

Medicinrådets
evidensgennemgang
vedrørende biologiske
og targeterede syntetiske
lægemidler til psoriasisartrit

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet udarbejder blandt andet fælles regionale behandlingsvejledninger, som giver en sundhedsfaglig vurdering af de lægemidler, der er sammenlignet inden for et sygdomsområde. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- Rådet indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- Sekretariatet er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- Fagudvalgene består blandt andet af læger, farmakologer og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. lige gode til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling
- hvilke kriterier der er for stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning omfatter følgende dokumenter: Opsummering, evidensgennemgang, lægemiddelrekommandation og eventuelt en omkostningsanalyse.

I *Medicinrådets opsummering* præsenteres hovedresultatet af den senest opdaterede evidensgennemgang. Desuden indgår det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.

I *Medicinrådets evidensgennemgang* (dette dokument) er datagrundlaget og analyserne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der er godkendt af Rådet tidligere. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet



stilling til, om der er klinisk betydnende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

For yderligere information se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 20. marts 2024

Dokumentnummer 190827

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 21. marts 2024



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	6
1. Baggrund	8
2. Introduktion	8
2.1 Psoriasisartrit	8
2.2 Behandling af psoriasisartrit	9
2.3 Lægemidlerne	12
3. Metoder	17
3.1 Kliniske spørgsmål.....	17
3.1.1 Klinisk spørgsmål 1.....	17
3.1.2 Klinisk spørgsmål 2.....	18
3.1.3 Klinisk spørgsmål 3.....	18
3.1.4 Klinisk spørgsmål 4.....	19
3.1.5 Effektmål.....	20
3.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	24
3.2.1 Kontraindikationer, interaktioner og bivirkninger	24
3.2.2 Patientværdier og præferencer	24
3.2.3 Behandling af PsA hos patienter med ekstra-muskuloskeletale manifestationer	25
3.2.4 Kombinationsbehandling med cDMARDs	25
3.3 Øvrige forhold vedrørende behandlingen	25
3.4 Monitorering af effekt	25
3.5 Kriterier for opstart, skift og seponering	25
3.6 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	26
3.6.1 Litteratursøgning.....	26
3.6.2 Udvalgelse af litteratur	27
3.7 Dataekstraktion.....	27
3.8 Kvalitetsvurdering af evidensen.....	27
3.9 Databehandling og analyse.....	28
3.9.1 Fremgangsmåde for netværksmetaanalyser	30
3.9.2 Protokolafvigelse	30
4. Resultater	31
4.1 Identificeret litteratur	32
4.1.1 Usikkerheder.....	32
4.1.2 Evidensens kvalitet	33
4.2 Klinisk spørgsmål 1.....	34
4.2.1 Studie- og populationskarakteristika	34
4.2.2 Resultater pr. effektmål	35
ACR50 (kritisk).....	36



Minimal Disease Activity (MDA) (vigtig).....	41
DAPSA (vigtig).....	44
Sharp-van der Heijde Score modified for PsA (SvdH) (vigtig).....	47
Bivirkninger (kritisk)	51
Livskvalitet (kritisk).....	57
4.2.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	58
4.2.4 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for klinisk spørgsmål 1	60
4.3 Klinisk spørgsmål 2.....	63
4.3.1 Studie- og populationskarakteristika	63
4.3.2 Evidensens kvalitet	63
4.3.3 Resultater pr. effektmål	63
ACR50 (kritisk).....	64
Sharp-van der Heijde Score modified for PsA (SvdH) (vigtig).....	67
Minimal Disease Activity (MDA) (vigtig).....	67
DAPSA (vigtig).....	69
Sharp-van der Heijde Score modified for PsA (SvdH) (vigtig).....	71
Bivirkninger (kritisk)	71
Livskvalitet (kritisk).....	71
4.3.4 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	73
4.3.5 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler (klinisk spørgsmål 2)	73
4.4 Klinisk spørgsmål 3.....	76
4.4.1 Studie- og populationskarakteristika	76
4.4.2 Evidensens kvalitet	77
4.4.3 Resultater pr. effektmål	77
ACR50 (kritisk).....	77
Minimal Disease Activity (MDA) (vigtig).....	79
DAPSA (vigtig).....	81
Sharp-van der Heijde Score modified for PsA (SvdH) (vigtig).....	83
Bivirkninger (kritisk)	83
Livskvalitet (kritisk).....	84
PASI 90 (vigtig)	84
4.4.4 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	86
4.4.5 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler	86
4.5 Klinisk spørgsmål 4.....	89
4.5.1 Studie- og populationskarakteristika og resultater for effektmål	89
4.5.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	89
4.5.3 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler	89
4.6 Klinisk sammenligningsgrundlag	90
5. Øvrige forhold	90
5.1 Kriterier for opstart af behandling	90
5.2 Monitorering af behandling	90
5.3 Skift mellem præparater	91
5.4 Kriterier for seponering	92
5.5 Kriterier for dosisreduktion.....	92



6. Referencer	93
7. Sammensætning af fagudvalg	102
8. Versionslog	104
9. Bilag.....	105
Bilag 1: Søgestrengene	105
Bilag 2: Prismadiagrammer	126
Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier	128
Bilag 4: Studier, som indgår i effektmål for de kliniske spørgsmål	142
Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger)	149
Bilag 6: Risiko for bias.....	161
Bilag 7: NMA for livskvalitet	177



Begreber og forkortelser

bDMARD:	Biologisk DMARD
CASPAR:	<i>Classification criteria for Psoriatic Arthritis</i>
csDMARD:	Konventionel DMARD
CRP:	C-reaktivt protein
DAPSA:	<i>Disease Activity index in Psoriatic Arthritis</i>
DMARD:	Sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (<i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
IL:	Interleukin
ITT:	<i>Intention to treat</i>
JAK:	Janus kinase
LDA:	<i>Low Disease Activity</i>
MCS:	Mentale komponent score (<i>Mental component score</i>)
MDA:	<i>Minimal Disease Activity</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
mTSS:	<i>Modified Total Sharp Score</i>
NMA:	Netværksmetaanalyse
NSAID:	<i>Nonsteroidal anti-inflammatory drug</i>
NYHA:	<i>New York Heart Association</i>
PASI:	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>
PCS:	Fysiske komponent score (<i>Physical component score</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PsO:	Psoriasis
PsA:	Psoriasisartrit



RADS:	Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SD:	<i>Standard deviation</i>
SAE:	<i>Serious Adverse Event</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SvdH:	<i>Sharp-van der Heijde Score modified for psoriasis</i>
TNF:	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
tsDMARD:	Targeteret syntetisk DMARD
T2T:	<i>Treat-to-Target</i>
VTE:	Venøs tromboemboli



1. Baggrund

Evidensgennemgangen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme, fordi Medicinrådet den 18. november 2020 besluttede at udarbejde en behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til psoriasisartrit (psoriasisgigt).

Baggrunden for Medicinrådets beslutning for udarbejdelse af behandlingsvejledningen er:

- Den RADS-behandlingsvejledning [RADS.dk - Gigt](#), som foreligger, er ikke længere fyldestgørende, da der er offentliggjort væsentlige nye data af betydning for terapiområdet.
- Der er behov for at indplacere nye lægemidler i behandlingsvejledningen, som er vurderet af Medicinrådet (guselkumab, ixekizumab, tofacitinib, risankizumab upadacitinib). Ved indplacering forventes lægemidlerne at kunne ligestilles med eksisterende lægemidler og deraf mulighed for besparelsen i lægemiddeludgifter. Leverandøren af bimekizumab har fået godkendt indikationen psoriasisartrit og har anmodet om, at lægemidlet vurderes ved en direkte indplacering i behandlingsvejledningen.
- Terapiområdet rummer potentiale for øget ensartethed i behandlingen på tværs af regioner.
- Medicinrådet har udarbejdet behandlingsvejledninger for kronisk leddegigt og psoriasis, og det vil være hensigtsmæssigt at gennemgå evidensen på samme måde for psoriasisartrit, da der ofte er tale om de samme lægemidler.

Fagudvalget ønsker i arbejdet med behandlingsvejledningen desuden at belyse følgende:

- Sikkerheden ved anvendelse af Janus kinase (JAK)-hæmmere i behandling af psoriasisartrit, da ny sikkerhedsinformation fra EMA har påpeget øget risiko for venøs tromboemboli (VTE), kardiovaskulære hændelser, malignitet og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år.

2. Introduktion

2.1 Psoriasisartrit

Psoriasisartrit (PsA) er en kronisk inflammatorisk ledsygdom, der ofte (men ikke nødvendigvis) optræder sammen med den kroniske hudsygdom psoriasis (PsO) [1,2]. Patogenesen er en T-celle-medieret inflammation og involverer en kompleks række interaktioner mellem immunceller og proinflammatoriske cytokiner, hvor T-celler og makrofager rekrutteres til led-, sene- og hudvæv [3]. Disse immunceller fremmer derefter inflammatoriske processer involveret i sygdommen, hvoraf inflammation medieret af det ekstracellulære interleukin 17 og 23 (IL-17 og IL-23) ser ud til at spille en nøglerolle [3–6]. Sygdommen er multifaktoriel og betinget af både genetiske og miljømæssige faktorer [7].



PsA kan både manifestere sig ved inflammation i perifere led og i rygsøjlen, og der kan desuden optræde ekstraartikulære symptomer som inflammation i senetilhæftninger (entesit), hævede fingre eller tæer (daktylit) og negledystrofi [8]. Patienterne kan også have betændelse i øjets regnbue- og årehinde (uveitis) eller have kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Det kan være vanskeligt at skelne diagnostisk mellem PsA med aksial involvering og rygsøjlegigt (spondylartrit) af anden art. De kliniske manifestationer varierer betydeligt mellem patienter [9–11] og har stor betydning for patienternes liv. Patienter med PsA rapporterer ofte om smerter, nedsat fysisk funktion, træthed og vanskeligheder med daglige aktiviteter [12,13].

I den nationale behandlingsvejledning for PsA fra Dansk Reumatologisk Selskab fremgår det, at der mangler validerede kliniske diagnosekriterier for PsA, men at der er udviklet klassifikationskriterier, som kan benyttes som støtte. Diagnosen stilles på basis af anamnesen og en objektiv undersøgelse af bevægeapparat og hud. Supplerende anvendes biokemi og billeddiagnostik [8].

Danske data fra 1997 til 2011 har vist en prævalens på henholdsvis 0,16 % og 0,22 % (ca. 12.000 personer) og en stigende incidens rate (pr. 100.000 personår) fra 7,6 i 1997 til 27,3 i 2010 [14].

Hos ca. 70 % af patienterne med PsA går hudmanifestationer forud for ledinvolvering, men det modsatte er tilfældet i 15-20 % af tilfældene, og hos resten opstår det samtidigt [7]. Det skønnes, at op til ca. 15 % af patienter med PsO udvikler PsA [8].

Sygdommen debuterer oftest i alderen 40-50 år, og prævalensen er ens for mænd og kvinder.

2.2 Behandling af psoriasisartrit

PsA behandles af reumatologer. Ved PsO med ledgener, hvor PsO er dominerende, behandles sygdommen af dermatologer [Psoriasis og psoriasis med ledgener \(medicinraadet.dk\)](http://medicinraadet.dk).

Der findes ingen behandling, som kan kurere PsA. Den nuværende behandling er i stedet målrettet patienternes smerter og symptomer. Behandlingen sigter mod remission, hvor symptomer og inflammation er under kontrol, alternativt at patienterne opnår så lav sygdomsaktivitet (*LDA: low disease activity*) som muligt [15,16]. Dette er for at optimere patientens livskvalitet og sociale liv, forhindre progredierende strukturelle ledskader og bevare funktionsevne.

Farmakologisk behandling omfatter smertestillende behandling med paracetamol, NSAID, glukokortikoid behandling lokalt i led og lokalt for hudsymptomer samt sygdomsmodificerende behandling (disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs)) ved betydelig affektion af led [8]. DMARDs inddeles i tre kategorier:

- Konventionelle (conventional synthetic: cs)
- Biologiske (biological: b)
- Targeterede (targeted synthetic: ts).



DMARDs gives ved betydelig affektion af led. Behandlingsalgoritmen er vist i Figur 2-1.

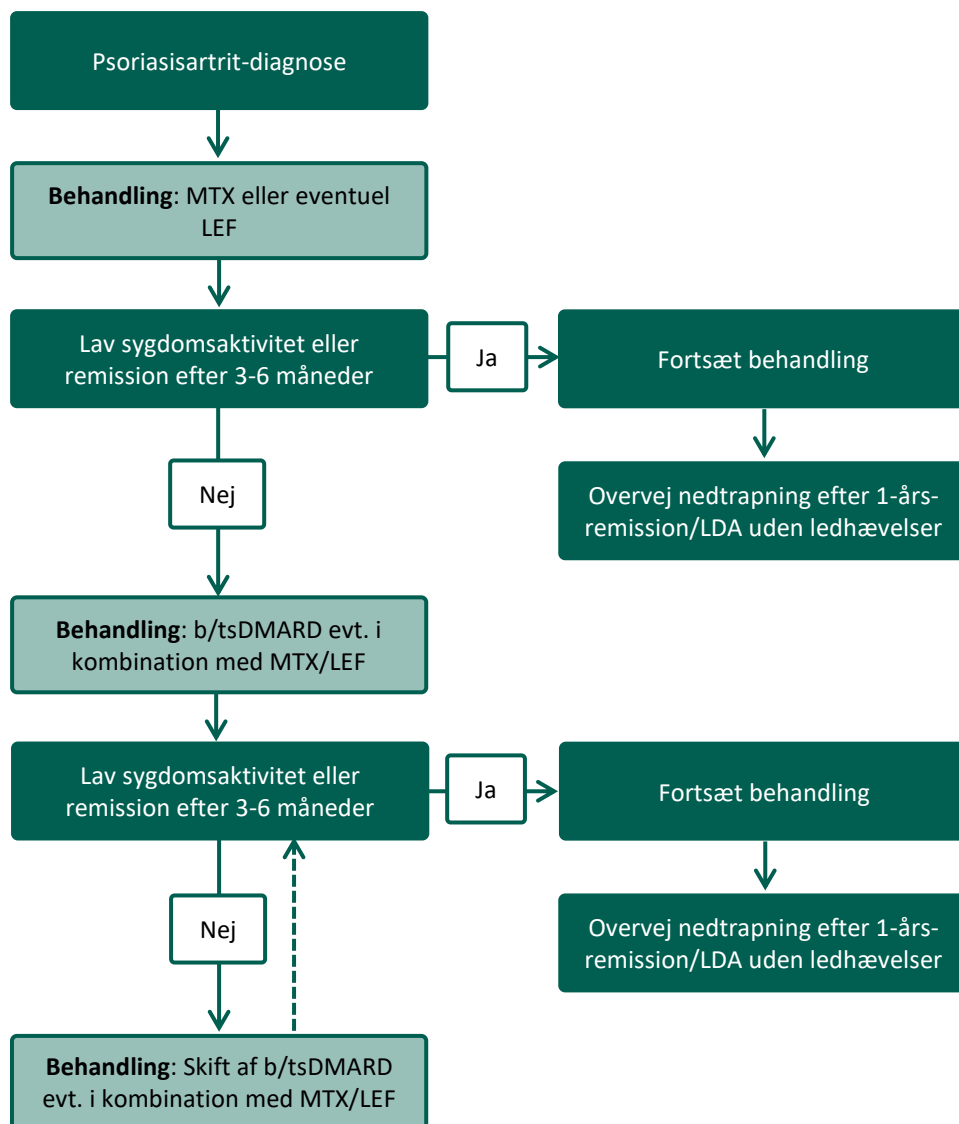
Methotrexat (MTX) anvendes sædvanligvis som førstevalg blandt csDMARDs i dansk klinisk praksis, alternativt vil leflunomid kunne anvendes. Behandlingens mål er remission eller LDA inden for 3-6 måneder efter opstart eller skift af behandling. Der anbefales tæt monitorering, indtil dette er opnået [16].

Ved utilstrækkelig effekt af MTX eller leflunomid kan biologisk behandling med antistoffer (bDMARDs) eller targeteret syntetisk behandling med små molekyler (tsDMARDs) indledes. Utilstrækkelig effekt er, når der ikke opnås lav sygdomsaktivitet målt ved LDA og remission, og viser sig ved, at patienten har flere ømme, hævede led, som er hæmmende for deres funktionsniveau i dagligdagen [16].

Ud over manglende effekt af behandlingen, er der en del patienter, som ikke tolererer MTX og leflunomid pga. uacceptable bivirkninger. Methotrexat har generelt begrænset effektivitet til behandling af moderat-svær aktiv psoriasisartrit.

Hos patienter, der tolererer csDMARDs, kan dette fortsættes under b/tsDMARDs-behandling [16].

Kriterierne for at indlede b/tsDMARD-behandling omfatter sygdomsaktivitet og utilstrækkeligt respons på csDMARDs, fravær af kontraindikationer, og at beslutningen træffes på konference med deltagelse af speciallæger i reumatologi [16].



Figur 2-1. Behandling af psoriasisartrit [16]

Note: Behandling revurderes initialt hver 3-6 måned og trappes op ved utilstrækkelig effekt. MTX: methotrexat; LEF: Lenflunomid; b: biologic; ts: targeted synthetic; DMARD: Disease Modifying AntiRheumatic Drug. LDA: Low Disease Activity.

Ved vedvarende remission eller LDA efter 1-års behandling kan nedtrapning af DMARDs overvejes [16].

Af b/tsDMARDs-behandling benyttes på nuværende tidspunkt forskellige TNF-alfa-hæmmere, monoklonale antistoffer rettet mod IL-12, -17 og -23, en co-stimulationshæmmer, JAK-hæmmere samt en phosphodiesterase 4 (PDE4)-hæmmer [8].

Hvis en patient oplever behandlingssvigt ved behandling med et b/tsDMARD, kan patienten godt have effekt af en anden b/tsDMARD med samme virkningsmekanisme eller af et lægemiddel med en anden virkningsprofil. Hvis patienten har oplevet aftagende respons ved behandling med to b/tsDMARDs med samme



virkningsmekanisme, eller hvis patienten har haft manglende respons fra start (primært svigt), kan et lægemiddel med en anden virkningsmekanisme overvejes [17].

I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der i 2022 registreret ca. 3.500 patienter i b/tsDMARD-behandling for PsA, hvoraf ca. 343 patienter startede på b/tsDMARD (behandlingsnaive), og ca. 388 patienter skiftede behandling (behandlingserfarne). Tallene dækker over alle PsA-patienter inkl. dem, der også har uveitis og inflammatorisk tarmsygdom.

Denne behandlingsvejledning omfatter alene bDMARDs og tsDMARDs, hvor sidstnævnte omfatter JAK-hæmmere og en PDE4-hæmmer.

2.3 Lægemidlerne

bDMARDs

Lægemidlerne *adalimumab*, *certolizumab pegol*, *golimumab* og *infliximab* er antistoffer, der specifikt binder cytokinet TNF. *Etanercept* hæmmer TNFs binding til celleoverfladen. Alle hindrer stimulation af immunologiske målceller og udvikling i den autoimmune inflammation [18].

Bimekizumab, *ixekizumab* og *secukinumab* er anti-IL-17 intervention, der neutraliserer komplekser bestående af IL-17. Antistoffet bimekizumab binder til cytokin IL-17A, IL-17F og IL-17AF, ixekizumab binder sig til IL-17A og IL-17AF, og secukinumab binder sig til IL-17A. Det forhindrer derved, at IL-17A bidrager til immunaktivering og reducerer den inflammatoriske respons lokalt i huden og i leddene [19].

Antistofferne *guselkumab*, *ustekinumab* og *risankizumab* er IL-12 og IL-23 hæmmere. Ustekinumab binder sig til cytokinerne IL-12 og IL-23. Det forhindrer derved, at IL-12 og IL-23 bidrager til immunaktivering.

Guselkumab og risankizumab binder selektivt til proteinet IL-23 med høj specificitet og affinitet og blokerer IL-23-medierede signalaktivering-cytokinkaskader bl.a. IL-17A og IL-17AF-produktion, som driver den inflammatoriske respons i huden og leddene [19].

Co-stimulationshæmmeren *abatacept* er et fusionsprotein bestående af den ekstracellulære del af CTLA4. Abatacept hæmmer co-stimulation og dermed effekt af antigen præsensation [19].

tsDMARDs

De selektive JAK-hæmmere omfatter *tofacitinib* og *upadacitinib*. De hæmmer primært JAK1 og JAK1/3. JAK-signalerer spiller en vigtig rolle i betændelsesprocessen, der medvirker til beskadigelse af leddene.

PDE-4 hæmmeren *apremilast* virker blokerende på cellens metabolisme. Det virker intracellulært ved at hæmme PDE4, som modulerer et netværk af proinflammatoriske og antiinflammatoriske mediatorer (TNF- α , IL-23, IL-17 og andre pro-inflammatoriske cytokiner, der alle er impliceret i PsA og PsO).



Administrationsformer

JAK-hæmmere og apremilast administreres som tabletter. Alle de øvrige lægemidler administreres intravenøst eller subkutant. Ved subkutan intervention anvender patienten pen eller sprøjte fra én gang ugentligt til én gang om måneden. Størstedelen af patienter behandles med pen.

