fald på 1,6 point i placebogruppen (17,4 baseline versus 15,8 uge 8) efter 8 ugers behandling (statistisk signifikant fald i DLQI på 8,4 (p=0,003).

Studiet undersøgte også PGA. Gennemsnitlig PGA score ved uge 8 var signifikant lavere i infliximab-gruppen (1,8) sammenlignet med placebogruppen (4,7; P <0,001). Baseline PGA var ikke rapporteret i studiet, og der er ikke defineret et klinisk signifikant fald for PGA. Samtidig er der usikkerhed om den anvendte PGA-skala (i teksten er angivet en 6-trins skala, mens 7 trin fremgår af de publicerede figurer), samt om selve PGA-opgørelsen. Den anvendte PGA-skala er ikke identisk med skalaen anvendt i Kimball *et al.* 2012 for adalimumab. RADS vurderer derfor, at estimeringen og rapporteringen af PGA fra Kimball *et al.* 2012⁷ og Grant *et al.* 2010⁹ ikke er sammenlignelig.

Derudover findes flere små, ukontrollerede forsøg.

Brunasso *et al* 2008²³ rapporterede en case serie på syv patienter behandlet med infliximab 5 mg/kg (uge 0, 2, 6 og derefter hver 8 uge) over en gennemsnitlig periode på 58,6 uger. Case series viste en reduktion af DLQI på 9,6 fra 18,4 baseline til 8,8 (p-værdi ikke oplyst).

Delage *et al* 2011²⁴ udførte et retrospektivt studie af syv moderat-svær HS patienter behandlet med infliximab 5 mg/kg (uge 0, 2, 6 og derefter hver 8 uge). Gennemsnitlig follow-up var 72 uger. Studiet fandt en reduktion af median DLQI på 10 fra baseline 18 til 8 (p-værdi og konfidensinterval ikke oplyst).

Mekkes *et al* 2008²⁵ udførte et prospektivt open-label studie i 10 HS patienter (Hurley III) behandlet med infliximab 5 mg/kg (uge 0, 2 og 6). Patienterne blev derefter fulgt i mindst et år. Studiet viste en gennemsnitlig DLQI reduktion på 9,1 fra baseline 18,4 (SD: 7,9) til 9,3 (SD: 9,1) (p=0,007).

Lesage *et al* 2012²⁶ udførte et prospektivt studie af infliximab (uge 0, 2, 6 og derefter hver 4 uge) i 10 moderat-svær HS patienter over en periode på 52 uger. Efter 56 uger var gennemsnitlig DLQI faldet med 14,0 fra baseline 20,0 til 6,0 (p=0,001; konfidensinterval ikke oplyst).

Van Rappard *et al* 2012¹⁶ sammenlignede to patient kohorter behandlet med enten infliximab (5 mg/kg uge 0, 2 og 6) eller adalimumab (40 mg hver anden uge) fra samme hospital, men startende på forskellige tidspunkter hhv. 2005 og 2009. Studiet viste en reduktion i gennemsnitlig DLQI for infliximab fra 18,4 (SD: 7,9) før behandling til 9,3 (SD: 9,1) (p = 0,007) efter et år.

Bivirkninger:

Ved behandling med infliximab ses der en del AE, men også enkelte SAE. Ingen af studierne har været designede til at undersøge forekomst af AE og SAE ved behandling af HS. På denne

baggrund er det ikke muligt at udtale sig sikkert om bivirkninger ud fra de tilgængelige studier. Hyppighed og karakter af bivirkninger vurderes dog at være på niveau med, hvad man ser ved behandling med infliximab mod svær psoriasis og er derfor acceptable.

Samlet vurdering:

Fem studier opgør effekten af infliximab målt ved fald i DLQI: 1 RCT-studium⁹, 2 case series^{22,23}, 2 open-label studier^{24,25} og 1 retrospektivt kohorte-studium¹⁶. Alle studier finder et klinisk relevant fald i DLQI både ved kort follow-up (8 uger) samt i studierne med længere follow-up tid (op til 1 år). RCT-studiet⁹ havde ligeledes PGA som effektmål og viste en signifikant lavere PGA score. Alle studierne anvender doseringen 5 mg/kg iv. I to studier blev patienterne behandlet ved uge 0, 2 og 6, i 3 studier ved uge 0, uge 2, uge 6 og efterfølgende hver 8. uge. Et enkelt studium anvendte doseringen 5 mg/kg iv hver 4. uge.