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 2-1.

Tabel 2-1. Lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen til voksne med psoriasisartrit

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	+/- csDMARD	Administration og dosering	Virknings- mekanisme
L04AA24	Abatacept (Orencia)	+/- MTX	<u>Subkutant regime</u> 125 mg subkutant ugentligt startende uge 0 Alternativt: <u>Intravenøst regime</u> Induktionsdosis uge 0: Legemsvægt ≤ 60 kg: 500 mg, Legemsvægt > 60 < 100 kg: 750 mg Legemsvægt ≥ 100 kg: 1.000 mg Herefter administreres ovenstående vægtjusterede induktionsdosis i uge 2 og 4, og herefter hver 4. uge	Co- stimulations- hæmmer
L04AA29	Tofacitinib (Xeljanz)	+ MTX	Tablet, 5 mg to gange dagligt, eller depottablet 11 mg én gang dagligt	JAK-hæmmer
L04AA32	Apremilast (Otezla)	+/- MTX	Tablet, 10 mg morgen på dag 1, herefter titreres op med 10 mg pr. dag til vedligeholdelsesdosis på 30 mg x 2 på dag 6	PDE4-hæmmer
L04AA44	Upadacitinib (Rinvoq)	+/- MTX	Tablet, 15 mg én gang dagligt	JAK-hæmmer
L04AB01	Etanercept (Benepali, Enbrel, Erelzi)		<u>Subkutant regime,</u> <u>sprøjte/pen:</u> 50 mg én gang ugentligt	TNF-hæmmer



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	+/- csDMARD	Administration og dosering	Virknings- mekanisme
L04AB02	Infliximab (Flixabi, Remicade, Remsima, Zessly)	+/- MTX	<u>Intravenøst regime:</u> 5 mg/kg legemsvægt uge 0, 2 og 6, herefter 5 mg/kg hver 8. uge	TNF-hæmmer
L04AB04	Adalimumab (Amgevita, Humira, Hyrimoz, Imraldi)		<u>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 40 mg hver 2. uge	TNF-hæmmer
L04AB05	Certolizumab pegol (Cimzia)	+/- MTX	<u>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 400 mg uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge Ved bekræftet klinisk respons kan 400 mg hver 4. uge overvejes	TNF-hæmmer
L04AB06	Golimumab (Simponi)	+/- MTX	<u>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 50 mg månedligt på den samme dato i måneden	TNF-hæmmer
L04AC05	Ustekinumab (Stelara)	+/- MTX	<u>Subkutant regime:</u> Legemsvægt ≤ 100 kg. 45 mg s.c. efterfulgt af en dosis på 45 mg i uge 4 og derefter hver 12. uge. Ved legemsvægt > 100 kg kan der alternativt gives en dosis på 90 mg	Interleukin-12 og 23-hæmmer



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	+/- csDMARD	Administration og dosering	Virknings- mekanisme
L04AC10	Secukinumab (Cosentyx)	+/- MTX	<u>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 150 mg ugentligt i uge 0-4, herefter en gang hver måned Dosis kan evt. øges til 300 mg. Ved samtidig moderat til svær plaque psoriasis eller patienter, som har responderet utilstrækkelig på anti-TNF-alfa behandling, er dosis 300 mg fra behandlingsstart.	Interleukin- 17A-hæmmer
L04AC13	Ixekizumab (Taltz)	+/- MTX	<u>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 160 mg uge 0, herefter 80 mg hver 4. uge PsA med moderat-til svær psoriasis: 160 mg uge 0, herefter 80 mg hver 2. uge til og med uge 12, herefter 80 mg hver 4. uge	Interleukin- 17A hæmmer
L04AC16	Guselkumab (Tremfya)	+/- MTX	<u>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 100 mg uge 0 og 4, herefter 100 mg hver 8. uge 100 mg hver 4. uge kan overvejes ved klinisk vurderet høj risiko for ledsade	Interleukin-23 hæmmer
L04AC18	Risankizumab (Skyrizi)	+/- MTX	<u>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 150 mg uge 0 og 4, herefter 150 mg hver 12. uge	Interleukin-23 hæmmer



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	+/- csDMARD	Administration og dosering	Virknings- mekanisme
L04AC21	Bimekizumab (Bimzelx)	+/- MTX	<u>Subkutant regime,</u> <u>sprøjte/pen:</u> 160 mg hver 4. uge PsA med moderat-til-svær psoriasis: 320 mg ved uge 0, 4, 8, 12 og 16 herefter hver 8. uge	Interleukin- 17A-hæmmer



3. Metoder

Denne evidensgennemgang er udarbejdet med udgangspunkt i metoder beskrevet i [Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde version 1.1](#)

Evidensgennemgangen er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 29. marts 2023.

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler inden for det samme terapiområde. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.

Den systematiske litteraturgennemgang tager afsæt i de kliniske spørgsmål, der blev fastsat i protokollen, og fremgår af afsnit 3.1. Med udgangspunkt i disse har Medicinrådet foretaget en systematisk søgning efter og screening af litteratur, hvilket er beskrevet i afsnit 3.6. Ekstraktion af data for de valgte effektmål er beskrevet i afsnit 3.7, evidensen er vurderet for hvert klinisk spørgsmål i afsnit 3.8, og de anvendte analyser er beskrevet i afsnit 3.9. Resultaterne for hvert klinisk spørgsmål danner grundlag for den endelige kliniske rækkefølge af lægemidlerne.

3.1 Kliniske spørgsmål

I denne behandlingsvejledning er patienterne opdelt i fire populationer hhv. b/tsDMARD behandlingsnaive og behandlingserfarne og hhv. patienter med og uden moderat til svær PsO. Fagudvalget finder det relevant at skelne mellem b/tsDMARD-behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter, da det er velkendt, at et lægemiddel har effekt i en længere periode, jo tidligere i sygdomsforløbet det enkelte lægemiddel har været anvendt [20].

Moderat til svær PsO er i behandlingsvejledningen defineret ud fra den såkaldte "10-regel" [21], hvor psoriasis area and severity index (PASI) er over ti, eller det påvirkede overfladeareal (body surface area, BSA) er over ti, eller hvis patientens vurdering af livskvalitet, sædvanligvis vurderet ved dermatology life quality index (DLQI), er over ti.

Som komparator i de kliniske spørgsmål er lægemidlerne sammenlignet indbyrdes samt med placebo som grundlag for indirekte sammenligning mellem interventionerne.

3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle mellem de angivne b/tsDMARDs til voksne patienter med psoriasisartrit uden moderat til svær psoriasis, der ikke tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs?

Population

Voksne psoriasisartrit patienter uden moderat til svær psoriasis, som er kandidater til behandling med b/tsDMARDs, og som er behandlingsnaive.



Interventioner

Abatacept, adalimumab, apremilast, bimekizumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, guselkumab, infliximab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab, tofacitinib, upadacitinib og ustekinumab.

Oplysninger om doseringer/doseringsintervaller er angivet i Tabel 2-1.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes og med placebo.

Lægemidlerne vil blive sammenlignet i de doseringer/doseringsintervaller, der er angivet i Tabel 2-1.

Effektmål

Se afsnit 3.1.5.

3.1.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle mellem de angivne b/tsDMARDs til voksne patienter med psoriasisartrit uden moderat til svær psoriasis, som skal skifte behandling fra et b/tsDMARDs?

Population

Voksne psoriasisartrit patienter uden moderat til svær psoriasis, som er kandidater til behandling med b/tsDMARDs, og som er behandlingserfarne.

Intervention

Abatacept, adalimumab, apremilast, bimekizumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, guselkumab, infliximab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab, tofacitinib, upadacitinib og ustekinumab.

Oplysninger om doseringer/doseringsintervaller er angivet i Tabel 2-1.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Lægemidlerne vil blive sammenlignet i de doseringer/doseringsintervaller, der er angivet i Tabel 2-1.

Effektmål

Se afsnit 3.1.5.

3.1.3 Klinisk spørgsmål 3

Er der klinisk betydende forskelle mellem de angivne b/tsDMARDs til voksne patienter med psoriasisartrit med moderat til svær psoriasis, der ikke tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs?

**Population**

Voksne psoriasisartrit patienter med moderat til svær psoriasis, som er kandidater til behandling med b/tsDMARDs, og som er behandlingsnaive.

Intervention

Abatacept, adalimumab, apremilast, bimekizumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, guselkumab, infliximab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab, tofacitinib, upadacitinib og ustekinumab.

Oplysninger om doseringer/doseringsintervaller er angivet i Tabel 2-1.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes og med placebo.

Lægemidlerne vil blive sammenlignet i de doseringer/doseringsintervaller, der er angivet i Tabel 2-1.

Effektmål

Se afsnit 3.1.5.

3.1.4 Klinisk spørgsmål 4

Er der klinisk betydende forskelle mellem de angivne b/tsDMARDs til voksne patienter med psoriasisartrit med moderat til svær psoriasis, som skal skifte behandling fra et b/tsDMARDs?

Population

Voksne psoriasisartrit patienter med moderat til svær psoriasis, som er kandidater til behandling med b/tsDMARDs, og som er behandlingserfarne.

Intervention

Abatacept, adalimumab, apremilast, bimekizumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, guselkumab, infliximab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab, tofacitinib, upadacitinib og ustekinumab.

Oplysninger om doseringer/doseringsintervaller er angivet i Tabel 2-1.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Lægemidlerne vil blive sammenlignet i de doseringer/doseringsintervaller, der er angivet i Tabel 2-1.

Effektmål

Se afsnit 3.1.5.



3.1.5 Effektmål

De effektmål, som Medicinrådet definerede i protokollen, fremgår af Tabel 3-1 og Tabel 3-2. Medicinrådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af disse effektmål. Effektmålene er beskrevet nærmere nedenfor.

ACR50 (kritisk)

En patient opnår et ACR50-respons, hvis der opnås en 50 %-forbedring i antallet af hævede og ømme led (28-ledscore) samt en 50 %-forbedring i tre ud af de følgende fem parametre:

- Patientens overordnede vurdering af, hvor meget gigten som helhed påvirker hverdagen (Visual Assessment Scale (VAS)-global (0-100 mm))
- Patientens vurdering af smerte
- Lægens overordnede vurdering af patientens samlede sygdomsaktivitet (VAS-behandler)
- HAQ-DI-score, som måler patientens funktionsniveau
- C-Reaktivt Protein (CRP).

Dette effektmål er valgt, da Medicinrådet vurderer, at 50 %-forbedring er relevant for patienten og betragtes her som tilstrækkeligt for at definere respons.

Den absolutte forskel i %-point mellem de enkelte interventioner og placebo for ACR50 ved 12-24 uger er estimeret i analysen. Medicinrådet vurderer, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter, der opnår ACR50, er klinisk relevant.

SvdH (vigtig)

Sharp-van der Heijde Score modified for PsA (SvdH) er et radiografisk effektmål, der kan tolkes som udtryk for leddestruktion og dermed sygdomsprogression. SvdH er udviklet til scoring af patienter med PsA. SvdH, som er en modificeret udgave af Total Sharp Score [22]. SvdH evaluerer i alt 52 led for (28 led i hænder, 12 led hhv. håndled og fødder) for henholdsvis erosioner (0-5) samt ledspalteafsmalning (0-4). SvdH-scoren rangerer fra nul til 528.

Modified Total Sharp score metode (mTSS) for PsA er en metode ofte anvendt i de tidlige studier til udviklet scoring af patienter med PsA. mTSS evaluerer i alt 54 led (28 led i hænder, 14 led i håndled og 12 led fødder) for henholdsvis erosioner (0-5) samt ledspalteafsmalning (0-4). TSS-scoren rangerer fra nul til 470.

Da det valgte effektmål er andel patienter uden progression jf. SvdH/mTSS, (SvdH/mTSS < 0-0,5) er det vurderet, at effekten for de to målemetoder er sammenlignelige mht. non-progression og er derfor analyseret samlet i netværksmetaanalysen (NMA).

Da der kun er få studier med opfølgningstid på 12 måneder, hvor randomisering er bevaret indtil 12 måneder, analyseres også for opfølgningstiden 12-24 uger.

For effektmål SvdH foretages desuden en deskriptiv/kvalitativ analyse for interventionsgruppe uden re-randomisering for opfølgningstiden 12 måneder.



Medicinerådet vurderer, at en forskel på 10 %-point i andelen af patienter uden progression, dvs. fravær af radiologiske ændringer, jf. mTSS, efter minimum 12-24 uger er klinisk relevant. Data med længst mulig opfølgningstid vil blive anvendt.

MDA (vigtig)

Effekt målet Minimal Disease Activity (MDA) indeholder syv PsA-domæner, som skal bedømmes [23]. MDA indeholder en del af de samme komponenter som ACR50. Medicinerådet vurderer derfor i lighed med ACR50, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter efter 24 uger, der opnår MDA, er klinisk relevant.

DAPSA-remission (vigtig)

Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) 66/68 score [24] er et effekt mål, som både anvendes i klinisk praksis og i forskningen. DAPSA er et sammensat effekt mål, der beregnes som summen af:

- Antal hævede led (SJ; ledscore 0-66)
- Antal ømme led (TJ; ledscore 0-68)
- C-reaktivt protein (mg/l)
- Patientens VAS-global (0-10 cm)
- Patientens VAS-smerte (0-10 cm).

Den absolutte forskel i %-point mellem de enkelte interventioner og placebo for DAPSA (DAPSA \leq 4) ved 12-24 uger er estimeret. Medicinerådet vurderer, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter, der opnår DAPSA, er klinisk relevant.

Bivirkninger (kritisk)

Alvorlige uønskede hændelser

Effekt målet er opgjort som andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser estimeret ved 12- 24 uger. Det er antaget, at alvorlige uønskede hændelser fordeler sig jævnt over tid, og at der ikke er forskel mellem interventionerne, mht. hvornår de uønskede hændelser indtræffer.

En alvorlig uønsket hændelse er enhver uønsket medicinsk hændelse, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller arbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse[25]

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil

Herudover er foretaget en gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler for at vurdere bivirkningernes type, reversibilitet og betydning for patienterne.

Livskvalitet (kritisk)

Livskvalitet er opgjort med det generiske instrument SF-36 (Short Form 36), på subdomænet energi (vitality) og de to sammenfattede scorer for mental sundhed (MCS)



og fysiske komponenter (PCS), da disse betragtes som særligt vigtige parametre i patienternes livskvalitet. Effektmålene for livskvalitet er estimeret ved 12-24 uger.

Fagudvalget vurderer at den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) for subdomænet energi, sammenfattede score for mental sundhed og fysiske komponenter er hhv. 7,8, 3,1 og 7,2-point.

PASI-90 (vigtig) - kun for klinisk spørgsmål 3 og 4

PASI er et valideret mål for sværhedsgraden af kronisk plaque psoriasis, der kombinerer areal og læsionernes sværhedsgrad på en skala fra 0-72, hvor en højere score betyder sværere grad af PsO. Det ideelle langsigtede behandlingsmål for patienter med hudpsoriasis er en fuldstændig eller næsten fuldstændig afglatning af huden, og Medicinrådet ønsker derfor at vurdere data på PASI-90, som reflekterer reduktion i PASI-værdi med 90 %. Medicinrådet vurderer, at en absolut forskel i opnået respons (opnået PASI-90) mellem intervention og komparator på 10 % er klinisk relevant. Effektmålene PASI-90 er estimeret ved 12-24 uger.

Tabel 3-1. Effektmål for klinisk spørgsmål 1 og 2 (PsA uden moderat til svær psoriasis). For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Sygdomsaktivitet, ledaffektion			
ACR50	Kritisk	Andel patienter, der oplever respons på ACR50 Efter 12-24 uger	15 %-point
SvdH	Vigtig	Andel patienter uden progression jf. SvdH Efter 12-24 uger og 48-56 uger	10 %-point
MDA	Vigtig	Andel patienter, der opnår MDA Efter 12-24 uger	15 %-point
DAPSA	Vigtig	Andel patienter, der opnår DAPSA remission (≤ 4) Efter 12-24 uger	15 %-point
Alvorlige uønskede hændelser	Kritisk	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger Efter 12-24 uger	5 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	



Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Livskvalitet	Kritisk	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, energi subdomæne	7,8-point
		Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den mentale komponent summary	3,1-point
		Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, fysisk komponent summary	7,2-point
Efter 12-24 uger			

Note: For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

Tabel 3-2. Effektmål for klinisk spørgsmål 3 og 4 (PsA med moderat til svær psoriasis). For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Sygdomsaktivitet, ledaffektion			
ACR50	Kritisk	Andel patienter, der oplever respons på ACR50	15 %-point
Efter 12-24 uger			
SvdH	Vigtig	Andel patienter uden progression jf. SvdH	10 %-point
Efter 12-24 uger og 48-56 uger			
MDA	Vigtig	Andel patienter, der opnår MDA	15 %-point
Efter 12-24 uger			
DAPSA	Vigtig	Andel patienter, der opnår DAPSA remission (< = 4)	15 %-point
Efter 12-24 uger			
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger	5 %-point
Efter 12-24 uger			



Effekt mål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Bivirkninger	Kritisk	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	
Livskvalitet	Kritisk	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, energi subdomæne	7,8 point
		Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den mentale komponent summary	3,1 point
		Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, fysisk komponent summary	7,2 point
Efter 12-24 uger			
PASI 90	Vigtig	Andel patienter, der opnår respons	10 %-point
Efter 12-24 uger			

3.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

3.2.1 Kontraindikationer, interaktioner og bivirkninger

Medicinerådet vurderer, at følgende forhold kan have betydning for valget mellem lægemidlerne, og Medicinerådet har derfor taget dem i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

Kontraindikationer

Forholdsregler i forhold til bivirkninger infektioner inkl. svampeinfektioner, malignitetsudvikling og kardiovaskulær risiko

Interaktioner med vacciner

Forhold vedr. reproduktion (fertilitet, graviditet og amning).

Medicinerådet har ikke foretaget en systematisk litteratursøgning på emnet, men tager udgangspunkt i de fremkomne studier, produktresuméer, den nationale behandlingsvejledning og fagudvalgets erfaring.

3.2.2 Patientværdier og præferencer

Medicinerådet har taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling i behandlingsvejledningens kliniske rangering. Særlig er patientens præferencer for forskellige administrationsformer blevet beskrevet.



Medicinrådet har ikke søgt efter litteratur på emnet, da Medicinrådet vurderer, at evidensen for patientværdier og præferencer inden for dette behandlingsområde er sparsom. Medicinrådet har i stedet inddraget viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.

3.2.3 Behandling af PsA hos patienter med ekstra-muskuloskeletale manifestationer

Dette afsnit beskriver hvilke forhold, Medicinrådet vurderer, har betydning for valget mellem lægemidlerne ved PsA med ekstra-muskuloskeletale manifestationer såsom PsO, uveit og inflammatoriske tarmsygdomme samt eventuelle komorbiditeter.

Beskrivelsen tager udgangspunkt i guidelines og reviews. Medicinrådet har ikke foretaget en systematisk litteratursøgning på emnet.

3.2.4 Kombinationsbehandling med cDMARDs

Dette afsnit beskriver Medicinrådets vurdering af, hvilken betydning en samtidig behandling med cDMARDs kan have for valget mellem lægemidlerne.

Beskrivelsen tager udgangspunkt i guidelines, reviews og fagudvalgets klinisk erfaring. Medicinrådet har ikke foretaget en systematisk litteratursøgning på emnet.

3.3 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Medicinrådet har i behandlingsvejledningen beskrevet forhold vedrørende behandlingen af PsA, som fagudvalget har vurderet er hensigtsmæssig klinisk praksis **vedrørende monitorering af effekt og kriterier for opstart, skift og seponering**. Disse forhold har ikke påvirket den kliniske rækkefølge af lægemidler.

Medicinrådet har ikke foretaget en systematisk søgning separat for disse øvrige forhold. Fagudvalgets kliniske viden og erfaringer er i stedet inddraget i beskrivelsen af de øvrige forhold.

3.4 Monitorering af effekt

Medicinrådet har i behandlingsvejledningen beskrevet, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Medicinrådet har ikke foretaget en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

3.5 Kriterier for opstart, skift og seponering

Medicinrådet har i behandlingsvejledningen beskrevet kriterier for opstart, dosisreduktion, skift og seponering for de udvalgte lægemidler. Medicinrådet har inddraget data fra den identificerede litteratur, den nationale behandlingsvejledning og fagudvalgets kliniske erfaring.



Vedr. behandlingsskift har Medicinrådet belyst, i hvilke tilfælde det er muligt at behandle sekventielt. Sekventiel behandling vil sige, at der efter behandlingssvigt med et lægemiddel genbehandles med et andet lægemiddel, som har samme virkningsmekanisme som det første. Dette er belyst i forhold til:

- Patienter med primært svigt (patienter, der aldrig har haft effekt af lægemidlet).
- Patienter med sekundært svigt (patienter, der har haft effekt af lægemidlet, men hvor effekten er tabt).
- Patienter, som ophører behandling grundet bivirkninger.

Medicinrådet har taget stilling til, i hvilke tilfælde skift mellem lægemidler med samme virkningsmekanisme kan være en mulighed, hvis der sker ændringer i priser.