Samlet vurderer RADS, at der er moderat grad af evidens for behandling af HS med infliximab 5 mg/kg ved uge 0, uge 2, uge 6 og efterfølgende hver 8. uge. Vurderingen baseres på et enkelt RCT, der i sig selv har høj kvalitet og lav risiko for bias, men kun et relativt beskedent patientantal.

Anakinra

Klinisk effekt og bivirkninger:

Der foreligger ét mindre RCT¹¹ med i alt 20 patienter, som modtog 100 mg anakinra eller placebo dagligt i 12 uger, efterfulgt af 12 ugers observation uden behandling. Studiet viste, at der ikke var signifikant effekt på patienternes livskvalitet eller smerter målt med DLQI og visual analog skala (VAS) mellem intervention og placebo efter 12 eller 24 uger. Der blev observeret en signifikant reduktion i sygdomsaktivitet målt med en retrospektivt opgjort HiSCR ved uge 12 (3/10 placebo vs. 7/9 anakinra-patienter opnåede HiSCR reduktion, $p=0,04$). Ingen SAE blev observeret, og der var ikke signifikant forskel på antal eller type af AE.

Der er ikke fundet andre studier, som belyser de med PICO´en definerede kliniske spørgsmål.

Samlet vurdering:

RADS vurderer, at der for nuværende ikke foreligger tilstrækkelig evidens til anbefaling af anakinra ved moderat-svær HS.

Head-to-head studier

Der findes ingen direkte head-to-head studier, der sammenligner adalimumab og infliximab ved HS. To studier sammenligner infliximab og adalimumab indirekte^{16,18}:

Van Rappard *et al* 2012¹⁶ er et retrospektivt studium, der sammenligner to kohorter på 10 individer hver, behandlet med henholdsvis infliximab (3 infusioner på 5 mg/kg iv uge 0, 2 og 6) og adalimumab 40 mg s.c. hver 2. uge (varighed af behandling ikke oplyst). Begge kohorter blev fulgt 1 år. Infliximab-kohorten blev undersøgt i 2005 og adalimumab-kohorten i 2009. Studiet viste en reduktion i gennemsnitlig DLQI for infliximab fra 18,4 (SD: 7,9) før behandling til 9,3 (SD: 9,1) ($p = 0,007$) efter et år. Adalimumab kohorten faldt fra 13,3 (SD:7,1) til 11,7 (SD:9,9) ($p = 0,66$) efter et år. Der var ingen SAE. Studiet var ikke designet til at undersøge eventuelle forskelle i effekt og bivirkninger mellem infliximab og adalimumab.

Sbidian *et al* 2015¹⁸ er et multicenter (18 centre) retrospektivt kohortestudium. Der var 66 HS-patienter, der havde modtaget anti-TNF α lægemidler over en 13-årig periode (2000-2013) henholdsvis infliximab 5 mg/kg ($n=57$), adalimumab 40 mg hver 2. uge ($n=7$) og etanercept 50 mg 2 gange ugentligt ($n=2$). Den mediane follow-up periode var 6,8 måneder (interkvartil bredde 3,6-19,1). Som mål for klinisk effekt er anvendt en 3-punkts skala (komplet respons, partiel respons og ingen respons), som ikke har et defineret klinisk relevant fald og derfor ikke

er inkluderet som effektmål i nærværende baggrundsnotat og ikke behandles yderligere. Studiet angiver 4 tilfælde af SAE (hepatitis, lupus, recidiverende urinvejsinfektioner og lungeembolus). Det er ikke beskrevet, hvilke biologiske lægemidler, disse 4 patienter var behandlet med.

Manglen på head-to-head studier gør, at RADS i den samlede konklusion har valgt at anskue lægemidlerne på tværs af studier, og der må tages forbehold for de usikkerheder, der ligger i den fremgangsmåde.

8 Adherence

- **Adalimumab og etanercept**

Behandlingen gives som s.c. injektion, og patienterne får udleveret medicinen fra afdelingen til hjemmeadministration. Der føres regnskab med antallet af udleverede sprøjter/penne, og der er derfor god mulighed for at monitorere adherence. I og med medicinen udleveres er behandlingen omkostningsneutral for patienten. Der er ikke rapporteret problemer med adherence i studierne. Årsag til frafald i studierne er ikke angivet. I klinikken har enkelte patienter svært ved at stikke sig selv og kræver særlige aftaler med enten egen læge eller hjemmesygeplejen.