3.6 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

3.6.1 Litteratursøgning

Medicinrådet har søgt efter abstracts, primærstudier og systematiske litteraturgennemgange publiceret efter 2015 med det formål at finde studier, som er publiceret senere end studier, som indgik i den tidligere RADS vejledning fra 2017.

Systematiske litteraturgennemgange

Tre databaser blev anvendt i forbindelse med den systematiske litteratursøgning efter systematiske litteraturgennemgange: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE og Embase. Søgningen blev foretaget den 15.-18. april 2023 Søggestrengen fremgår af Bilag 1: Søggestrengene.

Primærstudier

Tre databaser blev anvendt i forbindelse med den systematiske litteratursøgning efter primærartikler og konferenceabstract: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE og Embase. Søgningen blev foretaget den 16.-17. maj 2023. Søggestrengen fremgår af Bilag 1: Søggestrengene. Herudover blev primærartikler, som indgik i systematiske litteraturgennemgange, vurderet med henblik på inklusion i behandlingsvejledningen.

Den anvendte søgeprotokol fremgår af Bilag 1: Søggestrengene.

Studier, som indgik i den tidligere RADS-vejledning for psoriasisartrit, blev vurderet med henblik på inklusion i behandlingsvejledningen.

Lægemiddelfirmaer med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.



3.6.2 Udvalgelse af litteratur

Medicinerådet har screenet artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål og effektmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r), jf. nedenstående:

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet ud fra de definerede kliniske spørgsmål og effektmål efter følgende kriterier:

Inklusionskriterier:

- Systematisk udførte meta-analyser
- Randomiserede kontrollerede studier (RCT)
- Relevant population
- Relevant intervention
- Mindst ét relevant effektmål.

Eksklusionskriterier:

- Færre end 100 forsøgspersoner.

To personer screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract niveau. Uenighed om inklusion til fuldtekstlæsning blev afklaret ved konsensus. Fuldtekstscreening blev udført uafhængigt af to personer. Tvivlsspørgsmål vedr. inklusion blev afklaret ved konsensus.

Udvælgelse af litteratur fremgår af Bilag 2: Prismadiagrammer.

3.7 Dataekstraktion

Data fra systematiske oversigtsartikler og primærartikler blev ekstraheret af én person og valideret uafhængigt af en anden person. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i afsnit 3.1.5.

Derudover er der indhentet yderligere data fra andre kilder såsom kliniske retningslinjer og systematiske oversigtsartikler til at til at vurdere ”øvrige forhold”. Hvor der ikke er fundet data fra den udvalgte litteratur for ”øvrige forhold”, er fagudvalgets vurdering baseret på klinisk ekspertise.

3.8 Kvalitetsvurdering af evidensen

Risiko for bias er vurderet ud fra en systematiske litteraturgennemgang [26] og ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 1.0 [27]. For 24 studier, som både indgår i den systematiske litteraturgennemgang og evidensgennemgangen, er anvendt risiko for bias vurderingen fra litteraturgennemgangen. For de øvrige studier er anvendt Cochrane Risk of bias tool 1.0 [27], som er det samme værktøj, som er anvendt i den systematiske



litteraturgennemgang. Der er foretaget stikprøvekontrol på 25 % af vurderingerne fra den systematiske litteraturgennemgang.

Vurderingerne er udarbejdet af to personer uafhængigt af hinanden, og efterfølgende er der lavet en endelig vurdering ved konsensus. Ved uoverensstemmelse blev yderligere en person konsulteret.

Medicinerådet har anvendt den metodiske fremgangsmåde beskrevet ved CInEMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*) til at vurdere den samlede evidenskvalitet af netværksmetaanalyserne (NMA'erne) [28].

Vurdering er kun foretaget for det kritiske effektmål ACR50, da det blandt de kritiske effektmål er det effektmål med flest data, og som derfor har haft størst betydning for fastlæggelse af den kliniske lægemiddelrækkefølge.

3.9 Databehandling og analyse

Det stærkeste evidensgrundlag for sammenligninger af lægemidler er direkte sammenligninger i randomiserede kliniske studier.

I denne evidensgennemgang er der anvendt følgende metoder til sammenligning af lægemidler:

- Netværksmetaanalyse
- Kvalitativ sammenligning.

Metoderne er anvendt i prioriteret rækkefølge, så NMA er benyttet, hvor datagrundlaget tillader det.

I Tabel 3-3 er analysemetoden beskrevet for hvert effektmål. Da antallet af studier for de enkelte spørgsmål er begrænset, inddrages også data for de overordnede populationer af b/ts DMARD-naive og -erfarne i analysen. Se Figur 4-1.

Tabel 3-3. Overblik over analysemetoder for hvert effektmål og tilhørende kliniske spørgsmål
Klinisk spørgsmål 1 og 2: B/ts DMARD-naive og -erfarne uden moderat til svær psoriasis. Klinisk spørgsmål 3 og 4: B/ts DMARD-naive og -erfarne med moderat til svær psoriasis.

Effektmål	Analysemetode	Argumentation	Klinisk spørgsmål vurderet
ACR50	Netværksmeta-analyse (NMA)	Der er ikke direkte sammenlignende studier for alle parvise sammenligninger, men studierne kan forbindes i et netværk. Derfor er der udført en NMA.	Klinisk spørgsmål 1-4 NMA for populationen. og NMA for b/ts DMARD-naive/erfarne.
SvdH 12-24/48-56 uger	NMA	Der er ikke direkte sammenlignende studier for alle parvise sammenligninger, men	Klinisk spørgsmål 1 og 3 Datamængden er sparsom. Det er kun muligt med NMA



Effekt mål	Analysemetode	Argumentation	Klinisk spørgsmål vurderet
		studierne kan forbindes i et netværk. Derfor er der udført en NMA.	for b/ts DMARD-naive til vurdering af spørgsmål 1 og 3
MDA	NMA	Der er ikke direkte sammenlignende studier for alle parvise sammenligninger, men studierne kan forbindes i et netværk. Derfor er der udført en NMA.	Klinisk spørgsmål 1-4 NMA for populationen. og NMA for b/ts DMARD - aive/erfarne. For b/tsDMARDs-erfarne + moderat til svær Ps0 er der ingen særskilt NMA.
DAPSA	NMA	Der er ikke direkte sammenlignende studier for alle parvise sammenligninger, men studierne kan forbindes i et netværk. Derfor er der udført en NMA.	Klinisk spørgsmål 1-4 NMA for populationen. og NMA for b/ts DMARD-naive/erfarne. For b/tsDMARDs-erfarne + moderat til svær Ps0 er der ingen særskilt NMA.
Uønskede hændelser	NMA og kvalitativ sammenligning	Der er ikke direkte sammenlignende studier for alle parvise sammenligninger, men studierne kan forbindes i et netværk. Derfor er der udført en NMA. Desuden er der lavet en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser, herunder specifikke hændelsestyper af særlig interesse.	Samlet for alle populationer Vurdering er en samlet vurdering for alle 4 kliniske spørgsmål, da effekt mål oftest er opgjort samlet for alle interventionsgrupper/ subgrupper i studierne.
PASI 90	NMA	Der er ikke direkte sammenlignende studier for alle parvise sammenligninger, men studierne kan forbindes i et netværk. Derfor er der udført en NMA.	Klinisk spørgsmål 3 og 4. Da antal studier for de enkelte populationer er begrænset, er der kun en samlet NMA for de b/tsDMARDs-naive og erfarne med PsO.



Effekt mål	Analysemetode	Argumentation	Klinisk spørgsmål vurderet
Livskvalitet: SF36 Vitality SF36 PCS SF36 MCS	NMA	Der er ikke direkte sammenlignende studier for alle parvise sammenligninger, men studierne kan forbindes i et netværk. Derfor er der udført en NMA.	Klinisk spørgsmål 1-4 For SF36 Vitality er det kun muligt med en NMA for hhv. b/tsDMARDs-for naive og erfarne til vurdering af de 4 spørgsmål. SF36 PCS og SF MCS: NMA for populationen. og NMA for b/ts DMARD-naive/erfarne For b/tsDMARDs-erfarne + moderat til svær PsO er der ingen særskilt NMA.

3.9.1 Fremgangsmåde for netværkmetaanalyser

Alle analyser er *random effects* frekventistiske NMA'er.

For dikotome udfald, ACR50, MDA, DAPSA, SvdH og alvorlige uønskede hændelser og PASI-90, er NMA'erne udført for den relative risiko. Analyserne er baseret på det observerede antal udfald samt antallet af patienter.

Den absolutte forskel for effektmålene i %-point sammenlignet med placebo er beregnet ud fra den relative risiko i NMA'en.

For kontinuerte udfald (livskvalitetsmål) er NMA'en udført for gennemsnitlige forskelle (mean differences (MD)).

For begge typer udfald er lægemidlerne også evalueret ved deres P-score. P-scoren måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler.

For ACR50, alvorlige uønskede hændelser, MDA og DAPSA er det ITT-populationen, der indgår i analysen.

For effektmål SvdH, PASI 90 og livskvalitet er det populationer med tilgængelige data, der indgår i analysen.

3.9.2 Protokolafvigelse

Effektmålene ACR50, DAPSA, MDA, SAE, PASI blev analyseret samlet for opfølgningstid 12-24 uger i stedet for 24 uger.



Effektmålet SvdH analyseres også for opfølgningstid 12-24 uger, da der kun er få studier med opfølgningstid for 12 måneder i de oprindelige randomiserede grupper.

Effektmålet SvdH indgår også radiografisk progression målt ved mTSS, da resultatet af de to målemetoder vurderes sammenlignelige, når effektmålet er antal patienter uden progression (SvdH/mTSS < 0-0,5).

Effektmålet alvorlige uønskede hændelser analyseres samlet dvs. ikke opdelt på naive og erfarne.

SF36-data analyseres for perioden 12-24 uger.

Da kun fire ud af 34 studier opgør patienter i forhold til med/uden moderat til svær PsO er det valgt også at inkludere studier for naive/erfarne, som ikke er stratificeret på +/- PsO i analysen (Figur 4-1).

Studier med under 100 patienter er ekskluderet.

4. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede kliniske rækkefølge af lægemidler for hvert klinisk spørgsmål beskrevet (Oversigt figur 4-1). Den kliniske rækkefølge af lægemidler bygger på en samlet vægtning af fordele og ulemper for effektmålene.



Figur 4-1. Oversigt over kliniske spørgsmål 1-4

Resultaterne af effektmålene ACR50, DAPSA, MDA, SvdH og SF36 vil for de fire populationer blive gennemgået hver for sig, og PASI 90 vil blive gennemgået samlet for de to populationer med moderat til svær PsO. Resultaterne for uønskede hændelser gennemgås samlet for alle fire kliniske spørgsmål, da de fleste studier ikke opgør data for uønskede hændelser separat for de fire kliniske spørgsmål.

I teksten er interventionerne angivet uden dosering, hvis lægemidlet kun indgår med én dosering. Dosering er angivet, hvis der indgår flere interventioner med samme lægemiddel men med forskellig dosering.

Dosering for ixekizumab er 160 mg uge 0 og herefter 80 mg hver 4. uge. Har patienterne svær til moderat til svær PsO, er der en induktionsperiode på 12 uger, hvor ixekizumab



80 mg gives hver 2. uge, og herefter hver 4. uge. I teksten for spørgsmål 3 og 4, som omhandler ixekizumab intervention, er det dosering med induktion, der henvises til.

Secukinumab dosering 150 mg hver 4. uge anvendes til b/ts DMARD-naive uden moderat til svær PsO (spørgsmål 1), og secukinumab 300 mg hver 4. uge anvendes til svær til moderat psoriasis både hos b/ts DMARDs-naive og -erfarne. I teksten til spørgsmål 2 og 4, som omhandler secukinumab intervention, er det dosering med 300 mg, som henvises til.

4.1 Identificeret litteratur

Der er i alt inkluderet 34 randomiserede kontrollerede studier (RCT) til besvarelse af klinisk spørgsmål 1. En systematisk litteraturgennemgang med NMA blev delvist anvendt til vurdering af evidensens kvalitet [26].

Der blev identificeret i alt 411 systematiske litteraturgennemgange, som blev screenet på abstract- og titelniveau (søgning den 18. april 2023). Heraf blev 29 inkluderet til videre screening på fuldtekstniveau. Blandt disse blev én systematisk litteraturgennemgang med NMA fundet velegnet til vurdering af evidensens kvalitet for de fleste af studierne inkluderet i behandlingsvejledningen [26].

Der blev identificeret 1.917 primærartikler (søgning den 17. maj 2023), som blev screenet på abstract- og titelniveau. Heraf blev 225 primærartikler inkluderet til screening på fuldtekstniveau. Blandt disse blev 66 artikler inkluderet med data for effektmål for i alt 34 RCT.

Fire lægemiddelvirksomheder (UCB Nordic, Pfizer, Janssen og Abbvie) indsendte litteratur, som i alt omfattede 62 referencer, herunder upublicerede data (data-on-file) fra to virksomheder. Upublicerede data fra én virksomhed (UCB Nordic) blev anvendt i NMA'en, mens de øvrige data indsendt fra virksomheder indgik i allerede publicerede studier eller var irrelevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål. Anvendelsen af upublicerede data følger principperne i Medicinrådets kriteriepapir for upublicerede data.

En oversigt over inkluderede studier og hvilke kliniske spørgsmål og effektmål studierne indgår i kan ses i Bilag 4: Studier, som indgår i effektmål for de kliniske spørgsmål. Desuden blev EMAs produktresuméer og systematiske litteraturgennemgange konsulteret ved beskrivelsen af kendte og alvorlige bivirkninger.

4.1.1 Usikkerheder

Der er en række usikkerheder forbundet med de enkelte primærstudier og med netværksmetaanalyserne (NMA'erne), som har betydning for vurderingen af den samlede effekt:

I NMA'erne indgår certolizumab 200 mg hver 2. uge og certolizumab 400 mg hver 4. uge samt etanercept 25 mg 2 gange ugentlig og etanercept 50 mg én gang ugentlig, som samme interventioner, da den kumulative dosis er det samme.



I NMA'erne varierer opfølgningstiden for korttidsopfølgning fra 12 til 24 uger og for langtidsopfølgning fra 48-56 uger.

Forskelle på studiepopulationer ift. antal deltagere, aldersfordeling, co-medicinering og sygdomsaktivitet og fordeling af prognostiske faktorer.

Forskelle i studiedesign ift. blinding og geografi.

Selv om det ikke specifikt er anført, antages patienterne i studiet Mease 2004 [29] at være b/tsDMARDS-naive, da studiet er udført på et tidspunkt, hvor der ikke var andre b/tsDMARDS på markedet.

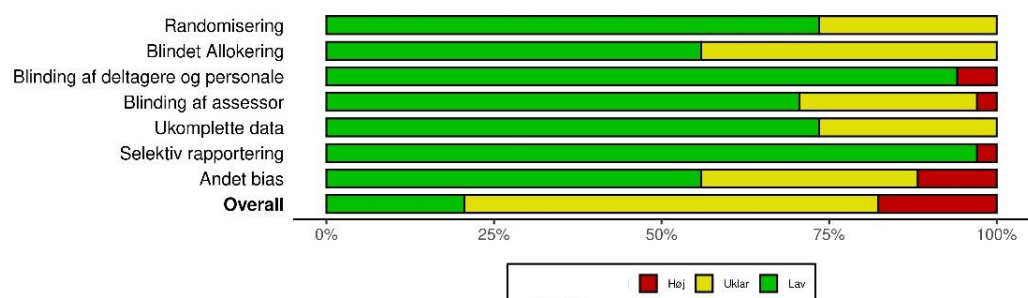
NMA'erne var baseret på antagelser om ensartethed, konsistens, transitivitet og proportionalitet i og imellem studierne, hvilket sandsynligvis ikke er 100 % opfyldt.

4.1.2 Evidensens kvalitet

Primærstudier

Medicinerådet har foretaget en kvalitetsvurdering af de randomiserede studier, hvis estimater indgår i besvarelsen af de kliniske spørgsmål, jf. afsnit 3.1.

Risiko for bias er vurderet ud fra McInnes' *systematic review* [26] og ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 1.0 [27]. For 24 studier, som både indgår i det systematiske review og behandlingsvejledningen, har vi inddraget risiko for bias-vurderingen fra det systematiske review. For de øvrige studier er Cochrane Risk of bias tool 1.0 anvendt [27]. Vurderingen er kun udført for det kritiske effektmål ACR50, da der er flest studier med data for dette effektmål. Risiko for bias for de enkelte studier, vurderet vha. Cochrane Risk of bias tool 1.0, kan ses i Bilag 6: Risiko for bias og er opsummeret i Figur 4-2.



Figur 4-2. Risiko for bias for alle inkluderede studier opgjort pr. domæne (N=34)

Medicinerådet har anvendt CINeMA (Confidence In Network Meta Analysis) til at foretage en systematisk vurdering af kvaliteten af evidensen for de to primære NMA'er, som er for effektmålet ACR50 for hhv. b/tsDMARDS-naive patienter +/- PsO samt for b/tsDMARDS-erfarne +/- PsO. I CINeMA vurderes seks domæner, som kan have betydning for tiltroen til resultaterne fra en NMA. Domænerne er risk of bias, publikationsbias, indirekthed, mangel på præcision, heterogenitet og usammenhæng (incoherence).



Der er for begge populationer foretaget en vurdering med CINeMA, men da netværkene indeholder mange interventioner, er antallet af parvise sammenligninger meget højt og dermed ikke mulig at præsentere på en overskuelig måde i sin helhed. Vurderingerne er tilgængelige ved henvendelse til Medicinrådets sekretariat.

Den overordnede CINeMA-vurdering er, at der er nogen bekymring vedrørende risiko for bias. Mange sammenligninger har brede konfidensintervaller som vist i resultaterne for NMA'erne, og det betyder, at konklusioner for den enkelte sammenligning bliver usikker. For de behandlingsnaive patienter viser CINeMA også, at der er bekymring omkring manglende sammenhæng (coherence) i netværket. En følsomhedsanalyse for de behandlingsnaive, hvor analyseskalaen blev ændret til odds-ratio for til dels at adressere usammenhæng (incoherence), gav dog en tilsvarende rangering af lægemidlerne.

Medicinrådet vurderer, at kvaliteten af evidensen ikke muliggør præcise sammenligninger mellem enkelte lægemidler, og at resultaterne skal tolkes med forbehold. De samlede kliniske rækkefølger af lægemidlerne er baseret på en helhedsvurdering af alle effektmål og suppleret med fagudvalgets kliniske erfaring.

4.2 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle mellem de angivne b/tsDMARDs til voksne patienter med psoriasisartrit uden moderat til svær psoriasis, der ikke tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs?

4.2.1 Studie- og populationskarakteristika

Der er i alt inkluderet 34 randomiserede kontrollerede studier (RCT) til besvarelse af klinisk spørgsmål 1. En systematisk litteraturgennemgang blev delvist anvendt til vurdering af evidensens kvalitet [26].

En oversigt over studie- og populationskarakteristika for de inkluderede RCT kan findes i Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier. Studierne er publiceret fra 2004-2023. Antallet af deltagere i de enkelte studier varierer fra 104 i det mindste studie (IMPACT 1) [30] til 1.704 i det største studie (SELECT PSA-1) [31]. I 19 studier er alle patienter b/tsDMARD-naive, og i fem studier er alle patienter b/tsDMARD-erfarne, og i de resterende studier er det en blandet population, som med undtagelse af et studie er stratificeret i forhold til b/tsDMARD-erfarne eller -naive. I tre studier er patienterne stratificeret i forhold +/- moderat til svær PsO (SPIRIT H2H, BE OPTIMAL, BE COMPLETE) og i et studie er der særskilt data for PsA-patienter med moderat til svær PsO (EXCEED).

Den laveste gennemsnitsalder var 40 år og den højeste 54 år. Alle studier rapporterede resultater for ACR50 og 31 studier for alvorlige utilsigtede hændelser, 12 studier for MDA, 8 studier for SvdH, 6 studier for DAPSA og 18 studier for livskvalitet.

Varigheden af sygdom varierer mellem 2,8 og 11,7 år. At infliximab var først på markedet afspejles i IMPACT 1-studiet, hvor sygdomsvarighed er 11-11,7 år. Patienterne i SELECT-2



studiet med upadacitinib har også en lang sygdomsvarighed på 9,6-11 år. Studier med særlig kort sygdomsvarighed er PALACE 4 og ACTIVE studierne med apremilast (3,2-4 år), RESPOND-studiet (infliximab, 2,8-3,7 år), CHOICE-studiet (secukinumab, 3-3,9 år) og SEAM PSA-studiet (etanercept, 3,0-3,6 år).

Enkelte studier har en lidt lavere andel csDMARDs-erfarne end de øvrige studier: ADEPT (adalimumab, 50 %), IMPACT 2 (infliximab, 45-47 %) og DISCOVER 1 (guselkumab, 54-56 %).

Samtidig behandling med MTX forekommer hos 22-88 % af patienter i de 28 studier, hvor det er oplyst. I studier med apremilast er ingen patienter i samtidig behandling med csDMARDs (inkl. MTX), da det kom på markedet som en alternativ tabletbehandling til MTX [32,33].

Tre studier adskiller sig fra hovedparten af de øvrige studier ved, at patienter ikke tidligere har været i behandling med MTX for PsA. Det er SEAM PSA-studiet [34], som sammenligner behandling med etanercept monoterapi, etanercept + MTX og MTX, PALACE 4-studiet [32], som sammenligner behandling med apremilast og placebo, og RESPOND-studiet, som sammenligner behandling med infliximab + MTX og MTX [35]. Disse studier indgår ikke i NMA'en, da fagudvalget vurderer, at populationerne adskiller sig væsentlig fra hovedparten af de øvrige studier.

Andelen af patienter med moderat til svær PsO er i studier, som ikke er stratificeret herfor, kun opgjort i SEAM-PSA-studiet og FUTURE 2 (secukinumab) studiet, hvor andelen er hhv. ca. 50 % og 35 %. FUTURE 2-studiet har også den højeste PASI-score ved baseline (12-16), hvor de fleste studier typisk ligger mellem 5-10. Andre studier med høje PASI-scores er BE COMPLETE (bimekizumab, 8-10), COSMOS (guselkumab, 9-12), EXCEED (10-11), KEEPSAKE-1 (risankizumab, 10-11) og SELECT 1-2 (upadacitinib, 10-12), som også må formodes at have en del patienter med moderat til svær PsO.

Derudover er der ikke betydende forskelle i populationernes baselinekarakteristika på tværs af de inkluderede studier.

4.2.2 Resultater pr. effektmål

I vurderingen af effektmålene ACR50, DAPSA, MDA, SvdH og SF36 for b/tsDMARD naive uden moderat til svær PsO anvendes, udover resultatet af NMA'en, også resultatet af NMA'en for hele b/tsDMARD-naive populationen (+/- PsO). Det skyldes, at kun få studier rapporterer resultater for b/tsDMARD-naive *uden* moderat til svær PsO. Eksempelvis er ACR50 kun rapporteret for b/tsDMARD-naive uden moderat til svær PsO for tre af de 15 lægemidler, som indgår i sammenligningen. Herudover er data i denne analyse subgrupper fra studier med blandede populationer, hvor der har været stratificeret på +/- moderat til svær PsO. Studiernes primære hensigt har formentlig været at vise en effekt ved moderat til svær PsO.

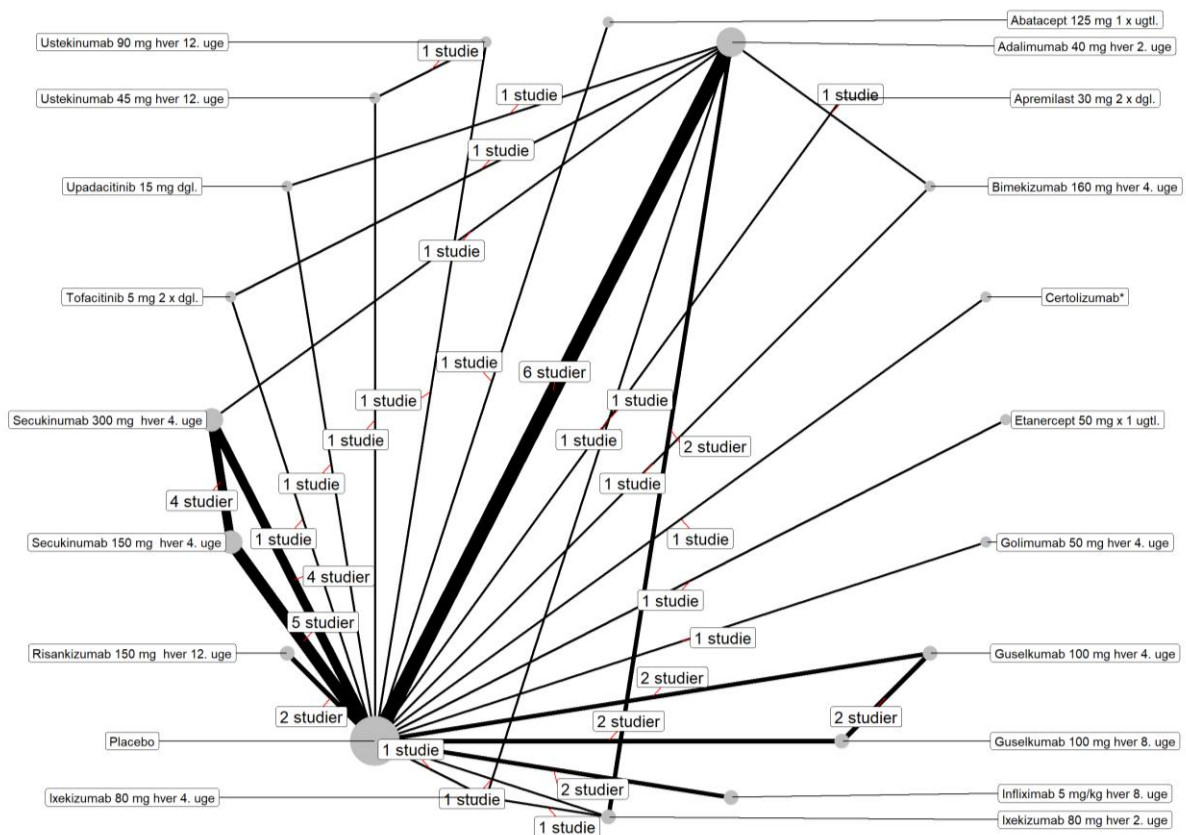


ACR50 (kritisk)

NMA for ACR50 (b/tsDMARD naive +/- moderat til svær psoriasis)

Der indgår 26 studier og 19 interventioner i NMA'en for b/tsDMARD naive +/- moderat til svær PsO jf. Figur 4-3. Den relative risiko og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-1.

I analysen indgår lægemidlerne secukinumab og ixekizumab med to doseringer, hvor den høje dosering er indiceret ved moderat til svær PsO.



Figur 4-3. Netværksmetaanalyse vedr. ACR50 for b/tsDMARD-naive (+/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger.

I resultaterne for NMA på ACR50 ses statistisk signifikante relative effektforskelle mellem alle lægemidlerne og placebo med undtagelse af abatacept. Punktestimatet for den absolutte forskel overstiger for alle lægemidler, med undtagelse af certolizumab, guselkumab og abatacept, MKRF på 15 %-point. For infliximab, golimumab, secukinumab og adalimumab er tilmed den nedre grænse af konfidensintervallet større end MKRF.

P-scoren måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de øvrige lægemidler. Infliximab og golimumab har de højeste P-scores men med meget brede konfidensintervaller for den relative risiko. Ustekinumab 45 mg, risankizumab, certolizumab, guselkumab og abatacept har de laveste P-scores.



Tabel 4-1. Netværksmetaanalyse vedr. ACR50 for b/tsDMARD naive (+/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	RR vs. placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	12,48 (4,62; 33,70) (*)	0,96	91,26 (31,65; 91,26)
Golimumab 50 mg hver 4. uge	11,61 (3,47; 38,82) (*)	0,94	91,26 (21,60; 91,26)
Etanercept 50 mg x 1 ugtl.	6,03 (2,58; 14,08) (*)	0,81	43,96 (13,83; 91,26)
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	4,19 (3,10; 5,66) (*)	0,71	27,87 (18,34; 40,74)
Ixekizumab 80 mg med 12-ugers induktion	3,86 (2,67; 5,59) (*)	0,63	24,98 (14,55; 40,07)
Secukinumab 150 mg hver 4. uge	3,79 (2,71; 5,29) (*)	0,61	24,36 (14,97; 37,47)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	3,74 (2,45; 5,72) (*)	0,59	23,95 (12,64; 41,26)
Apremilast 30 mg 2 x dgl.	3,96 (1,43; 11,00) (*)	0,59	25,90 (3,74; 87,36)
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	3,57 (2,82; 4,52) (*)	0,55	22,46 (15,92; 30,74)
Upadacitinib 15 mg dgl.	3,53 (2,39; 5,20) (*)	0,54	22,06 (12,14; 36,70)
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	3,33 (2,06; 5,38) (*)	0,48	20,36 (9,27; 38,28)
Ustekinumab 90 mg hver 12. uge	3,20 (1,71; 5,99) (*)	0,46	19,20 (6,17; 43,63)
Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	3,01 (1,73; 5,24) (*)	0,40	17,55 (6,35; 37,08)
Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	2,85 (1,51; 5,37) (*)	0,37	16,14 (4,45; 38,19)
Risankizumab 150 mg hver 12. uge	2,84 (1,93; 4,19) (*)	0,35	16,08 (8,08; 27,88)
Certolizumab 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge	2,70 (1,38; 5,29) (*)	0,34	14,89 (3,35; 37,46)
Guselkumab 100 mg hver 4. uge	2,65 (1,72; 4,09) (*)	0,30	14,41 (6,25; 27,02)
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	2,41 (1,55; 3,74) (*)	0,23	12,33 (4,85; 23,94)
Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	1,69 (0,80; 3,57)	0,12	6,01 (-1,77; 22,45)
Placebo	Placebo	0,00	0,00 (0,00; 0,00)

(*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant i forhold til placebo.

Ifølge de indbyrdes sammenligninger (Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger) viser resultaterne en statistisk signifikant og klinisk



relevant forskel (større end 15 %-point) mellem infliximab og alle andre lægemidler med undtagelse af etanercept og golimumab. Ved den indbyrdes sammenligning viser golimumab en statistisk signifikant og klinisk relevant forskel i forhold til abatacept, certolizumab, risankizumab, tofacitinib og ustekinumab. Etanercept viser en statistisk signifikant og klinisk relevant forskel i forhold til abatacept. Der er ikke statistisk signifikant forskelle mellem de øvrige lægemidler.

SEAM-PSA, PALACE 4 og RESPOND-studierne

SEAM PSA, PALACE 4 og RESPOND-studierne med etanercept, apremilast og infliximab interventioner er ikke medtaget i NMA'en, da fagudvalget vurderer, at populationerne adskiller sig væsentlig fra hovedparten af de øvrige studier, idet patienter ikke tidligere har været i behandling med MTX eller anden csDMARD for PsA. I hovedparten af de øvrige studier er patienter ikke MTX-naive og har tidligere ikke haft tilstrækkelig effekt af MTX-behandling.

I SEAM-PSA-studiet er patienterne randomiseret til etanercept monoterapi, etanercept kombinationsterapi med MTX eller MTX. ACR50-responset ved uge 24 er statistisk signifikant større i grupperne med etanercept monoterapi (114/284, 44,4 %, $p = 0,006$) og etanercept kombinationsterapi (117/283, 45,7 %, $p < 0,001$) end i MTX-gruppen (77/284, 30,6 %).

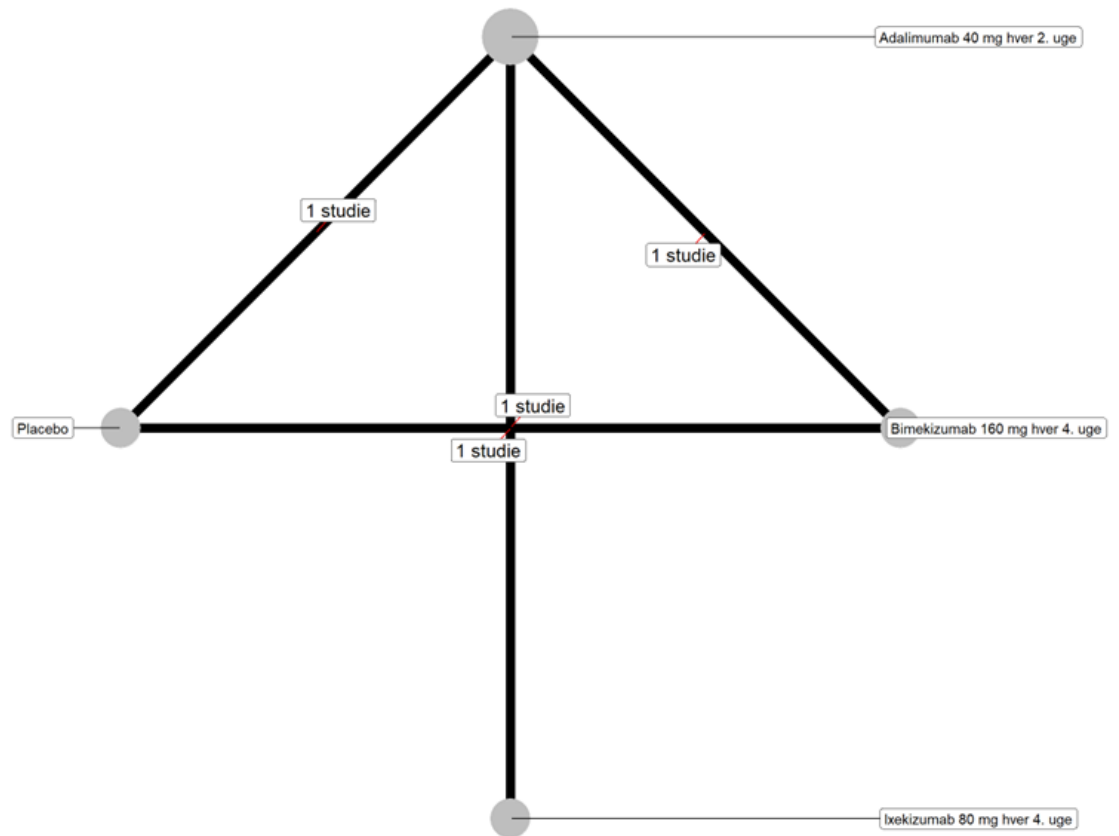
MTX anvendes af 20-88 % for studierne, som indgår i NMA, og her er ACR50-responset typisk 5-15 % i placebogrunderne. ACR50-responset i SEAM-studiet for MTX-gruppen var noget højere (30,6 %), hvilket yderligere er et argument for at undlade studiet i NMA'en.

I PALACE 4-studiet var ACR50-responset uge 16 i gruppen randomiseret til apremilast 30 mg 2 gange daglig 20/176 (11,4 %) sammenlignet med 8/176 (4,5 %) i placebogruppen ($p < 0,05$) [32].

I RESPOND-studiet, var ACR50-responset uge 16 i gruppen randomiseret til infliximab + MTX 37/56 (66,1 %) sammenlignet med 19/54 (35,2 %) i MTX-gruppen ($p < 0,001$) [35].

NMA for ACR50 b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis

Jf. Figur 4-4 indgår der tre interventioner i NMA'en: ixekizumab, adalimumab og bimekizumab.



Figur 4-4. Netværksmetaanalyse vedr. ACR50 for b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis ved 12-24 uger

Jf. Tabel 4-2, viser den relative risiko for ACR50 for alle tre lægemidler statistisk signifikant bedre effekt end placebo. Den relative risiko er forholdsvis ens for de tre lægemidler og ligger mellem 4,47-5,11. For alle interventioner er den absolutte forskel i %-point større end MKRF. Der var ingen statistiske forskelle ved de indbyrdes sammenligninger mellem de tre lægemidler (Bilag 4: Studier, som indgår i effektmål for de kliniske spørgsmål).

Tabel 4-2. Netværksmetaanalyse vedr. ACR50 for b/tsDMARD naive uden moderat til svær psoriasis ved 12-24 uger

Intervention	RR vs. placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	5,11 (3,23; 8,09) (*)	0,87	40,18 (21,79; 69,27)
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	4,73 (3,12; 7,16) (*)	0,64	36,39 (20,68; 60,20)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	4,47 (3,03; 6,60) (*)	0,50	33,89 (19,82; 54,64)
Placebo	Placebo	0,00	0,00 (0,00; 0,00)

(*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant i forhold til placebo.



Samlet vurdering af ACR50 for b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis

På baggrund af resultaterne for ACR50 for NMA for b/tsDMARD-naive (+/- PsO) og NMA for b/tsDMARD-naive uden PsO vurderer Medicinrådet, at interventionerne kan inddeles i to grupper (Tabel 4-3).

Alle interventioner, med undtagelse af abatacept, certolizumab, guselkumab, risankizumab og ustekinumab, vurderes at være ligeværdige til behandling af PsA hos patienter, der ikke tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs.

Secukinumab 300 mg hver 4. uge og ixekizumab med induktion havde effekt på niveau med de øvrige lægemidler i NMA'en for b/tsDMARD-naive, men er ikke taget med i tabellen, da de primært er indiceret til patienter med moderat til svær PsO.

På baggrund af P-scores og betydelige absolutte forskelle vurderes effekten for ustekinumab, risankizumab, certolizumab, guselkumab og abatacept at være ringere end de øvrige lægemidler.

Tabel 4-3. Gruppering af lægemidler vurderet ved ACR50 til b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis

Gruppe	Lægemiddel
1	Adalimumab
	Apremilast
	Bimekizumab
	Etanercept
	Golimumab
	Infliximab
	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge
	Secukinumab 150 mg
	Tofacitinib
	Upadacitinib
2	Abatacept
	Certolizumab
	Guselkumab
	Risankizumab
	Ustekinumab

Note: Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

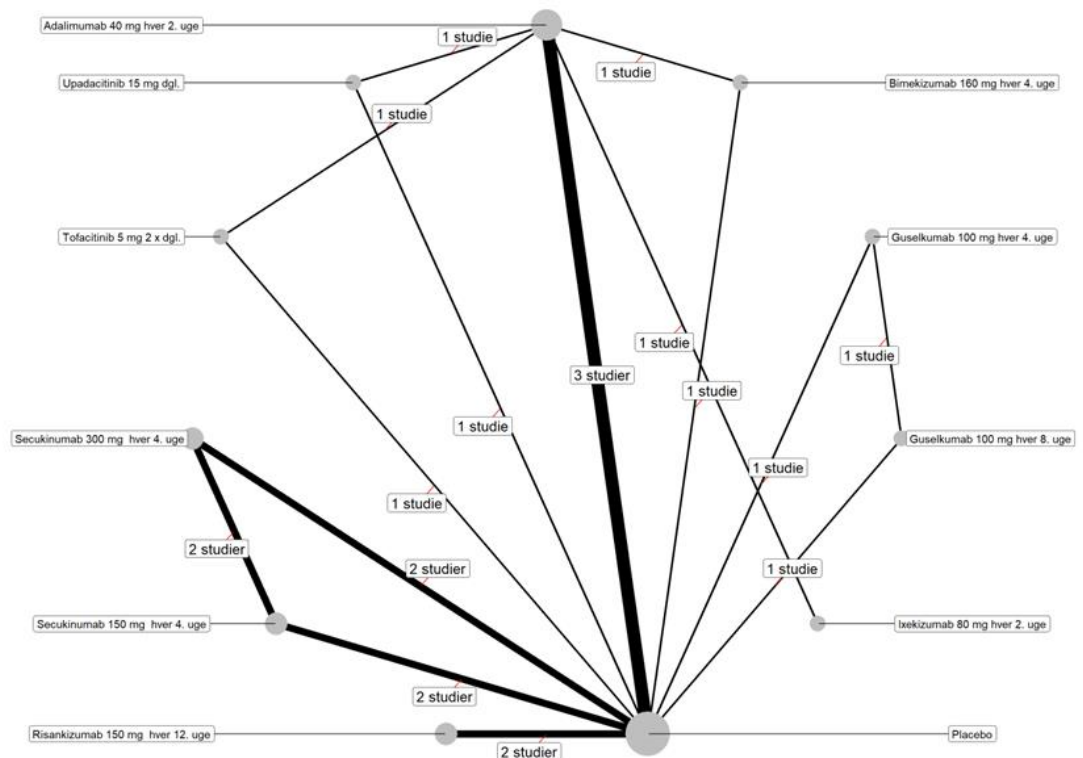


Minimal Disease Activity (MDA) (vigtig)

NMA for MDA (b/tsDMARD naive +/- moderat til svær psoriasis)

Der indgår ni studier og ti interventioner i NMA'en for b/tsDMARD naive +/- moderat til svær PsO jf. Figur 4-5. Netværksmetaanalyse vedr. MDA for b/tsDMARD-naive (+/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger Den relative og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-4

I analysen indgår lægemidlerne secukinumab 300 mg hver 4. uge og ixekizumab 80 mg med induktion, som er to doseringer indiceret ved moderat til svær PsO.



Figur 4-5. Netværksmetaanalyse vedr. MDA for b/tsDMARD-naive (+/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Tabel 4-4. Netværksmetaanalyse vedr. MDA for b/tsDMARD-naive (+/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	RR vs. Placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Ixekizumab 80 mg med 12 ugers induktion	4,08 (3,04; 5,46) (*)	0,86	34,59 (22,96; 50,16)
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	4,10 (2,40; 7,01) (*)	0,81	34,84 (15,73; 67,50)
Upadacitinib 15 mg dgl.	3,25 (2,55; 4,13) (*)	0,59	25,27 (17,47; 35,18)



Intervention	RR vs. Placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	3,24 (2,03; 5,18) (*)	0,57	25,18 (11,53; 47,01)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	3,13 (2,45; 4,00) (*)	0,52	23,96 (16,33; 33,71)
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	3,06 (1,62; 5,80) (*)	0,52	23,18 (6,95; 53,92)
Guselkumab 100 mg hver 4. uge	3,08 (1,77; 5,37) (*)	0,50	23,37 (8,62; 49,06)
Secukinumab 150 mg hver 4. uge	2,98 (1,57; 5,66) (*)	0,48	22,24 (6,37; 52,41)
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	3,03 (2,45; 3,75) (*)	0,46	22,83 (16,26; 30,96)
Risankizumab 150 mg hver 12. uge	2,30 (1,77; 2,98) (*)	0,19	14,59 (8,67; 22,26)
Placebo	Placebo	0,00	0,00 (0,00; 0,00)

(*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant i forhold til placebo.