- **Infliximab**

Infliximab gives i modsætning til etanercept og adalimumab som intravenøs infusion. Infusionerne foregår på hospitalsafdelinger. Patienten skal typisk være på afdelingen ca. 3 timer i forbindelse med hver infusion. Administrationen af infliximab foretages af personalet på klinikkerne. Der er derfor kontrol med, hvorledes og hvor hyppigt medicinen gives. Der foreligger i de gennemgåede studier ikke nogen data for adherence ved behandling med infliximab.

- **Anakinra**

Behandlingen gives som s.c. injektion. Patienterne får udleveret forfyldte sprøjter fra afdelingen til hjemmeadministration. Der føres regnskab med antallet af udleverede sprøjter, og der er derfor god mulighed for at monitorere adherence. I og med medicinen udleveres, er behandlingen omkostningsneutral for patienten. Anakinra skal tages dagligt, hvilket er betydeligt hyppigere end de øvrige behandlinger. Sprøjterne må kun opbevares i højst 12 timer ved stuetemperatur, hvorefter eventuel ikke anvendt injektionsvæske skal kasseres. Dette kan vanskeliggøre f.eks. rejser.

9 Håndtering af lægemidlerne

Biologiske lægemidler til behandling af HS

Lægemiddelstof og ATC kode	Administrationsvej	Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering, administration og forholdsregler ved glemt/mistet dosis
Infliximab (Remicade®) L04AB02 Kilder: EMA produktresumé Remicade 27/08/2015. www.ProMedicin.dk	IV Infusionsvæske Administreres på hospital	Opbevares i køleskab (2-8°C). Kan opbevares ved højst 25°C i højst 6 måneder; men må ikke genplaceres i køleskab. Evt. resterende præparat kasseres efter 6 måneder. Koncentrat og brugsfærdig infusionsvæske er kemisk og fysisk holdbar i 24 timer ved stuetemperatur, men bør anvendes umiddelbart. Indholdet af et hætteglas opløses i 10 ml sterilt vand til en koncentration på 10 mg/ml. Pulveret opløses ved forsigtig vending af hætteglasset, som ikke må omrystes. Den beregnede mængde infusions-koncentrat fortyndes med isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske til 250 ml. Gives sædvanligvis som IV infusion over 2 timer. Infusionstiden kan nedsættes til 1 time efter 3 ukomplicerede infusioner.
Infliximab (Remsima®, Inflectra®) L04AB02 Kilder: EMA produktresumé Remsima/ 20/4/2015 EMA produktresumé Inflectra 09/10/2013. www.ProMedicin.dk	IV Infusionsvæske Administreres på hospital	Opbevares i køleskab (2-8°C). Koncentrat og brugsfærdig infusionsvæske er kemisk og fysisk holdbar i 24 timer ved stuetemperatur, men bør anvendes umiddelbart. Hætteglasset med pulver til koncentrat til infusionsvæske tilsættes 10 ml sterilt vand. Pulveret opløses ved forsigtig vending af hætteglasset, som ikke må omrystes. Infusionskoncentratet skal stå 5 minutter før videre fortynding. Den beregnede mængde infusionskoncentrat fortyndes med isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske til 250 ml. Gives sædvanligvis som IV infusion over 2 timer. Infusionstiden kan nedsættes til 1 time efter 3 ukomplicerede infusioner.
Adalimumab (Humira®) L04AB04 Kilder: EMA produktresumé Humira 01/06/2016. www.ProMedicin.dk	SC Injektionsvæske i sprøjte eller pen Selvadministrering	Opbevares i køleskab (2-8°C) beskyttet mod lys. Må ikke fryses. En enkelt injektionssprøjte/-pen kan opbevares i højst 14 dage ved højst 25°C beskyttet mod lys. Ikke-anvendt injektionssprøjte/-pen skal kasseres efter 14-dages-perioden.

10 Værdier og præferencer

Patientforeningen HS Danmark lægger vægt på

- Nem administrationsform og foretrækker tabletbehandling over selvinjektion (subkutan administration) og sidst intravenøs injektion på behandlingssted.
- Fordelagtigt forhold mellem effekt og bivirkninger.

RADS lægger vægt på

- At alle lægemidler, der traditionelt anvendes til biologisk behandling af HS i DK behandles i nærværende baggrundsnotat. Der skal dog foreligge minimum ét RCT for inklusion.

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

Som grundlag for anbefalingen har RADS lagt vægt på graden af evidens, samlede mængde af data, follow-up tid, indregistreringsforhold og patientpræferencer.

Manglen på head-to-head studier gør, at RADS i den samlede konklusion har valgt at anskue lægemidlerne på tværs af studier, og der må tages forbehold for de usikkerheder, der ligger i den fremgangsmåde.

Der foreligger høj grad af evidens for behandling af HS (Hurley Stadium II-III) med:

- Adalimumab i doseringen 160 mg uge 0, 80 mg uge 2 og 40 mg ugentligt fra uge 4.

Der foreligger moderat grad af evidens for behandling af HS (Hurley Stadium II-III) med:

- Infliximab 5 mg/kg iv uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge.

De tre RCT-studier^{7,13} med effekt af adalimumab ved ugentlig dosering er isoleret set vurderet til stærk evidens, mens RCT-studiet med infliximab er nedjusteret til moderat evidens pga. usikkerheder i rapporteringen og størrelsen af studiet. Det bemærkes, at der samlet er indgået 808 patienter i adalimumab-studierne mod 38 patienter i infliximab-studiet, samt at follow-up tiden i adalimumab-studierne er 12-16 uger mod 8 uger i infliximab-studiet.

Effektmæssigt ses et fald på 6 DLQI-point for adalimumab og 10 DLQI-point for infliximab. Infliximab-studiet er et mindre studie med dermed større usikkerhed, hvorfor forskellen i effekt ikke kan tillægges større betydning. PGA-effektmålene er ikke sammenlignelige pga. usikkerhed omkring opgørelsen i infliximab-studiet, manglende baseline-data og ikke-identiske skalaer imellem de 2 studier og er derfor ekskluderet som basis for den endelige anbefaling.

For begge lægemidler gælder, at længden af studierne er for kort til sikker rapportering/ vurdering af bivirkninger. RADS har derfor ikke tiltro til SAE rapporteringerne. Erfaringsmæssigt fra andre indikationer ses flere infusionsreaktioner ved infliximab end ved adalimumab. Til gengæld gives adalimumab i øget dosering til HS i forhold til andre indikationer i dermatologien.

Adalimumab er registreret til behandling af hidrosadenitis suppurativa.

RADS vurderer, at

- adalimumab er evidensmæssig superior i forhold til infliximab.
- adalimumab og infliximab er ligeværdige vedr. korttidseffekt i de angivne doser.
- adalimumab foretrækkes af patienterne på grund af selvadministrering.
- der for nuværende ikke foreligger tilstrækkelig evidens til anbefaling af etanercept og anakinra ved moderat-svær HS.

MODERAT-SVÆR HIDROSADENITIS SUPPURATIVA	
Anvend som 1. valg til min. 70 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Adalimumab. Forfyldt sprøjte eller pen, subkutan behandling. 4 x 40 mg uge 0 (givet samme dag), 2 x 40 mg uge 2 (givet samme dag) og 40 mg ugentligt fra uge 4.
Overvej (Svag anbefaling for)	Infliximab. Hætteglas (100 mg) til intravenøs behandling. 5 mg pr kg legemsvægt uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge.

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Se punkt 11

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Kriterier for igangsætning af biologisk behandling bør være Hurley Stadium II-III (moderat-svær HS), som ikke har responderet tilstrækkeligt på konventionel non-biologisk medicinsk behandling i henhold til de europæiske guidelines.

Det er RADS vurdering, at højst 130 af alle patienter med moderat-svær HS vil opfylde kriterier for biologisk behandling baseret på nuværende behandlingsbehov og erfaring (2016). Efterlevelselsesmålet for patienter, som starter på første biologiske behandling er >70 %.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Monitorering af effekt og bivirkninger foregår lokalt på den enkelte afdeling. Bivirkninger indrapporteres til Lægemiddelstyrelsen. Der findes ingen national database til rapportering af biologisk behandling ved HS.

Anvendte eller udleverede batchnumre noteres i patientjournal.

15 Kriterier for skift af behandling

Ved manglende eller aftagende klinisk effekt og ved forekomst af bivirkninger vil der være indikation for skift af behandling.

Hos patienter med HS i Hurley stadie II eller III vil en stor del af forandringerne være permanente og irreversible modsat f.eks. psoriasis, hvor der er tale om reversible forandringer. Derfor vil Hurley, DLQI og andre scoresystemer være svære at bruge i HS på samme måde som PASI og DLQI anvendes i behandlingen af psoriasis.