I resultaterne for NMA'en på MDA ses statistisk signifikante relative effektforskelle mellem alle lægemidlerne og placebo. Den absolutte effektforskel overstiger for alle lægemidler, med undtagelse af risankizumab, MKRF på 15 %-point.

Ixekizumab 80 mg med induktion og guselkumab 100 mg hver 8. uge har de højeste P-scoringer i et niveau for sig på hhv. 0,86 og 0,81, mens risankizumab har den laveste P-score på 0,19.

For de indbyrdes sammenligninger (Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger)) viser resultaterne, at ixekizumab med induktion er statistisk signifikant bedre end risankizumab og adalimumab, men det er kun for sammenligning mellem ixekizumab og risankizumab, at den absolutte forskel overstiger MKRF på 15 %-point. Der er ikke statistisk signifikante forskelle mellem de øvrige lægemidler.

SEAM-PSA studiet, hvor patienter er randomiseret til etanercept vs. etanercept + MTX vs. MTX med 14-ugers opfølgning er undladt af NMA, da populationen vurderes ikke at være tilstrækkelig sammenlignelig med de øvrige studier [29]. I de tre grupper var MDA-responset statistisk signifikant bedre i grupperne med etanercept monoterapi og kombinationsterapi, idet antallet, som opnåede MDA, var hhv. 102/284 (35,9 %) og 101/283 (35,7 %) sammenlignet med placebo, hvor 65/284 (22,9 %) opnåede MDA [29].

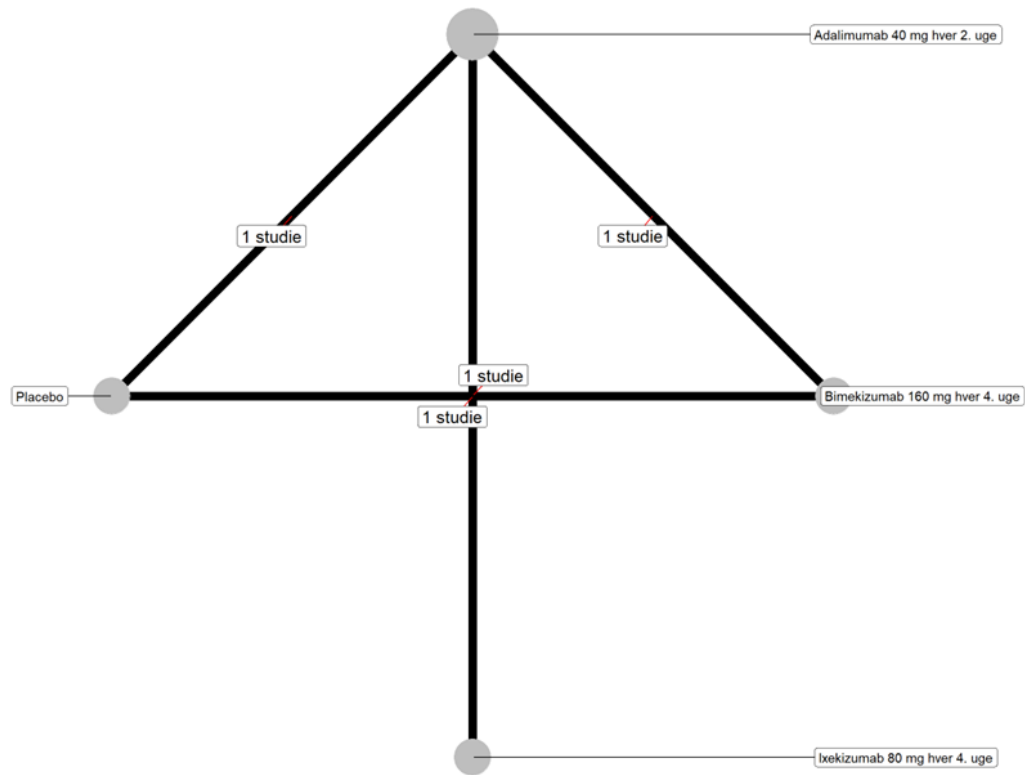
NMA for MDA (b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis)

Jf. Figur 4-6 indgår tre interventioner fra to studier i NMA'en: adalimumab, bimekizumab og ixekizumab. Den relative og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-5.

Alle tre lægemidler er statistisk signifikant og klinisk relevant bedre end placebo. Ixekizumab 80 mg hver 4. uge har den højeste P-score, og denne er betydelig højere end de to andre lægemidler. Ved de indbyrdes sammenligninger (Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger)) er ixekizumab hver 4. uge



statistisk signifikant bedre end adalimumab, og den absolutte forskel i %-point er 14,79, dvs. lidt mindre end MKRF.



Figur 4-6. Netværksmetaanalyse vedr. MDA for b/tsDMARD naive uden moderat til svær psoriasis ved 12-24 uger

Tabel 4-5. Netværksmetaanalyse vedr. MDA for b/tsDMARD naive uden moderat til svær psoriasis ved 12-24 uger

Intervention	RR vs. Placebo	P-score	Absolut forskel vs. Placebo
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	4,46 (2,92; 6,81) (*)	0,99	47,27 (26,19; 79,48)
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	3,38 (2,36; 4,84) (*)	0,54	32,48 (18,55; 52,45)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	3,27 (2,36; 4,53) (*)	0,47	31,00 (18,54; 48,27)
Placebo	Placebo	0,00	0,00 (0,00; 0,00)

(*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant i forhold til placebo.

Samlet vurdering af MDA for b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis

På baggrund af resultaterne for de to NMA'er for naive (+/- moderat til svær PsO) og for naive uden moderat til svær PsO for MDA vurderer Medicinrådet, at interventionerne kan inddeles i to grupper (Tabel 4-6).



Medicinerådet vurderer, at alle lægemidler, med undtagelse af risankizumab og etanercept er ligeværdige til behandling af patienter med PsA uden moderat til svær PsO, som ikke tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs.

På baggrund af P-scores vurderes effekten på MDA af risankizumab at være ringere end de øvrige lægemidler i analysen. Etanercept vurderes at være ringere end de øvrige lægemidler, da forskellen i forhold til placebo ikke er klinisk betydende.

Tabel 4-6. Gruppering af lægemidler vurderet ved MDA til b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Bimekizumab
	Guselkumab
	Ixekizumab hver 4. uge
	Secukinumab
	Upadacitinib
	Tofacitinib
2	Etanercept
	Risankizumab

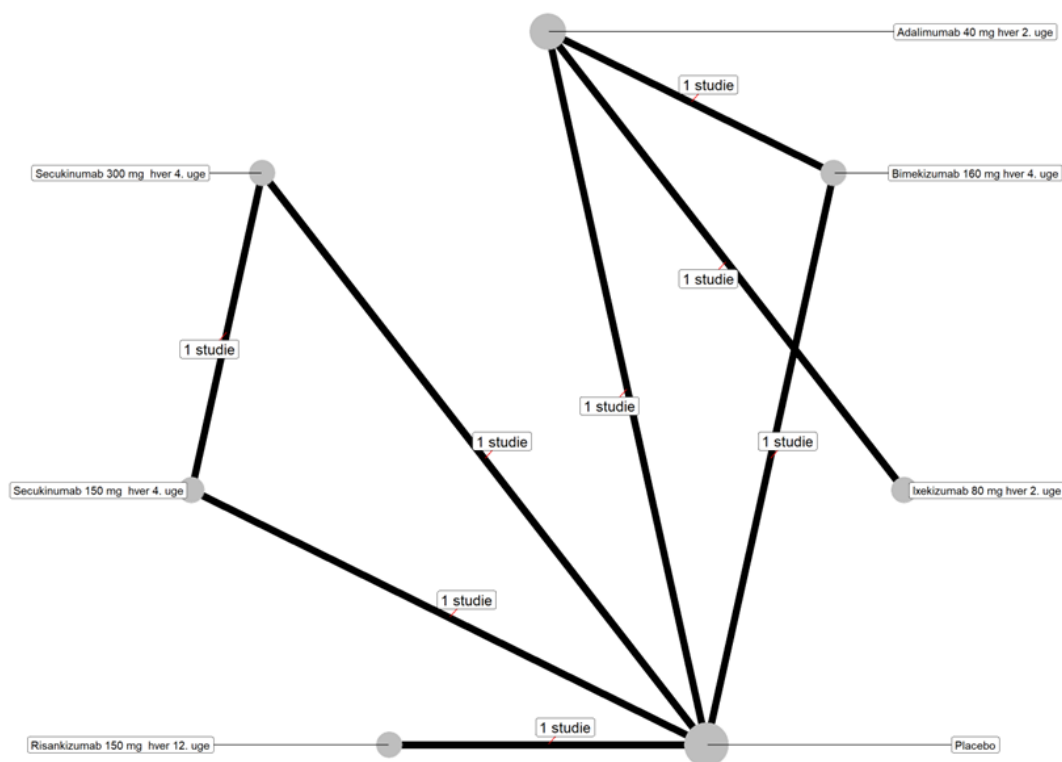
Note: Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

DAPSA (vigtig)

NMA for DAPSA (b/tsDMARD-naive +/- moderat til svær psoriasis)

Jf. Figur 4-7 indgår seks interventioner fra fire studier i NMA'en for b/tsDMARD naive +/- moderat til svær PsO. Den relative risiko og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-7.

I analysen indgår lægemidler med secukinumab med to doseringer, hvor den høje dosering er indiceret ved moderat til svær PsO.



Figur 4-7. Netværksmetaanalyse vedr. DAPSA for b/tsDMARD naive (+/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Den relative risiko for DAPSA viser for alle lægemidler, med undtagelse af secukinumab i begge doseringer, statistisk signifikant bedre effekt end placebo. Ixekizumab har den højeste P-score, og secukinumab og risankizumab har de laveste P-scores.

Den absolutte forskel i %-point for DAPSA er betydende for ixekizumab, adalimumab og bimekizumab.

Tabel 4-7. Netværksmetaanalyse vedr. DAPSA-remission for b/tsDMARD naive (+/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	RR vs. placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Ixekizumab 80 mg med 12 ugers induktion	19,85 (6,76; 58,31) (*)	0,97	62,71 (19,16; 96,67)
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	13,55 (4,84; 37,96) (*)	0,78	41,74 (12,76; 96,67)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	7,66 (2,79; 21,03) (*)	0,56	22,16 (5,96; 66,62)
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	5,22 (0,71; 38,34)	0,53	14,03 (-0,96; 96,67)
Risankizumab 150 mg hver 12. uge	3,42 (1,99; 5,89) (*)	0,33	8,06 (3,29; 16,26)
Secukinumab 150 mg hver 4. uge	3,13 (0,40; 24,36)	0,31	7,10 (-1,98; 77,71)
Placebo	Placebo	0,03	0,00 (0,00; 0,00)

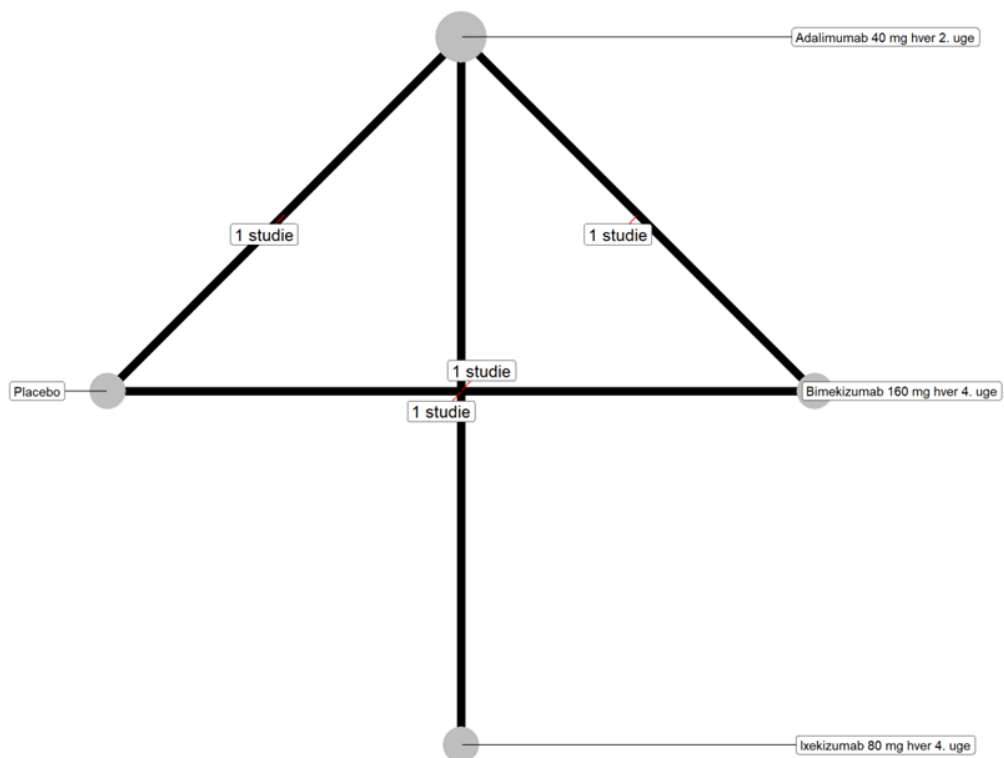
(*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant i forhold til placebo.



Ifølge de indbyrdes sammenligninger (Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger) viser ixekizumab og adalimumab begge en statistisk signifikant og relevant forskel til bimekizumab og risankizumab. Ixekizumab er også statistisk signifikant og klinisk relevant bedre end adalimumab. Der er ikke statistisk signifikante forskelle mellem de øvrige lægemidler.

NMA for DAPSA-remission (b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis)

Jf. Figur 4-8 indgår tre lægemidler, ixekizumab, adalimumab og bimekizumab fra to studier i NMA for b/tsDMARD-naive uden moderat til svær PsO.



Figur 4-8. Netværksmetaanalyse vedr. DAPSA for b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis ved 12-24 uger

Jf. Tabel 4-8 viser den relative risiko for DAPSA, at interventionerne er statistisk signifikante bedre end placebo, men alle lægemidler har brede konfidensintervaller. Den absolutte forskel i %-point for DAPSA er betydelig for ixekizumab og adalimumab. For bimekizumab er den absolutte forskel mindre end MKRF.

Ved de indbyrdes sammenligninger (Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger) er der ingen statistisk signifikante forskelle mellem behandlinger.



Tabel 4-8. Netværksmetaanalyse vedr. DAPSA for b/tsDMARD-naive (+/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	RR vs. Placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	22,68 (6,61; 77,85) (*)	0,99	25,41 (6,57; 90,06)
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	16,41 (5,05; 53,34) (*)	0,68	18,06 (4,74; 61,34)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	9,10 (2,85; 29,04) (*)	0,34	9,49 (2,17; 32,86)
Placebo	Placebo	0,00	0,00 (0,00; 0,00)

(*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant i forhold til placebo.

Samlet vurdering af DAPSA for b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis

På baggrund af resultaterne for DAPSA for NMA'er på b/tsDMARD-naive (+/- PsO) og naive uden PsO vurderer Medicinrådet, at interventionerne inddeles i to grupper (Tabel 4-9).

Tabel 4-9. Gruppering af lægemidler vurderet ved DAPSA til b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab Bimekizumab Ixekizumab hver 4. uge
2	Risankizumab

Note: Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

Lægemidlerne ixekizumab, adalimumab og bimekizumab vurderes ligeværdige til behandling af PsA hos patienter som ikke tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs.

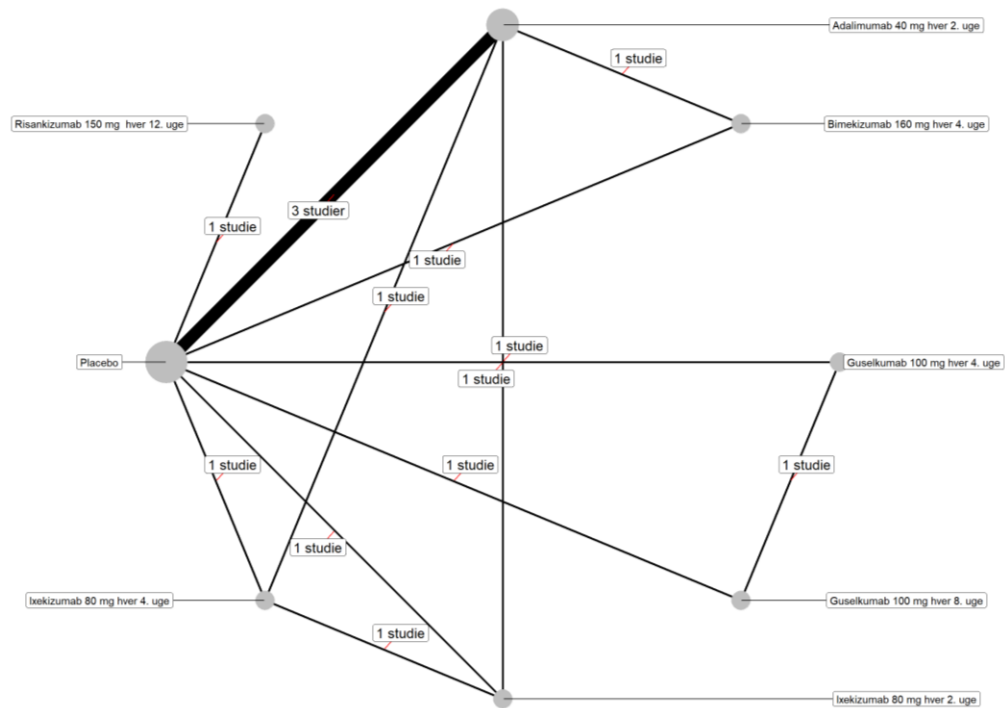
På baggrund af P-scores og betydelige forskelle i absolutte forskelle vurderes effekten af ixekizumab, adalimumab og bimekizumab at være bedre end risankizumab. Medicinrådet vurderer, at der ingen virkning er af secukinumab i forhold til DAPSA effektmålet, og lægemidlet er derfor ikke medtaget i tabellen.

Sharp-van der Heijde Score modified for PsA (SvdH) (vigtig)

Der er kun data tilgængelige for b/tsDMARD naive populationer, hvor populationer ikke er opdelt +/- moderat til svær PsO.

NMA for SvdH 12-24-ugers opfølgning (b/tsDMARD-naive +/- moderat til svær psoriasis)

Der indgår syv interventioner fra fem studier i NMA'en for b/tsDMARD-naive +/- moderat til svær PsO jf. Figur 4-9. Den relative risiko og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-10.



Figur 4-9. Netværksmetaanalyse vedr. SvdH for b/tsDMARD-naive (+/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Tabel 4-10. Netværksmetaanalyse vedr. SvdH for b/tsDMARD-naive (+/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	RR vs. placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	1,17 (0,97; 1,41)	0,73	12,05 (-2,33; 28,30)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	1,12 (0,84; 1,49)	0,60	8,50 (-11,48; 28,30)
Ixekizumab 80 mg med 12 ugers induktion	1,11 (0,82; 1,50)	0,57	7,56 (-13,19; 28,30)
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	1,10 (0,81; 1,49)	0,56	7,25 (-13,40; 28,30)
Risankizumab 150 mg hver 12. uge	1,05 (0,77; 1,43)	0,46	3,54 (-16,40; 28,30)
Guselkumab 100 mg hver 4. uge	1,04 (0,75; 1,45)	0,45	3,01 (-18,02; 28,30)
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	0,98 (0,70; 1,37)	0,32	-1,47 (-21,35; 26,25)
Placebo	Placebo	0,30	0,00 (0,00; 0,0)



I resultaterne for NMA for SvdH efter 12-24-ugers opfølgning ses ingen statistisk signifikante relative effektforskelle mellem lægemidlerne og placebo. Adalimumab har den højeste RR på 1,17 med nedre konfidensinterval tæt på 1 og et positivt punktestimat for den absolutte forskel, som overstiger MKRF på 10 %-point. For de non-statistiske signifikante absolutte forskelle har guselkumab hver 8. uge en negativ værdi for punktestimatet, hvilket kan indikere en mere negativ effekt på radiologisk progression end for placebo. I de indbyrdes sammenligninger (Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger) mellem lægemidler er der ikke statistisk signifikante forskelle. For at vurdere evt. forskel er der set på data for guselkumab og adalimumab fra de primære kilder.

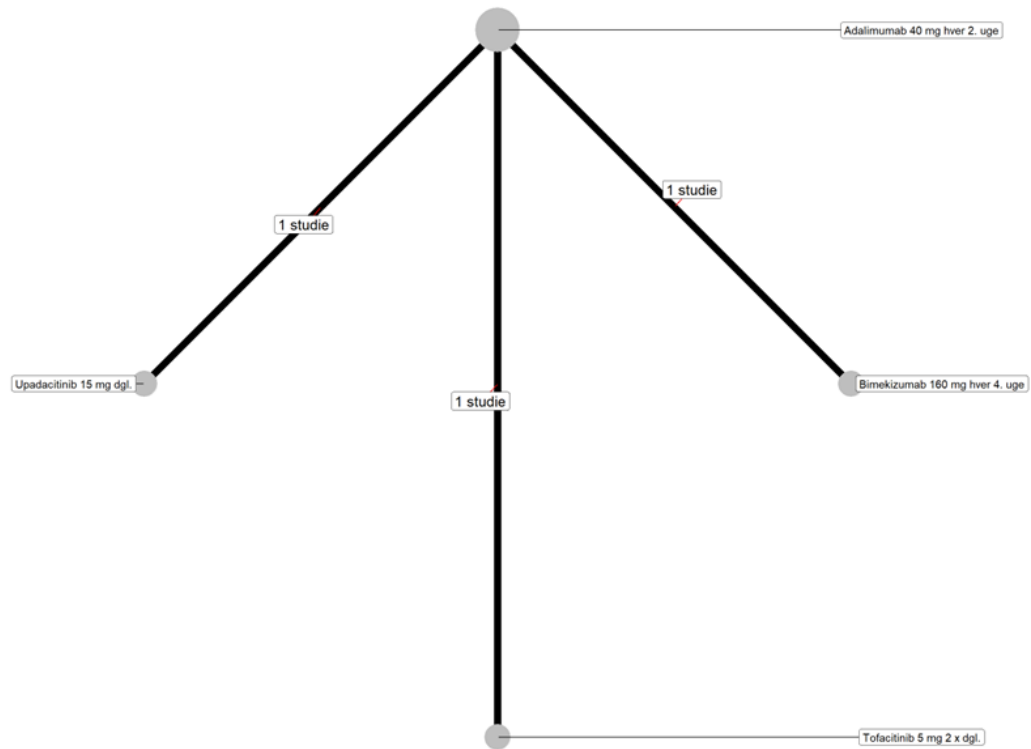
Data for guselkumab, som indgår i NMA, er fra DISCOVER 2 [36]. Her var andelen uden progression efter 24 uger i grupperne randomiseret til guselkumab hver 8. uge, guselkumab hver 4. uge og placebo hhv. 63,5 %, 67,3 % og 64,7 % og der var ingen statistik signifikante forskelle mellem de tre grupper.

Data for adalimumab, som indgår i NMA, er fra ADEPT-studiet og SPIRIT P1-studiet. I ADEPT studiet var andelen uden progression efter 24 uger i grupperne randomiseret til adalimumab og placebo statistisk signifikant forskellig, idet 131/144 (91 %) i adalimumab var uden progression sammenlignet med 108/150 (71 %) i placebogruppen [37]. I SPIRIT-1 studiet var andelen uden progression efter 24 uger i grupperne randomiseret til adalimumab og placebo ikke statistisk signifikant forskellig, idet 93/101 (93 %) i adalimumab var uden progression sammenlignet med 73/106 (89 %) i placebogruppen [38].

b/tsDMARD-naive – med og uden moderat til svær psoriasis – 48-56-ugers opfølgning

For effektmålet er der ikke en sammenhængende NMA men derimod tre subnetværk, hvor de to netværk drejer sig om sammenligninger af forskellige dosering af henholdsvis secukinumab og ixekizumab, og som ikke giver værdi i analysen. I det tredje subnetværk indgår fire interventioner: adalimumab, upadacitinib, tofacitinib og bimekizumab fra tre studier, som alle omfatter direkte sammenligninger med adalimumab (Figur 4-10).

Den relative risiko og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med adalimumab er vist i Tabel 4-11.



Figur 4-10. Netværksmetaanalyse vedr. SvdH for b/tsDMARD-naive +/- moderat til svær psoriasis ved 48-56 uger

Tabel 4-11. Netværksmetaanalyse vedr. SvdH for b/tsDMARD-naive (+/- moderat til svær psoriasis) ved 48-56 uger

Intervention	RR vs. adalimumab	P-score	Absolut forskel vs. adalimumab
Upadacitinib 15 mg dgl.	1,02 (0,99; 1,06)	0,93	2,06 (-1,38; 5,63)
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	-	0,64	0,00 (0,00; 0,00)
Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	0,95 (0,88; 1,02)	0,22	-4,83 (-11,26; 2,11)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	0,94 (0,86; 1,04)	0,22	-5,21 (-13,06; 3,42)

I resultaterne for NMA for SvdH efter 48-56-ugers opfølgning, ses ingen statistisk signifikante relative effektforskelle mellem lægemidlerne og adalimumab, og ingen af lægemidlerne overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. I de indbyrdes sammenligninger (Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger) mellem lægemidler er der heller ikke statistisk signifikante forskelle.



Samlet vurdering af SvdH for b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis

Generelt er datagrundlaget mangelfuldt. Studier omhandler primært populationer med b/tsDMARD-naive patienter, under halvdelen af lægemidler og doseringer er indeholdt i analyserne, og der ikke er studier, som er stratificeret i forhold til PsO-status.

Medicinrådet vurderer med baggrund i P-score og data fra primære kilder for 24-ugers opfølgning, at det er sandsynligt, at intervention med adalimumab er bedre end intervention med guselkumab.

Medicinrådet vurderer, at der ikke er grundlag for meningsfuldt at differentiere mellem de øvrige vurderede lægemidler på baggrund af dette effektmål.

Bivirkninger (kritisk)

Alvorlige uønskede hændelser

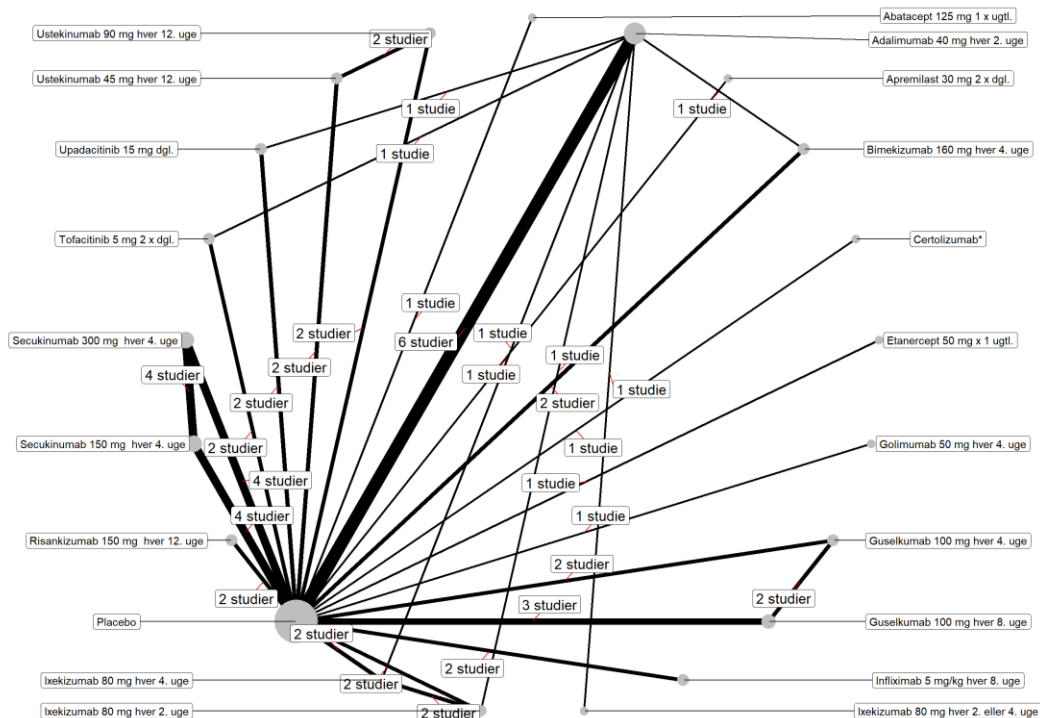
Resultaterne for alvorlige uønskede hændelser gennemgås samlet for alle fire kliniske spørgsmål, da de fleste studier ikke opgør data for uønskede hændelser separat for de fire populationer.

NMA for alvorlige uønskede hændelser 12-24-ugers opfølgning

Der indgår data fra 29 studier, og alle lægemidler inkluderet i behandlingsvejledningen indgår i NMA'en jf. Figur 4-11. To studier af interventioner med secukinumab er udeladt af analysen, da tidspunkt for opfølgning var 52 uger og 104 uger [39,40]. Data for alvorlige uønskede hændelser med secukinumab er repræsenteret i analysen med fire studier ved 16-24-ugers opfølgning. I studiet SPIRIT H2H er der kun data for alvorlige uønskede hændelser for en samlet population, som enten får ixekizumab med induktion (17,7 %) eller hver 4. uge. RESPOND-studiet [35] er udeladt af NMA'en, da det står udenfor netværket. I studiet, hvor patienter var randomiseret til infliximab + MTX og MTX, fik 2/57 (3,5 %) alvorlige uønskede hændelser i infliximab + MTX-gruppen og 0/54 i MTX-gruppen efter 24-ugers opfølgning [35].

Den relative og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-12.

SEAM-PSA [29] og PALACE 4 [32]-studierne er udeladt af NMA'en, da populationerne ikke vurderes at være tilstrækkelig sammenlignelig med de øvrige studier. I SEAM-studiet, hvor patienterne var randomiseret til etanercept, etanercept + MTX eller MTX, var antallet af alvorlige uønskede hændelser hhv. 19/282 (5,7 %), 17/284 (6,0%) og 16/284 (5,7 %) [29]. I PALACE 4-studierne, hvor patienterne var randomiseret til apremilast 20 mg x 2, apremilast 30 mg x 2 eller placebo, var antallet af alvorlige uønskede hændelser hhv. 3/175 (1,7 %), 1/176 (0,6 %) og 5/176 (2,8 %) [32].



Figur 4-11. Netværksmetaanalyse vedr. alvorlige uønskede hændelser ved 12-24 uger

Tabel 4-12. Netværksmetaanalyse vedr. alvorlige uønskede hændelser ved 12-24 uger

Intervention	RR vs. placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Golimumab 50 mg hver 4. uge	0,39 (0,10; 1,53)	0,84	-2,13 (-3,15; 1,87)
Ixekizumab 80 mg hver 2. eller 4. uge	0,51 (0,20; 1,30)	0,80	-1,72 (-2,81; 1,04)
Ustekinumab 90 mg hver 12. uge	0,52 (0,18; 1,47)	0,78	-1,69 (-2,87; 1,63)
Apremilast 30 mg 2 x dgl.	0,59 (0,14; 2,51)	0,69	-1,42 (-3,01; 5,29)
Risankizumab 150 mg hver 12. uge	0,69 (0,38; 1,25)	0,69	-1,08 (-2,16; 0,88)
Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	0,66 (0,23; 1,91)	0,68	-1,19 (-2,70; 3,19)
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	0,77 (0,36; 1,65)	0,62	-0,81 (-2,25; 2,29)
Secukinumab 150 mg hver 4. uge	0,79 (0,42; 1,48)	0,62	-0,75 (-2,05; 1,69)
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	0,79 (0,41; 1,52)	0,61	-0,74 (-2,07; 1,83)
Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	0,83 (0,28; 2,45)	0,57	-0,59 (-2,51; 5,09)
Placebo	Placebo	0,47	0,00 (0,00; 0,00)



Intervention	RR vs. placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Etanercept 50 mg x 1 ugtl.	1,03 (0,26; 4,15)	0,47	0,10 (-2,61; 11,03)
Guselkumab 100 mg hver 4. uge	1,04 (0,41; 2,66)	0,46	0,14 (-2,08; 5,82)
Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	1,36 (0,33; 5,60)	0,35	1,26 (-2,35; 16,13)
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	1,22 (0,73; 2,04)	0,35	0,77 (-0,95; 3,65)
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	1,29 (0,51; 3,23)	0,35	1,01 (-1,70; 7,81)
Upadacitinib 15 mg dgl.	1,39 (0,75; 2,60)	0,29	1,37 (-0,89; 5,60)
Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	1,49 (0,58; 3,82)	0,28	1,73 (-1,46; 9,89)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	1,76 (0,59; 5,29)	0,23	2,66 (-1,45; 15,04)
Certolizumab 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge	3,49 (0,78; 15,62)	0,09	8,71 (-0,78; 51,22)

I resultaterne for NMA'en ses ingen statistisk signifikante relative effektforskelle mellem lægemidlerne og placebo. Risikoen for alvorlige hændelser synes relativt høj for certolizumab med en RR på 3,49, men med usikkerhed på estimatet, da konfidensintervallet er bredt. For tofacitinib, adalimumab, ixekizumab, upadacitinib, infliximab og bimekizumab er RR højere end placebo (1,22-1,76). For etanercept og guselkumab hver 4. uge er RR næsten det samme som placebo (0,91-1,04).

Certolizumab har en absolut forskel på 8,43 %-point (ikke statistisk signifikant) i forhold til placebo, hvilket er klinisk betydende (MKRF er 5 %-point). For de øvrige interventioner er den absolutte forskel ikke betydende.

Ifølge de indbyrdes sammenligninger (Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger) viser resultaterne en statistisk signifikant og klinisk relevant forskel mellem certolizumab og hhv. abatacept, apremilast, golimumab, ixekizumab, risankizumab og ustekinumab 90 mg. Der er ikke statistisk signifikante forskelle mellem de øvrige lægemidler.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil

Nedenstående kvalitative gennemgang er baseret på lægemidlernes bivirkningsprofiler, som angivet i produktresuméerne, samt systematiske litteraturgennemgange. Nedenfor er de hyppigste og de mere alvorlige, men sjældnere bivirkninger beskrevet. For komplet liste af bivirkninger henvises til [EMA](#) (produktresuméer).

TNF-alfa-hæmmere (adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab, golimumab)

De hyppigste bivirkninger for denne gruppe omfatter øvre luftvejsinfektioner, hovedpine samt rødme og kløe omkring indstiksstedet.



De mere alvorlige bivirkninger omfatter hepatitis B virus-reakivering, hjertesvigt, alvorlige infektioner (pneumoni, sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose) samt alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune bivirkninger som leukopeni, pancytopeni, aplastisk anæmi, centrale og perifere demyeliniserende sygdom samt systemisk lupus erythematosus/lupus-lignende syndrom og Stevens-Johnson [41,42].

IL-17-hæmning (secukinumab, ixekizumab, bimekizumab)

De hyppigste bivirkninger for denne gruppe omfatter øvre luftvejsinfektioner, svampeinfektioner på hud eller slimhinder, mave-tarmbivirkninger med kvalme og diarré, herpes simplex samt rødme eller ubehag på indstiksstedet.

De mere alvorlige bivirkninger omfatter alvorlige infektioner (pneumoni, sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose), neutropeni, allergisk reaktion og udvikling samt forværring af inflammatorisk tarmsygd.

IL-23-hæmning (guselkumab, risankizumab)

De hyppigste bivirkninger omfatter øvre luftvejsinfektioner, svampe infektion, diarré, og rødme og kløe omkring omkring indstiksstedet, herpes simplex, hovedpine og forhøjede transaminaser.

De mere alvorlige bivirkninger omfatter alvorlige infektioner (pneumoni, sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose), neutropeni og herpes zoster.

IL-12/23-hæmning (ustekinumab)

De hyppigste bivirkninger omfatter øvre luftvejsinfektioner, mave-tarmbivirkninger med kvalme, diarré, opkastning, led og muskelsmerter samt rødme eller ubehag på indstiksstedet.

De mere alvorlige bivirkninger omfatter allergisk reaktion/angioødem, alvorlig infektion (pneumoni, sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose), herpes zoster og PsO (pustoløs).

Co-stimulations-hæmning (abatacept)

De hyppigste bivirkninger omfatter infektioner i øvre luftveje, hovedpine, diarré samt rødme og kløe omkring indstiksstedet.

De mere alvorlige bivirkninger omfatter alvorlige infektioner (pneumoni, sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose demyeliniserende sygdomme og reaktivering af hepatitis B.

PDE4-hæmning (apremilast)

De hyppigste bivirkninger omfatter diarré, infektioner i øvre luftveje og hovedpine.

De mere alvorlige bivirkninger omfatter depression.

JAK-hæmmere (tofacitinib, upadacitinib)

De hyppigste bivirkninger omfatter kvalme, diarré, mavesmerter og fordøjelsesbesvær, øvre luftvejsinfektioner, herpes zoster, hyperkolesterolæmi og transaminase stigning.



De mere alvorlige bivirkninger omfatter allergiske reaktioner/angioødem, neutropeni og alvorlig infektion (pneumoni, sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose), malignitet, alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE), venøs tromboemboli (VTE) og død.

EMA's sikkerhedskomiteé (PRAC) har gennemgået JAK-hæmmernes sikkerhed, og gennemgangen bekræfter flere alvorlige risici, og at der er tale om en klasseeffekt [43]. På den baggrund har Lægemiddelstyrelsen meldt ud, at der ved behandling med JAK-hæmmere sammenlignet med TNF α -hæmmere er observeret en øget forekomst af malignitet, alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE), alvorlige infektioner, venøs tromboemboli (VTE) og mortalitet hos patienter med reumatoid arthritis (RA) med visse risikofaktorer [44].

For følgende patientgrupper må JAK-hæmmere derfor kun anvendes, hvis der ikke er behandlingsalternativer: Alder 65 år og derover, nuværende eller tidligere mangeårige rygere, kardiovaskulære eller maligne risikofaktorer. JAK-hæmmere bør anvendes med forsigtighed hos patienter med andre VTE-risikofaktorer end de ovenfor anførte. Periodisk undersøgelse af huden anbefales for alle patienter. Den ordinerende læge bør drøfte de risici, der er forbundet med anvendelsen af JAK-hæmmere, med patienten [44].

Specifikke typer af bivirkninger

Kutane bivirkninger

Ses hos 20-30 % af patienter behandlet med TNF-hæmmere [45]. Disse kan være eksematøse, psoriasisforme eller infektiøse og er oftest milde og sjældnere svære. I de fleste tilfælde kan behandlingen fortsættes, men i de sværeste tilfælde må behandlingen stoppe [46,47].

Infusionsreaktioner

Kan ses efter alle intravenøse behandlinger. Hyppigheden af disse reaktioner er mere veldokumenteret for infliximab, formentlig pga. af at lægemidlet har været markedsført i en længere periode end de øvrige lægemidler til PsA. Risiko for infusionsreaktioner er højere ved genoptagelse af behandling end ved vedvarende behandling samt lavere ved infliximab kombineret med anden immunsuppressiv behandling.

Infusionsreaktioner kan opdeles i:

- Tidlige (0-24 timer): Akut mild/moderat reaktion (ikke immunmedieret) ses hos ca. 5 % af patienterne. Akut svær (anafylaktoid) reaktion forekommer sjældent (< 1 %) – men behandling skal afbrydes straks og kan ikke genoptages med samme lægemiddel.
- B. Sene (1-3 døgn): Sen reaktion med et serumsygdomslignende billede (hos 1-3 %).

Injektionsreaktioner

Kan ses ved alle subkutane behandlinger med lokal rødme, kløe, smerte og hævelse, men er kun meget sjældent udtryk for en allergisk reaktion. Særlig opmærksomhed bør have



til produkter indeholdende citrat, der generelt har højere hyppighed af smertefuld injektion [48].

Alvorlige infektioner/ opportunistiske infektioner

Incidensen af opportunistiske infektioner rapporteres overordnet som lav med en kumulativ incidens omkring 3 % på tværs af b/tsDMARDs. Som forventet på baggrund af præparaternes virkningsmekanisme ses en større hyppighed af specifikke infektioner for visse præparater. Der ses en højere incidens af herpes zoster ved JAK-hæmmer behandling, mens mukokutane candida infektioner ses hyppigst ved IL-17-hæmning. Endelig ses tuberkulose med let øget hyppighed ved TNF-hæmmer behandling [49].

Cancerrisiko

Forskning på området viser, at TNF-hæmmere ikke giver øget kræftisiko samlet set [50]. For non-melanom hudkræft er der en let øget risiko, som ikke i sig selv kontraindicerer behandlingen.

Ved behandling med JAK-hæmmere sammenlignet med TNF α -hæmmere er der, bortset fra hudkræft, observeret en øget forekomst af malignitet navnlig lungekræft og lymfom hos patienter med reumatoid arthritis (RA) med visse risikofaktorer. Andre maligniteter, der blev observeret hos patienter i behandling med tofacitinib i kliniske studier og efter markedsføring inkluderer, men er ikke begrænset til, brystkræft, melanom, prostatakræft og pancreaskræft.

Samlet vurdering af bivirkninger

På baggrund af resultaterne for NMA'en for alvorlige uønskede hændelser og den kvalitative gennemgang af bivirkninger vurderer Medicinrådet, at interventionerne kan inddeles i to grupper.

Medicinrådet vurderer, at JAK-hæmmere har en mere alvorlig bivirkningsprofil end de øvrige lægemidler, og de er således placeret for sig i gruppe 2. Certolizumab har den laveste P-score og en absolut score over MKRF omend ikke statistisk signifikant forskellige for placebo. Certolizumab har dog en statistisk signifikant og klinisk relevant forskel i alvorlige uønskede hændelser i forhold til abatacept, apremilast, golimumab, ixekizumab hver 2./4. uge, risankizumab og ustekinumab 90 mg. Certolizumab placeres derfor i gruppe 2.