Indtil der foreligger mere klinisk anvendelige validerede scoringssystemer og nationale guidelines for behandling af HS vil det derfor være op til den behandlingsansvarlige læge at vurdere effekten af den biologiske behandling hos den enkelte patient og tage stilling til eventuel seponering eller skift til andet lægemiddel. Ud fra den foreliggende litteratur vurderer RADS, at såfremt der ikke er opnået effekt efter 12 uger, anbefales behandlingsskift eller seponering⁷.

Ud fra kliniske erfaringer vurderes det, at op imod ca. halvdelen af de patienter, der opstarter i biologisk behandling med enten adalimumab eller infliximab bliver skiftet indenfor 1-2 år pga. utilstrækkelig effekt. Dette stemmer overens med de data, der er rapporteret i studierne, hvor der ses en tilstrækkelig effekt hos ca. halvdelen af de behandlede patienter med både adalimumab og infliximab.

Der foreligger ikke studier, der belyser effekten af et eventuelt behandlingsskift.

16 Kriterier for seponering af behandling

Se punkt 15.

17 Algoritme

Se punkt 11.

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Monitorering af lægemiddelforbrug foregår lokalt, da det ikke er muligt at monitorere forbruget af de omhandlede lægemidler alene på baggrund af forbrugstal for de enkelte afdelinger, da lægemidlerne anvendes til flere indikationer.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Baggrundsnotatet revurderes ved:

- Fremkomst af nye resultater, der skønnes at have væsentlig indflydelse på anbefalingerne.
- Godkendelse af nye lægemidler til HS.

20 Referencer

1. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 191-194.
2. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL et al. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 97-103.
3. Hurley H. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In Roenigh RRH, ed. *Dermatologic Surgery*. Marcel Dekker, New York, 1989: 729-739.
4. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 51-57.
5. Basra MK, Salek MS, Camilleri L et al. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology* 2015; 230(1): 27-33.
6. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA et al. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol* 2005; 125: 659-64.
7. Kimball AB, Kerdel F, Adams D et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *Ann Intern Med* 2012; 157: 846-855.
8. Kimball AB, Jemec GB, Yang M et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol* 2014; 171(6): 1434-42.
9. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO et al. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 205-17.
10. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC et al. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* 2010; 146(5): 501-4.
11. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S et al. Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa. A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2016; 152(1): 52-9.
12. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S et al. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2011; 165: 391-8.
13. Kimball AB, Okuri MM, Williams DA et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidrosadenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2016; 375: 422-34.
14. Amano M, Grant A, Kerdel FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol* 2010; 49(8): 950-5.
15. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Villa I et al. Long-term successful adalimumab therapy in severe hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* 2009; 145(5): 580-4.
16. Van Rappard DC, Leenarts MF, Meijerink-van 't Oost L et al. Comparing treatment outcome of infliximab and adalimumab in patients with severe hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat* 2012; 23(4): 284-9.
17. Sotiriou E, Goussi C, Lallas A et al. A prospective open-label clinical trial of efficacy of the every week administration of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol* 2012; 11(5 Suppl): s15-20.

18. Sbidian E, Hotz C, Seneschal J et al. Anti-TNFalpha therapy for hidradenitis suppurativa. Results from a national cohort study between 2000 and 2013. *Br J Dermatol* 2016; 174(3): 667-70.
19. Ingram JR, Woo PN, Chua SL et al. Interventions for hidradenitis suppurativa (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Oct 7; 10: CD010081.
20. Cusack C, Buckley C. Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006; 154(4): 726-9.
21. Lee RA, Dommasch E, Treat J et al. A prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(4): 565-73.
22. Sotiriou E, Apalla Z, Ioannidos D. Etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2009; 89(1): 82-3.
23. Brunasso AM, Delfino C, Massone C. Hidradenitis suppurativa: are tumour necrosis factor-alpha blockers the ultimate alternative? *Br J Dermatol* 2008; 159(3): 761-3.
24. Delage M, Samimi M, Atlan M et al. Efficacy of infliximab for hidradenitis suppurativa: assessment of clinical and biological inflammatory markers. *Acta Derm Venereol* 2011; 91(2): 169-71.
25. Mekkes JR, Bos JD. Long-term efficacy of a single course of infliximab in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2008; 158(2): 370-4.
26. Lesage C, Adnot-Desanlis L, Perceau G et al. Efficacy and tolerance of prolonged infliximab treatment of moderate-to-severe forms of hidradenitis suppurativa. *Eur J Dermatol* 2012; 22(5): 640-4.