Medicinrådet vurderer, at lægemidlerne i gruppe 1 er ligeværdige mht. bivirkninger. Dette er baseret på, at ingen af lægemidlerne resulterer i statistisk flere alvorlige hændelser end placebo og på lægemidlernes bivirkningsprofil angivet i produktresuméerne.



Tabel 4-13. Gruppering af lægemidler ud fra samlet vurdering af bivirkninger til b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis

Gruppe	Intervention
1	Alle med undtagelse af JAK-hæmmere og certolizumab
2	Certolizumab Tofacitinib Upadacitinib

Note: Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

Livskvalitet (kritisk)

Datamængden for effektmålet livskvalitet er begrænset og overvejende fra populationen b/tsDMARD-naive +/- moderat til svær PsO. Figurer og tabeller med oversigt over resultaterne findes i Bilag 7: NMA for livskvalitet. Nedenfor er hovedresultaterne præsenteret.

SF-36 PCS

NMA for SF-36 PCS b/tsDMARD-naive +/- moderat til svær psoriasis

14 interventioner for 14 studier indgår i NMA'en for SF-36 PCS-data efter 12-24 uger. For alle interventioner, undtagen ustekinumab 45 mg, er de gennemsnitlige ændringer fra baseline statistisk signifikant forskellige fra placebo, men for ingen af interventionerne er forskellene klinisk betydnende (> 7,2 point). Guselkumab, ustekinumab, tofacitinib og risankizumab har de laveste P-scores (0,27-0,35). Der er ingen statistisk signifikante indbyrdes forskelle mellem interventionerne.

NMA for SF-36 PCS b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis

For populationen b/tsDMARD-naive uden PsO er der data for SF-36 PCS for tre studier med interventionerne: adalimumab, ixekizumab hver 4. uge og bimekizumab. I NMA'en ses for alle lægemidler gennemsnitlige ændringer fra baseline statistisk signifikante forskellige fra placebo, men forskellene er alle mindre end MKRF.

SF-36 MCS

NMA for SF-36 MCS (b/tsDMARD-naive +/- moderat til svær psoriasis)

13 interventioner fra 13 studier indgår i interventioner SF-36 MCS-data efter 12-24 uger. For resultaterne for NMA'en ses ændringer fra baseline for infliximab, upadacitinib, guselkumab, risankizumab, adalimumab og bimekizumab, som er statistisk signifikant forskellig i forhold til placebo, men alene for infliximab (3,5 point) overstiger forskellen MKRF.

NMA for SF-36 MCS b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis)

For populationen b/tsDMARD-naive uden PsO er der data for SF-36 MCS for tre studier med interventionerne adalimumab, ixekizumab hver 4. uge og bimekizumab. I NMA'en



ses ingen ændringer fra baseline, som er statistisk signifikant forskellig i forhold til placebo.

SF-36 Vitality

NMA for SF-36 Vitality b/tsDMARD-naive (+/- moderat til svær psoriasis)

Otte interventioner fra syv studier indgår i NMA'en for SF-36 Vitality efter 12-24 ugers opfølgning. I NMA'en ses ændring i baseline for upadacitinib, secukinumab 300 mg, ixekizumab hver 4. uge og adalimumab, som er statistisk signifikant forskellig fra placebo, og for upadacitinib og secukinumab 300 mg overstiger forskellen den mindste klinisk relevante forskel på 7,8 point. I de indbyrdes sammenligninger er der ingen statistisk signifikante forskelle mellem interventionerne.

Der er ingen studier med data for SF-36 Vitality for populationen b/tsDMARD-naive uden moderat til svær PsO.

Samlet vurdering livskvalitet

Datagrundlaget er begrænset og studiepopulationer for små til at vise meningsfulde kliniske forskelle. Infliximab er det eneste lægemiddel, som viser en klinisk relevant forskel i forhold til placebo for SF36 MCS. Upadacitinib og secukinumab 300 mg viser en klinisk relevant forskel i forhold til placebo for SF36 Vitality.

Samlet vurderer Medicinrådet, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem de vurderede lægemidler for dette effektmål.

4.2.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Kontraindikationer, interaktioner og bivirkninger

For alle b/tsDMARDs er allergi overfor indholdsstoffer og betydende pågående infektion kontraindikation til opstart af behandling. Øvrige kontraindikationer og bivirkninger kan variere imellem præparater, hvilket skal indgå ved valg af behandling.

Alle lægemiddelklasser undtagen apremilast har advarsler om risiko for infektion (inklusive tuberkulose).

En advarsel om herpes zoster er nævnt specifikt for IL-12/23-hæmmere og JAK-hæmmere, mens advarsler om hepatitis er angivet for TNF-hæmmere, abatacept- og JAK-hæmmere.

En advarsel om demyeliniserende sygdom er anført for TNF-hæmmere og abatacept.

Hjertesvigt NYHA-klasse III/IV er kontraindikation specifik for TNF-hæmmere.

For alle lægemiddelklasser undtagen IL-17-hæmmere, IL-12/23-hæmmere, abatacept og apremilast anbefales monitorering af leverenzymmer. For JAK-hæmmere anbefales monitorering af lipider.



Generelt betragtes malign sygdom ikke som en absolut kontraindikation for b/tsDMARD-behandling. Ved nydiagnosticeret cancersygdom kan TNF-alfa hæmmere og IL-17-hæmmere anvendes, da der foreligger tilstrækkeligt datagrundlag uden påvist øget risiko med undtagelse af malignt melanom, hvor den foreliggende litteratur ikke er entydigt. For non-melanom hudkræft er der en let øget risiko, som ikke i sig selv kontraindicerer behandlingen, dog anbefales information til patienten og brug af UV-beskyttelse. For fuld information vedr. forsigtighedsregler ved kræftsygdom omkring det enkelte lægemiddel, henvises til DRS' Farma NBV for lægemidler [Lægemidler | Danskreumatologi.dk](#)

JAK-hæmmerne må for følgende patientgrupper kun anvendes, hvis der ikke er behandlingsalternativer: Alder 65 år og derover, nuværende eller tidligere mangeårige rygere, kardiovaskulære eller maligne risikofaktorer. JAK-hæmmere bør anvendes med forsigtighed hos patienter med andre VTE- risikofaktorer end de ovenfor anførte. Periodisk undersøgelse af huden anbefales for alle patienter. Den ordinerende læge bør drøfte de risici, der er forbundet med anvendelsen af JAK-hæmmere, med patienten [44].

Udvikling af inflammatoriske tarmsygdomme er nævnt for IL-17-hæmmere, og risiko for diverticulitis er anført for JAK-hæmmere. Cytopeni er anført for TNF-hæmmere og JAK-hæmmere. Depression er anført for apremilast. Risikoen for arteriel og venøs tromboembolisme er kun anført for JAK-hæmmere.

Samtidig behandling med csDMARDs

RCT-studier for de enkelte b/tsDMARDs hos PsA-patienter har ikke vist bedre effekt ved kombinationsbehandling med csDMARDs, hvorfor kombinationsbehandling ikke indgår i anbefalingen.

Enkelte registerstudier har vist forlænget behandlingsvarighed (drug survival) og bedre klinisk effekt for især infliximab og adalimumab ved samtidig behandling med csDMARDs [51,52], hvorfor det foreslås, at csDMARD-behandling fortsættes hos patienter, der har behov for tillæg af b/tsDMARDs.

Patientværdier og -præferencer

Ved intravenøs behandling (abatcept og infliximab) får patienten en infusion hver 4.-8. uge på afdelingen over 1-3 timer, afhængigt af indløbstid, observationstid mv. Ved opstart gives infusion typisk hyppigere, og infusionstiden kan være længere, end hvis man har fået lægemidlet gennem længere tid. Specielt for erhvervsaktive og patienter med nedsat mobilitet er transporttid og transportform (sygetransport, offentlig transport, egen bil) væsentlig.

Nogle patienter kan ikke selv anvende sprøjte/pen og har derfor behov for at få medicinen administreret hos egen læge eller få hjælp fra hjemmesygeplejerske.

Særlige patientpopulationer

Patienter med ekstra-muskuloskeletale manifestationer

Behandling af patienter med PsA skal ske på baggrund af en fælles beslutning mellem patient og reumatolog. Præparatvalg bør afhænge af sygdommens muskuloskeletale og



ekstra-muskuloskeletale manifestationer så som PsO, uveit og inflammatoriske tarmsygdomme samt eventuelle komorbiditeter. I flere tilfælde vil det være relevant, at der samarbejdes mellem specialer vedr. behandling af PsA-patienten, idet det bør prioriteres at vælge præparat med indikation til alle betydende manifestationer.

Patienter med graviditetsønske og konstateret graviditet

Fagudvalget følger anbefalingerne fra Dansk Reumatologisk Selskabs nationale behandlingsvejledning for "Graviditet, amning og mandlig reproduktion ved autoimmune reumatologiske sygdomme" [53], der løbende opdateres og senest er opdateret i januar 2023. Disse anbefalinger tager udgangspunkt i guidelines fra British Society of Rheumatology [54,55].

Muligheden for graviditet bør overvejes ved præparatvalg hos alle fertile kvinder, og det anbefales, at PsA'en har været i remission/LDA minimum et halvt år inden konception.

Overordnet kan fire ud af fem TNF-hæmmere (infliximab, etanercept, adalimumab og certolizumab) anvendes under graviditet, mens øvrige b/tsDMARDs ikke bør anvendes eller kun anvendes, hvis alle andre behandlingsmuligheder er udtømte og efter konference med højt specialiseret enhed.

Patienter med øget infektionsrisiko

Til patienter med hyppige indlæggelseskrævende infektioner bør præparater med kort halveringstid (hyppig administration) prioriteres, da der ved pausering af disse præparater i forbindelse med svær infektion vil være en kortere varighed af immunsuppression.

4.2.4 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for klinisk spørgsmål 1

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er omsat til en samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for det kliniske spørgsmål (Tabel 4-14). I denne vurdering er der lagt størst vægt på resultaterne for det kritiske effektmål ACR50 og bivirkninger.

Anvend

Medicinerådet vurderer, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem adalimumab, bimekizumab, etanercept, infliximab, golimumab, ixekizumab og secukinumab 150 mg. Disse lægemidler er således ligestillede og kan anvendes til behandling af patienter med PsA uden moderat til svær PsO, som ikke tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs.

Vurderingen beror på, at alle nævnte lægemidler har en klinisk betydende effekt på sygdomsaktiviteten, og samtidig er andelen af patienter, der oplever uønskede hændelser, lav, og bivirkningsprofilerne for lægemidlerne er sammenlignelige.

Medicinerådet vurderer, at minimum 80 % af patienterne bør tilbydes behandling med det lægemiddel blandt de ligestillede, som bliver 1. valg i lægemiddelrekommandationen, idet der ved kontraindikationer eller ved patienter med



komorbiditet, fx inflammatoriske tarmsygdomme, kan være brug for alternative behandlingsmuligheder.

Overvej

Medicinerådet vurderer, at ingen af lægemidlerne kan placeres under "Overvej".

Anvend ikke rutinemæssigt

Medicinerådet vurderer, at JAK-hæmmerne tofacitinib og upadacitinib har en sammenlignelig effekt, men en mere alvorlig bivirkningsprofil end lægemidlerne under "Anvend", idet JAK-hæmmere er forbundet med øget risiko for malignitet, blodpropper og venøse tromboser. Medicinerådet vurderer, at apremilast har en mere usikker effekt sammenlignet med lægemidler under "Anvend".

Samlet vurderes det, at lægemidlerne ikke kan ligestilles med lægemidler under "Anvend". I klinikken kan lægemidlerne udgøre alternativer til patienter, der af andre årsager, fx kontraindikationer, ikke bør behandles med de øvrige behandlinger.

Medicinerådet vurderer, at lægemidler under "Anvend ikke rutinemæssigt" ikke kan ligestilles indbyrdes, da de effekt- og bivirkningsmæssigt ikke er sammenlignelige.

Anvend ikke

Medicinerådet vurderer, at lægemidlerne abatacept, certolizumab, guselkumab, risankizumab og ustekinumab ikke har en plads i behandling af patienter med PsA uden moderat til svær PsO, som ikke tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs.

Medicinerådets vurdering beror på, at lægemidlerne har en ringere effekt på sygdomsaktiviteten end lægemidler under "Anvend" og "Anvend ikke rutinemæssigt", og at effekten på sygdomsaktiviteten (ACR50) er minimal (risankizumab og ustekinumab) eller ikke betydende (abatacept, certolizumab og guselkumab). Endvidere er der for ustekinumab ingen data for effektmålene MDA og DAPSA. Medicinerådet finder det desuden sandsynligt, at guselkumab er en mindre effektiv behandling til at forebygge kroniske skader i leddene sammenlignet med adalimumab. For certolizumab vurderes forekomsten af alvorlige uønskede hændelser endvidere at være hyppigere end de øvrige lægemidler.

Table 4-14. Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for b/tsDMARD naive uden moderat til svær psoriasis (klinisk spørgsmål 1)

	Lægemiddel	Administration og dosis
Anvend til minimum 80 % af populationen*	Adalimumab	S.c. 40 mg hver 2. uge
	Bimekizumab	S.c. 160 mg hver 4. uge
	Etanercept	S.c. 50 mg én gang ugentligt
	Golimumab	S.c. 50 mg månedligt på den samme dato i måneden



	Lægemiddel	Administration og dosis
	Infliximab	I.v. 5 mg/kg legemsvægt uge 0, 2 og 6, herefter 5 mg/kg hver 8. uge
	Ixekizumab	S.c. 160 mg uge 0, herefter 80 mg hver 4. uge
	Secukinumab	S.c. 150 mg ugentligt i uge 0-4, herefter en gang hver måned
Overvej	-	-
Anvend ikke rutinemæssigt	Apremilast	P.o. tablet, 10 mg morgen på dag 1, herefter titreres op med 10 mg pr. dag til vedligeholdelsesdosis på 30 mg x 2 på dag 6
	Tofacitinib	P.o. 5 mg to gange dagligt eller depottablet 11 mg én gang dagligt
	Upadacitinib	P.o. 15 mg én gang dagligt
	Abatacept	S.c. 125 mg subkutant ugentligt startende uge 0 Alternativt: <u>Intravenøst regime</u> Induktionsdosis uge 0: Legemsvægt ≤ 60 kg: 500 mg Legemsvægt > 60 < 100 kg: 750 mg Legemsvægt ≥ 100 kg: 1.000 mg Herefter administreres ovenstående vægtjusterede induktionsdosis i uge 2 og 4, og herefter hver 4. uge
Anvend ikke	Certolizumab	S.c. 400 mg uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge Ved bekræftet klinisk respons kan 400 mg hver 4. uge overvejes
	Guselkumab	S.c. 100 mg uge 0 og 4, herefter 100 mg hver 8. uge 100 mg hver 4. uge kan overvejes ved klinisk vurderet høj risiko for ledskaede
	Risankizumab	S.c. 150 mg uge 0 og 4, herefter 150 mg hver 12. uge



Lægemiddel	Administration og dosis
Ustekinumab	S.c. legemsvægt ≤ 100 kg. 45 mg s.c. efterfulgt af en dosis på 45 mg i uge 4 og derefter hver 12. uge. Ved legemsvægt > 100 kg kan der alternativt gives en dosis på 90 mg

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

4.3 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle mellem de angivne b/tsDMARDs til voksne patienter med psoriasisartrit uden moderat til svær psoriasis, som skal skifte behandling fra et b/tsDMARDs?

4.3.1 Studie- og populationskarakteristika

Der er i alt inkluderet 34 randomiserede kontrollerede studier (RCT) til besvarelse af klinisk spørgsmål 2, og det er de samme som for klinisk spørgsmål 1, da resultaterne for ACR50 og alvorlige uønskede hændelser i spørgsmål 1 også indgår i besvarelse i spørgsmål 2. Rækkefølgen for erfarne vil derfor tage udgangspunkt i rækkefølgen fra b/tsDMARD-naive uden moderat til svær PsO suppleret med data fra b/tsDMARD-erfarne +/- PsO.

En oversigt over studie- og populationskarakteristika for de inkluderede RCT findes i Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier, og en beskrivelse af betydende forskelle er beskrevet i afsnit 4.2.1.

For besvarelse af klinisk spørgsmål 2 for andre effektmål end uønskede hændelser populationen indgår fem studier, som ikke anvendes i spørgsmål 1, hvor patienterne er b/tsDMARD-erfarne (SPIRIT2, OPAL BEYOND, BE COMPLETE, COSMOS og SELECT-PSA 2). Her adskiller SELECT-PSA 2 med upadacitinib sig ved, at patienterne har relativt længere sygdomsvarighed (9,6-11 år) end i de øvrige studier. Høje PASI-scores ses for studierne BE COMPLETE (bimekizumab, 8,5-10,1), COSMOS (guselkumab, 9,2-11,7) og SELECT-PSA 2 (upadacitinib, 8,9-11,7).

Derudover er der ikke betydende forskelle i populationernes baselinekarakteristika på tværs af de inkluderede studier.

4.3.2 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er beskrevet samlet for alle studier i afsnit 4.1.2.

4.3.3 Resultater pr. effektmål

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.



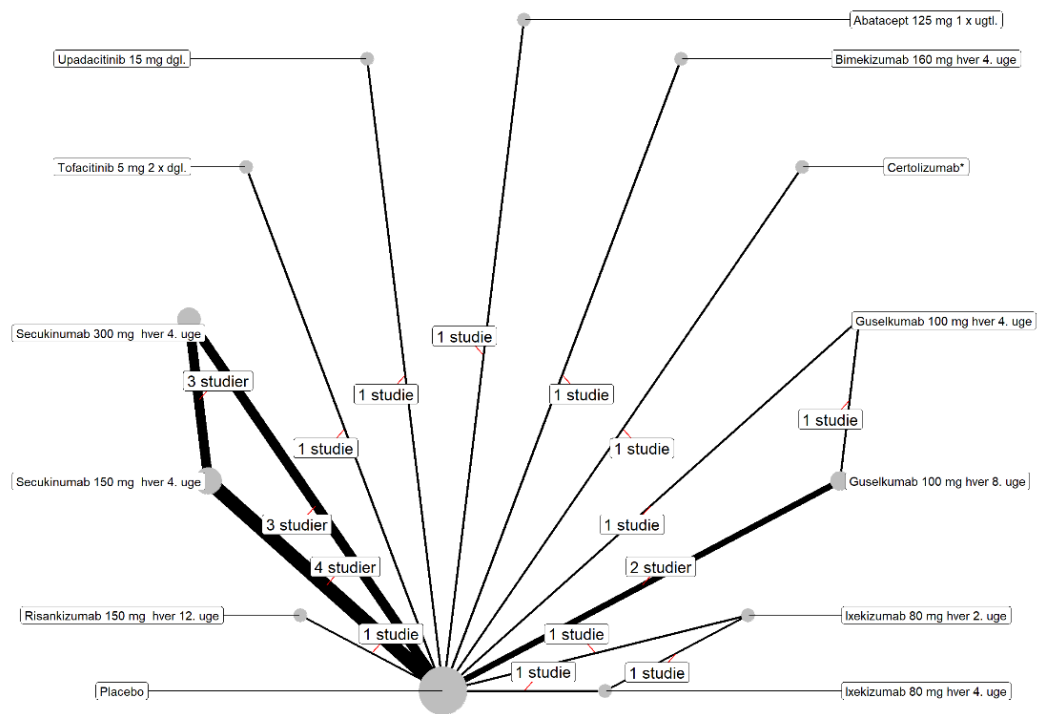
ACR50 (kritisk)

Med undtagelse af certolizumab har ingen af TNF-alfa-hæmmerne data for b/tsDMARD-erfarne, hvilket skyldes, at TNF-alfa-hæmmerne har været på markedet i mange år, og i modsætning til de nyere lægemidler har det ikke været meningsfuldt for producenten at udføre kliniske forsøg på b/tsDMARD-erfarne. Datagrundlaget er derfor usikkert, og det vil være misvisende, hvis der alene vurderes på data for erfarne, da der er mange års god klinisk erfaring med at anvende lægemidlerne til b/tsDMARD-erfarne. Fagudvalget finder det acceptabelt, at data for naive også anvendes i vurdering for erfarne.

Rækkefølgen for erfarne vil derfor tage udgangspunkt i rækkefølgen fra naive uden moderat til svær PsO suppleret med data fra NMA'en for b/tsDMARD-erfarne +/-PsO.

NMA for ACR50 (b/tsDMARD erfarne +/- moderat til svær psoriasis)

Der indgår 12 interventioner fra 13 studier i NMA'en for b/tsDMARD erfarne, jf. Figur 4-12. Den relative og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-15.



Figur 4-12. Netværksmetaanalyse vedr. ACR50 for b/tsDMARD-erfarne (+/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger.