21 Bilagsoversigt

Bilag 1: Litteraturløse

Bilag 2: Resultater på kritiske effektmål

22 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand Berit Carlsen, afdelingslæge, ph.d., Dansk Dermatologisk Selskab</p> <p>Mads Kirchheiner Rasmussen, afdelingslæge, ph.d., Region Midtjylland</p> <p>Sigurd Broesby-Olsen, overlæge, klinisk lektor, Region Syddanmark</p> <p>Susanne Fabricius, overlæge, Region Sjælland</p> <p>Kristian Kofoed, overlæge, ph.d., Region Hovedstaden</p> <p>Josefine Bandier, reservelæge, ph.d., Faglig sekretær - inviteret af formanden</p>
-----------------------------------	--

23 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	2016.12	1. vurdering

Bilag 1 - Litteraturflow

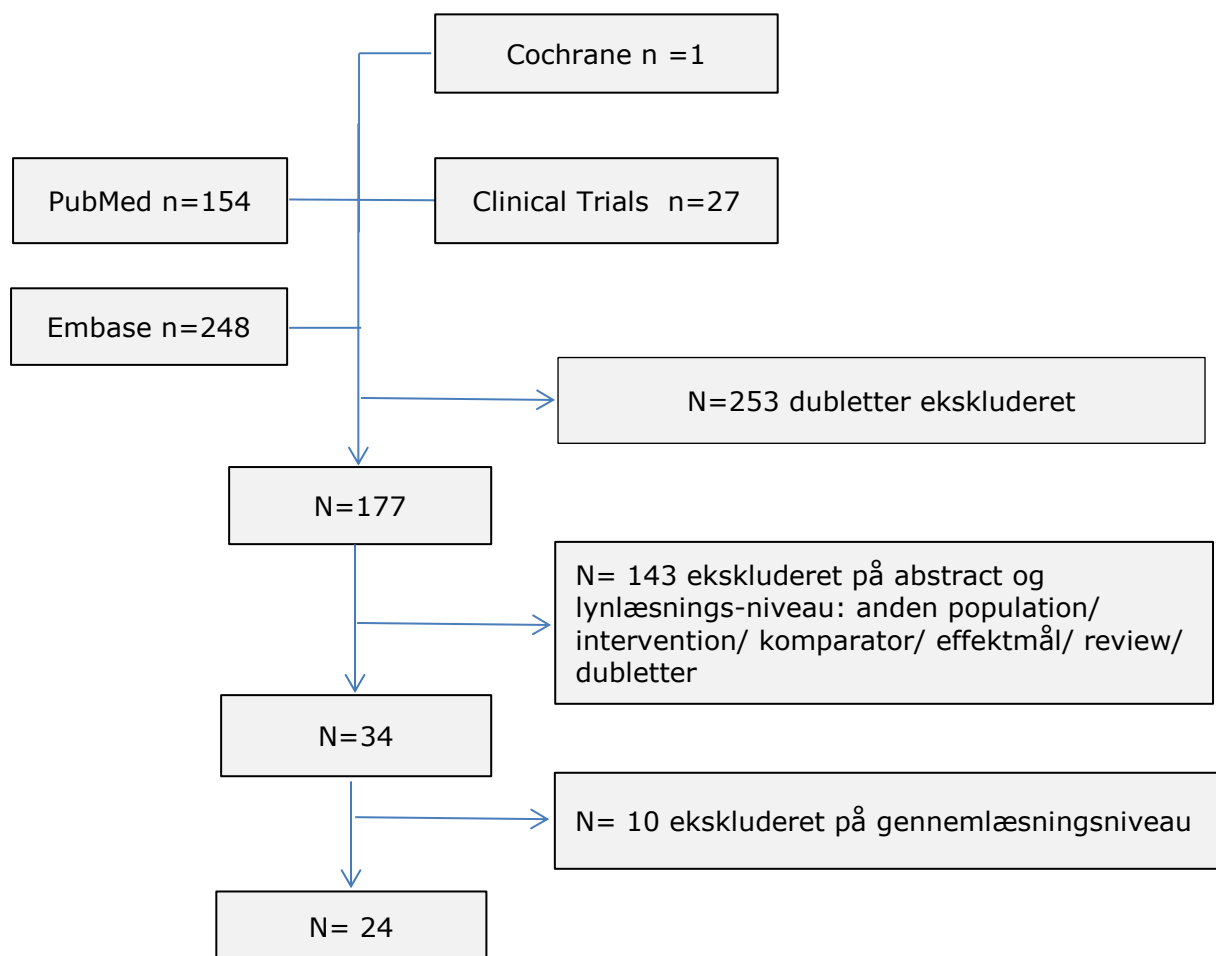
Søgestreng 1:

(hidradenitis suppurativa[MeSH Terms] OR hidradenitis, suppurative[MeSH Terms] OR hidradenitis[MeSH Terms] OR suppurative hidradenitis[MeSH Terms] OR hidradenitis[Title/Abstract] OR hidradenitis suppurativa[Title/Abstract]) AND randomized clinical trial

Søgestreng 2:

(hidradenitis suppurativa[MeSH Terms] OR hidradenitis, suppurative[MeSH Terms] OR hidradenitis[MeSH Terms] OR suppurative hidradenitis[MeSH Terms] OR hidradenitis[Title/Abstract] OR hidradenitis suppurativa[Title/Abstract]) AND (infliximab[Title/Abstract] OR infliximab[Supplementary Concept] OR adalimumab[Title/Abstract] OR adalimumab[Supplementary Concept] OR etanercept[Title/Abstract] OR etanercept[Supplementary Concept] OR anakinra[Title/Abstract] OR anakinra[Supplementary Concept])

Flow:



Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål

Forfatter, år [reference]	Sammenligning	Studie design	Antal patienter (heraf kontrol)	DLQI reduktion (95 % CI) p-værdi	PGA reduktion (95 % CI) p-værdi	HiSCR50 (95 % CI) p-værdi	SAE (95 % CI) p-værdi	Evidens vurdering
Etanercept								
Adams 2010	Etanercept vs. placebo (50 mg 2 x ugentligt)	RCT 12 uger Open-label	20 (10)	Ingen signifikant forskel	Ingen signifikant forskel	Ingen signifikant forskel	-	Moderat evidens. Nedgraderes pga. størrelse og mangelfuld rapportering af resultater
Cusack 2006	Etanercept (25-50 mg 2x ugentligt)	Ukontrolleret, open-label studie. 17-40 uger.	6 (0)	11,6 (ingen p-værdi oplyst)	-	-	-	Lav evidens. De facto observationelt studie pga. manglende kontrol, og derfor lav evidens
Lee 2009	Etanercept (50 mg/uge i 12 uger)	Ukontrolleret, open-label studie. 12 uger.	15 (0)	4,0 (p=0,02) Konfidensinterval NR	0,85 (p=0,14) Median PGA	-	-	Lav evidens. De facto observationelt studie pga. manglende kontrol, og derfor lav evidens
Sotiriou 2009	Etanercept (25mg 2 x ugentligt).	Case-serie, open label. 36 uger	4 (0)	-	-	-	-	Meget lav evidens

Forfatter, år [reference]	Sammenligning	Studie design	Antal patienter (heraf kontrol)	DLQI reduktion (95 % CI) p-værdi	PGA reduktion (95 % CI) p-værdi	HiSCR50 (95 % CI) p-værdi	SAE (95 % CI) p-værdi	Evidens vurdering
Infliximab								
Brunasso 2008	Infliximab (5 mg/kg uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge)	Ukontrolleret case serie.	7 (0)	8,8 (p-værdi ikke oplyst)	-	-	-	Meget lav evidens.
Delage 2011	Infliximab (5 mg/kg uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge)	Ukontrolleret case serie.	7 (0)	8 (p-værdi ikke oplyst)	-	-	-	Meget lav evidens.
Grant 2010	Infliximab vs placebo (5 mg/kg uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge)	Prospektivt dobbeltblindet placebo kontrolleret studie med cross-over. 8 uger.	38 (23)	8,4 (p=0,003)	2,9 (1,8 vs. 4,7 p=0,001)	-	3 SAE (1 graviditet, 1 hyper-tension og 1 infusions reaktion)	Moderat evidens. Nedgraderet pga. størrelse og mangelfuld rapportering af resultater.
Mekkes 2007	Infliximab (5 mg/kg uge 0, 2, 6)	Ukontrolleret open-label studie. 2 år follow-up	10 (0)	9,1 (p=0,007)	-	-	3 SAE	De facto observationelt studie pga. manglende kontrol, og derfor lav evidens
Lesage 2012	Infliximab (5 mg/kg uge 0, 2, 6 og herefter hver 4. Uge).	Ukontrolleret prospektivt studie. 52 uger	10 (0)	14 (20 vs 6 p=0,001)	-	-	-	De facto observationelt studie pga. manglende kontrol, og derfor lav evidens

Forfatter, år [reference]	Sammenligning	Studie design	Antal patienter (heraf kontrol)	DLQI reduktion (95 % CI) p-værdi	PGA reduktion (95 % CI) p-værdi	HiSCR50 (95 % CI) p-værdi	SAE (95 % CI) p-værdi	Evidens Vurdering
Adalimumab								
Amano 2010	Adalimumab 160mg uge 0, 80mg uge 1, 40 mg EOW.	Open-label ikke kontrolleret studie. 13 uger	10 (0)	1 (0,065)	Ingen forskel (ikke rapporteret kvantitativt)	-	Ingen SAE	De facto observationelt studie pga. manglende kontrol, og derfor lav evidens
Blanco 2009	Adalimumab (40mg EOW med øgning til 40mg/uge ved mangl effekt og 40 mg/3. uge ved effekt).	Retrospektiv, case-serie. 13-29 mdr follow-up.	6 (0)	18 (p=0,03)	-	-	Ingen SAE	Meget lav evidens.
Miller I. 2011	Adalimumab vs. placebo (80 mg ved baseline efterfulgt af 40 mg hver anden uge i 12 uger).	Randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret studie. 12 uger	21 (6)	4,67 (9,86-0,52 p=0,06)	-	-	Ingen SAE	Moderat evidens. Nedgraderet pga. størrelse.
Kimball 2012	Adalimumab vs placebo (40mg hver anden uge).	Multicenter, randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret studie. 16 uger	102 (51)	0,90 (3,3-1,4) Ikke signifikant	9,6 % vs. 3,9 % opnår klinisk relevant fald	-	3 vs 2	Høj evidens.
Kimball 2012	Adalimumab vs placebo (40mg hver uge).	Multicenter, randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret studie. 16 uger	103 (51)	4,20 (6,6-1,4 p=0,001)	17,6 % vs. 3,9 % opnår klinisk relevant fald	-	4 vs 2	Høj evidens.
Sotiriou 2012	Adalimumab (80 mg ved baseline efterfulgt af 40 mg /uge i 24 uger).	Prospektivt open-label observationelt studie. 24 uger+ 24 ugers follow-up.	15 (0)	11,1 (p=0,001)	-	-	-	Lavt evidensniveau.

Forfatter, år [reference]	Sammenligning	Studie design	Antal patienter (heraf kontrol)	DLQI reduktion (95 % CI) p-værdi	PGA reduktion (95 % CI) p-værdi	HiSCR50 (95 % CI) p-værdi	SAE (95 % CI) p-værdi	Evidens Vurdering
Kimball 2016 (Pioneer I)	Adalimumab vs placebo (40mg hver uge).	Multicenter randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret studie. 12 uger	307 (154)	-	-	41,8% vs 26,0% (p=0,003)	1,3% (2) vs 1,3% (2)	Høj evidens
Kimball 2016 (Pioneer II)	Adalimumab vs placebo (40mg hver uge).	Multicenter randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret studie. 12 uger	326 (163)	-	-	58,9 % vs 27,6% (p<0,001)	1,8% (3) vs 3,7% (6)	Høj evidens
Anakinra								
Tzanetakou 2016	Anakinra vs placebo (100 mg 1 x dagligt i 12 uger).	Dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret RCT. 12 ugers + 12 ugers follow-up	20 (10)	Ingen forskel (ikke kvantitativt rapporteret)	-	78 % vs. 30 % (retrospektiv analyse)	Ingen SAE	Moderat evidensniveau. Nedgraderet pga. størrelse og mangelfuld rapportering af resultater.
Studier med flere medicinske behandlinger								
Rappard 2012	Infliximab (5mg/kg uge 0, 2 og 6) vs Adalimumab (40 mg hver anden uge).	Retrospektivt kohorte studie 52 uger	20 (10 inflix./ 10 adalim.)	9,1 (fra 18,4 til 9,3 p=0,007)	-	-	-	Lav evidens. Stor risiko for bias
Sbidian 2015	Infliximab (5mg/kg) vs adalimumab (40mg hver anden uge) vs etanercept (50 mg 2 gange ugentligt).	Retrospektivt multicenter-studie (18 centre).	66 (57 inflix./ 7 adalim/ 2 etanercept)	-	-	-	4 SAE (ikke rapporteret per intervention)	Lav evidens. Stor risiko for bias