Tabel 4-15. Netværksmetaanalyse vedr. ACR50 for b/tsDMARD-erfarne (+/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	RR vs. placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Certolizumab 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge	10,11 (1,44; 71,12) (*)	0,82	61,65 (2,96; 93,23)
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	6,93 (3,07; 15,67) (*)	0,81	40,14 (13,98; 93,23)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	6,42 (3,37; 12,24) (*)	0,79	36,68 (16,02; 76,08)
Ixekizumab 80 mg med 12 ugers induktion	6,56 (2,89; 14,86) (*)	0,74	37,59 (12,80; 93,23)
Guselkumab 100 mg hver 4. uge	6,24 (2,54; 15,33) (*)	0,77	35,46 (10,42; 93,23)
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	4,47 (2,46; 8,12) (*)	0,62	23,46 (9,87; 48,17)
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	4,27 (1,99; 9,17) (*)	0,57	22,14 (6,70; 55,27)
Upadacitinib 15 mg dgl.	4,07 (2,59; 6,39) (*)	0,56	20,77 (10,78; 36,45)
Risankizumab 150 mg hver 12. uge	3,66 (1,42; 9,42) (*)	0,50	17,97 (2,83; 56,97)
Secukinumab 150 mg hver 4. uge	3,06 (1,66; 5,62) (*)	0,39	13,93 (4,49; 31,26)
Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	2,05 (1,26; 3,36) (*)	0,22	7,12 (1,73; 15,95)
Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	1,44 (0,76; 2,72)	0,12	2,98 (-1,62; 11,67)
Placebo	Placebo	0,01	0,00 (0,00; 0,00)

(*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant i forhold til placebo.

I resultaterne for NMA'en på ACR50 ses statistisk signifikante relative effektforskelle mellem alle lægemidlerne og placebo, med undtagelse af abatacept. Certolizumab har den højeste P-score, men med meget bredt konfidensinterval (1,44-71,2) for den relative risiko, som kan lede til forskellige konklusioner og afspejler at datamaterialet er meget lille (N=80). Tofacitinib og abatacept har de laveste P-scores. Den absolutte effektforskel overstiger for alle lægemidler, med undtagelse af secukinumab 150 mg hver 4. uge, tofacitinib og abatacept, MKRF på 15 %-point. Datagrundlaget er størst for secukinumab, upadacitinib og tofacitinib og for de øvrige resultater er datagrundlaget begrænset og derfor behæftet med usikkerhed, hvilket afspejles i bredde konfidensintervaller.

Ifølge de indbyrdes sammenligninger (Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger) er effekten af abatacept og tofacitinib statistisk signifikant ringere end de fleste af de andre lægemidler.

Data viser, at for JAK-hæmmerne er tofacitinib ringere end upadacitinib. Dog er det usikkert, om der er en reel forskel, da konfidensintervallerne for de to overlapper.



Studier med b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis

Det er kun et enkelt studie (BE COMPLETE), hvor patienter var randomiseret til bimekizumab intervention og placebo, som har ACR50-data for b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær PsO [56,57]. Her havde 9/121 (7,4 %) i placebogruppen opnået ACR50 vs. 101/225 (44,9 %), hvilket svarer til RR på 6,04 (95 % CI: 3,17; 11,50).

Samlet vurdering af ACR50 for b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis

Rækkefølgen for erfarne vil som tidligere nævnt tage udgangspunkt i rækkefølgen fra b/ts DMARD-naive uden moderat til svær PsO suppleret med data fra NMA'en for b/tsDMARD-erfarne +/-PsO. På den baggrund vurderer Medicinrådet, at for effektmålet ACR50 kan interventionerne inddeles i to grupper (Tabel 4-16).

Secukinumab 150 mg hver 4. uge og ixekizumab med induktion, som er med i begge NMA'erne, er ikke medtaget i grupperingen, da dosering er indiceret for hhv. b/tsDMARD-naive og patienter med moderat til svær PsO.

Gruppering for b/tsDMARD-erfarne er for lægemidler, hvor der kun er data for b/tsDMARD-naive (adalimumab, apremilast, etanercept, infliximab, golimumab og ustekinumab), ekstrapoleret for rækkefølgen fra naive, da lægemidler, som har effekt i naive, også vurderes at have effekt i erfarne. Ustekinumab placeres således i gruppe 2 og de øvrige i gruppe 1.

På baggrund af begge NMA'er vurderer Medicinrådet, at bimekizumab, ixekizumab, secukinumab og upadacitinib ligeledes skal placeres i gruppe 1, hvilket beror på relativt høj P-score i begge NMA'er og rimeligt datagrundlag.

På baggrund af P-scores og betydelige absolutte forskelle i NMA b/tsDMARD-erfarne +/-PsO-scores vurderes ACR50-effekten for abatacept og tofacitinib at være ringere end de øvrige lægemidler og placeres derfor i gruppe 2.

Da datausikkerheden for certolizumab, guselkumab og risankizumab er betydelig i NMA for b/tsDMARD-erfarne, fastholdes rækkefølgen fra b/tsDMARD-naive, og lægemidlerne placeres derfor i gruppe 2.

Tabel 4-16. Gruppering af lægemidler vurderet ved ACR50 til b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis

Gruppe	Lægemiddel
1	Adalimumab
	Apremilast
	Bimekizumab
	Etanercept
	Golimumab
	Infliximab
	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge
	Secukinumab 300 mg
	Upadacitinib
	2
Certolizumab	



Guselkumab
Risankizumab
Tofacitinib
Ustekinumab

Note: Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

Sharp-van der Heijde Score modified for PsA (SvdH) (vigtig)

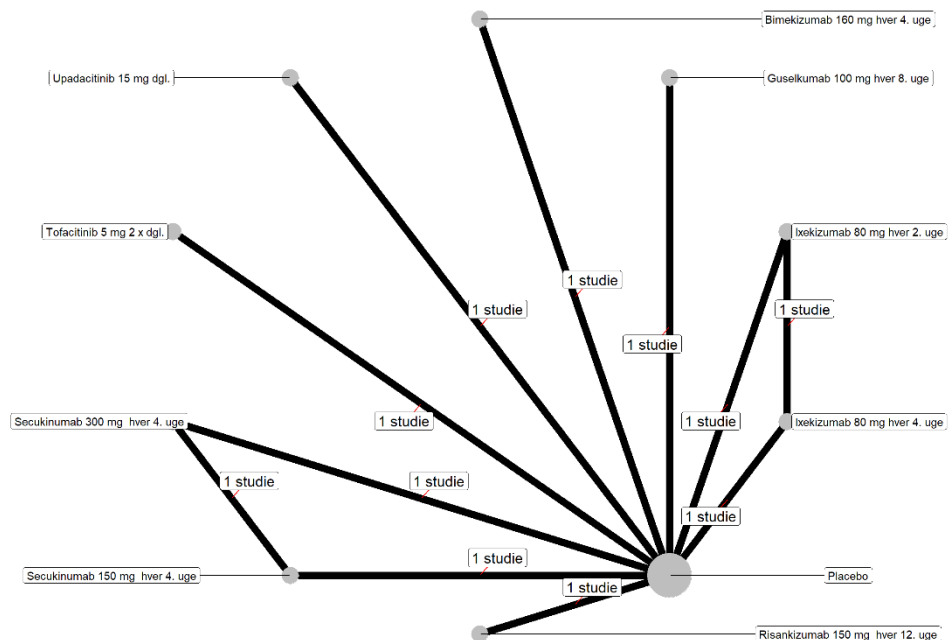
Der er kun et studie, FUTURE 5, som har data for effektmålet SvdH til b/tsDMARD-erfarne (+/- moderat til svær PsO) og kun efter 52 ugers opfølgning. I studiet blev secukinumab 150 mg og 300 mg hver 4. uge sammenlignet, og der var ikke forskel i effekten for de to doseringer (RR=1,01 (95 % CI: 0,87; 1,16)).

Samlet vurdering af SvdH for b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis
Datagrundlaget er mangelfuldt. Medicinrådet vurderer, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem de vurderede lægemidler på baggrund af dette effektmål.

Minimal Disease Activity (MDA) (vigtig)

NMA for MDA (b/tsDMARD-erfarne +/- moderat til svær psoriasis)

I NMA'en for B/tsDMARD-erfarne (Figur 4-13) indgår syv studier og ni interventioner. Den relative og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-17.



Figur 4-13. Netværksmetaanalyse vedr. MDA for b/tsDMARD-erfarne (+/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger



Tabel 4-17. Netværksmetaanalyse vedr. MDA for b/tsDMARD-erfarne (+/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	RR vs. placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Upadacitinib 15 mg dgl.	8,88 (3,90; 20,20) (*)	0,79	26,70 (9,83; 65,09)
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	8,22 (3,01; 22,45) (*)	0,77	24,48 (6,82; 72,72)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	7,35 (3,70; 14,58) (*)	0,71	21,52 (9,16; 46,03)
Ixekizumab 80 mg med 12 uges induktion	6,96 (2,52; 19,18) (*)	0,66	20,19 (5,16; 61,63)
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	5,15 (0,64; 41,77)	0,58	14,07 (-1,24; 96,61)
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	4,74 (1,48; 15,20) (*)	0,53	12,68 (1,62; 48,13)
Risankizumab 150 mg hver 12. uge	3,21 (1,34; 7,66) (*)	0,38	7,48 (1,16; 22,57)
Secukinumab 150 mg hver 4. uge	2,76 (0,30; 25,25)	0,36	5,96 (-2,37; 82,20)
Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	1,58 (0,94; 2,66)	0,17	1,96 (-0,21; 5,62)
Placebo	Placebo	0,03	0,00 (0,00; 0,00)

I resultaterne for NMA'en på MDA ses med undtagelse af tofacitinib og de to secukinumab-interventioner statistisk signifikante relative effektforskelle mellem alle de øvrige lægemidlerne og placebo. Alle RR har meget brede konfidensintervaller, hvilket indikerer stor usikkerhed på resultatet.

Den absolutte effektforskel overstiger for upadacitinib, ixekizumab og bimekizumab MKRF på 15 %-point.

For de indbyrdes sammenligninger (Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger) viser resultaterne, at bimekizumab, upadacitinib og ixekizumab hver 2. og 4. uge er statistisk signifikant og klinisk relevant bedre end tofacitinib, idet den absolutte forskel er større end 15 %-point. Der er ikke statistisk signifikante forskelle mellem de øvrige lægemidler.

NMA for MDA (b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis)

For b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær PsO er der kun MDA-data for ét studie (BE COMPLETE), hvor patienter var randomiseret til bimekizumab-intervention og placebo [56,57]. Her havde 7/121 (5,8 %) i placebogruppen opnået MDA vs. 102/225 (45,3 %), hvilket svarer til RR på 7,84 (95 % CI: 3,76; 16,31).



Samlet vurdering af MDA for b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis

På baggrund af vurdering af MDA for b/tsDMARD-naive uden PsO og NMA for b/tsDMARD-erfarne (+/- PsO) vurderer Medicinrådet, at interventionerne kan inddeles i to grupper (Tabel 4-18).

Gruppering for erfarne er for lægemidler, hvor der kun er data for b/tsDMARD-naive (adalimumab og etanercept) ekstrapoleret for rækkefølgen fra naive, da lægemidler, som har effekt i naive, også vurderes at have effekt i erfarne. Adalimumab er således placeret i gruppe 1 og etanercept i gruppe 2.

På baggrund af de to NMA'er for b/tsDMARD-naive og -erfarne (+/- PsO) vurderer Medicinrådet, at adalimumab, bimekizumab og ixekizumab hver 4. uge og upadacitinib er ligeværdige for effektmålet MDA og de fire lægemidler placeres i gruppe 1.

På baggrund af P-scores og betydelige absolutte forskelle vurderes MDA-effekten for etanercept, guselkumab, risankizumab, secukinumab og tofacitinib at være ringere end de øvrige lægemidler.

Tabel 4-18. Gruppering af lægemidler vurderet ved MDA til b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Bimekizumab
	Ixekizumab hver 4. uge
	Upadacitinib
2	Etanercept
	Guselkumab
	Risankizumab
	Secukinumab 300 mg
	Tofacitinib

Note: Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

DAPSA (vigtig)

NMA for DAPSA (b/tsDMARD-erfarne +/- moderat til svær psoriasis)

To interventioner: bimekizumab og guselkumab hver 8. uger indgår i NMA'en for b/tsDMARD-erfarne. Den relative og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-19.



Tabel 4-19. Netværksmetaanalyse vedr. DAPSA for b/tsDMARD-erfarne (+/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	RR vs. placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	11,96 (1,63; 87,42) (*)	0,94	15,53 (0,90; 98,58)
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	2,54 (0,57; 11,36)	0,50	2,18 (-0,61; 14,69)
Placebo	Placebo	0,06	0,00 (0,00; 0,00)

I resultaterne for NMA'en på DAPSA ses en statistisk signifikant relativ effektforskel mellem bimekizumab og placebo, men ikke mellem guselkumab og placebo. For bimekizumab overstiger den absolutte effektforskel MKRF på 15 %-point. Ved de indbyrdes sammenligninger (Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger) er der ingen statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne.

Studie med b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis

Der er kun BE COMPLETE-studiet, hvor patienter var randomiseret til bimekizumab intervention og placebo, som har DAPSA-data for b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær PsO [56,57]. Her havde 1/121 (0,8 %) i placebogruppen opnået ACR50 vs. 22/225 (9,8 %), hvilket svarer til RR på 11,83 (95 % CI: 1,61; 86,71).

Samlet vurdering af effektmålet DAPSA for b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis

På baggrund af vurdering af DAPSA for b/tsDMARD-naive uden PsO og NMA for b/tsDMARD-erfarne (+/- PsO) vurderer Medicinrådet, at interventionerne kan inddeles i to grupper (se Tabel 4-20 og Tabel 4-3).

Gruppering for erfarne er for lægemidler, hvor der kun er data for b/tsDMARD-naive (adalimumab, ixekizumab og risankizumab) ekstrapoleret for rækkefølgen fra naive, da lægemidler, som har effekt i naive, også vurderes at have effekt i erfarne. Adalimumab og ixekizumab er således placeret i gruppe 1 og risankizumab i gruppe 2.

På baggrund af de to NMA'er for b/tsDMARD-naive og -erfarne (+/- PsO) vurderer Medicinrådet, at adalimumab, bimekizumab og ixekizumab er ligeværdige for effektmålet DAPSA, og de lægemidlerne placeres således i gruppe 1.

På baggrund af P-scores og betydelige absolutte forskelle vurderer Medicinrådet, at DAPSA-effekten for risankizumab er ringere end ved intervention med adalimumab, bimekizumab og ixekizumab. Medicinrådet vurderer, at der ingen virkning er af secukinumab og guselkumab i forhold til DAPSA-effektmålet.



Tabel 4-20. Gruppering af lægemidler vurderet ved DAPSA til b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Bimekizumab
	Ixekizumab
2	Risankizumab

Note: Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

Sharp-van der Heijde Score modified for PsA (SvdH) (vigtig)

Der er kun ét studie, FUTURE 5, som har data for effektmålet SvdH til b/tsDMARD-erfarne (+/- moderat til svær PsO) og kun efter 52 ugers opfølgning. I studiet blev secukinumab 150 mg og 300 mg hver 4. uge sammenlignet, og der var ikke forskel i effekten for de to doseringer (RR=1,01 (95 CI: 0,87; 1,16).

Samlet vurdering af SvdH for b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis

Datagrundlaget er mangelfuldt. Medicinrådet vurderer, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem de vurderede lægemidler på baggrund af dette effektmål.

Bivirkninger (kritisk)

Resultaterne for alvorlige uønskede hændelser er gennemgået under klinisk spørgsmål 1 (Afsnittet: Samlet vurdering af bivirkninger), samlet for alle fire kliniske spørgsmål, da de fleste studier ikke opgør data for uønskede hændelser separat for de fire kliniske spørgsmål.

Samlet vurdering af bivirkninger for b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis

Vurderingen er den samme som klinisk spørgsmål 1.

Tabel 4-21. Gruppering af lægemidler ud fra samlet vurdering af bivirkninger til b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis

Gruppe	Intervention
1	Alle med undtagelse af JAK-hæmmere og certolizumab
2	Certolizumab
	Tofacitinib
	Upadacitinib

Livskvalitet (kritisk)

Datamængden for effektmålet livskvalitet er begrænset og overvejende fra populationen b/tsDMARD-erfarne +/- moderat til svær PsO. Figurer og tabeller med oversigt over



resultaterne findes i Bilag 7: NMA for livskvalitet. Nedenfor er hovedresultaterne præsenteret.

SF-36 PCS

NMA for SF-36 PCS (b/tsDMARD-erfarne +/- moderat til svær psoriasis)

Syv interventioner indgår i NMA for SF-36 PCS. Resultaterne viser for alle interventioner med undtagelse af tofacitinib ændringer fra baseline, som er statistisk signifikante forskellige fra placebo, men ingen af forskellene er klinisk betydende (> 7,2 point).

Studie for SF-36 PCS (b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis)

Der er kun BE COMPLETE-studiet, hvor patienter var randomiseret til bimekizumab intervention og placebo, som har SF-36 PCS-data for b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær PsO [24]. Ændring fra baseline var statistisk forskellig fra placebo, men under MKRF.

SF-36 MCS

NMA for SF-36 MCS (b/tsDMARD-erfarne +/- moderat til svær psoriasis)

Seks interventioner indgår i NMA for SF-36 MCS. For resultaterne for NMA ses ændringer i baseline, som for secukinumab 300 mg, bimekizumab og upadacitinib er statistisk forskellige i forhold til placebo, men det er kun bimekizumab med en forskel på 3,4 point, som overstiger MKRF.

Studie for SF-36 MCS (b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis)

Der er kun BE COMPLETE-studiet, hvor patienter var randomiseret til bimekizumab intervention og placebo, som har SF-36-MCS-data for b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær PsO [24]. Der var ingen statistisk signifikant forskel for SF-36 MCS mellem bimekizumab og placebo.

SF-36 Vitality

NMA for SF-36 Vitality b/tsDMARD-naive +/- moderat til svær psoriasis)

Tre interventioner fra BE COMPLETE, FUTURE 4 og SELECT-PSA-2-studierne indgår i NMA'en for SF-36 Vitality. I NMA'en ses ændringer fra baseline, som for secukinumab 300 mg, upadacitinib og bimekizumab er statistisk signifikant forskellige fra placebo. Kun for secukinumab 300 mg overstiger forskellen MKRF på 7,8 point. I de indbyrdes sammenligninger er der ingen statistisk signifikante forskelle.

Der er ingen studier med data for SF-36 Vitality for populationen b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær PsO.

Samlet vurdering livskvalitet for b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis

Datagrundlaget er mangelfuldt, og studiepopulationerne er for små til at vise klinisk meningsfulde forskelle. Bimekizumab er det eneste lægemiddel, som viser en klinisk relevant forskel for SF-36 MCS. Secukinumab 300 mg viser en klinisk relevant forskel for SF-36 Vitality.



Samlet vurderer Medicinrådet, at der ikke er grundlag for meningsfuldt at differentiere mellem de vurderede lægemidler for dette effektmål.

4.3.4 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

De samme som for klinisk spørgsmål 1.

4.3.5 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler (klinisk spørgsmål 2)

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed er omsat til en samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for det kliniske spørgsmål.

Med undtagelse af certolizumab har ingen af TNF-alfa hæmmerne data for b/tsDMARD-erfarne, hvilket skyldes, at TNF-alfa hæmmerne har været mange år på markedet, og der ikke er lavet studier på dem. Datagrundlaget er derfor mere usikkert end for klinisk spørgsmål 1, og Medicinrådet vurderer det mere retvisende ved rangering af lægemidler at antage, at lægemidler, som har vist effekt i b/tsDMARD-naive, også har effekt i patienter, som tidligere har været i behandling med et andet b/tsDMARDs med en anden eller samme virkningsmekanisme. Klinisk erfaring med lægemidlerne understøtter dette.

Rækkefølgen for erfarne tager derfor udgangspunkt i rækkefølgen og vurderingen for naive uden moderat til svær PsO (se afsnit 4.2.3) suppleret med argumenter, som er baseret på data for b/tsDMARD-erfarne +/- PsO. I vurderingen er der lagt størst vægt på resultaterne for det kritiske effektmål ACR50 og bivirkninger.

Anvend

Medicinrådet vurderer, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem adalimumab, bimekizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab og secukinumab. Disse lægemidler er således ligestillede og kan anvendes til behandling af patienter med PsA uden moderat til svær PsO, som tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs.

Den eneste ændring i gruppering for "Anvend" i forhold til b/tsDMARD-naive +/- PsO er, at secukinumab 150 mg er skiftet til 300 mg, som er den anvendte dosis til b/tsDMARDs-erfarne.

Medicinrådet vurderer, at minimum 80 % af patienterne bør tilbydes behandling med det lægemiddel blandt de ligestillede, som bliver 1. valg i lægemiddelrekommandationen. Medicinrådet er opmærksomt på, at der ved kontraindikationer eller ved patienter med komorbiditet, fx inflammatoriske tarmsygdomme, kan være brug for alternative behandlingsmuligheder.

Overvej

Medicinrådet vurderer, at JAK-hæmmerne tofacitinib og upadacitinib på baggrund af samlede data for sygdomsaktivitet for b/tsDMARDs-naive og -erfarne har en sammenlignelig effekt, men en mere alvorlig bivirkningsprofil end lægemidlerne under "Anvend", idet behandlingen er forbundet med øget risiko for malignitet, blodpropper og venøse tromboser. Medicinrådet vurderer, at JAK-hæmmerne kan ligestilles med hinanden, da Medicinrådet ikke finder det dokumenteret, at der er forskel i effekten for de to lægemidler for naive og erfarne.



De placeres under "Overvej", da der for den erfarne population kan være behov for alternative behandlingsmuligheder til lægemidlerne under "Anvend".

Anvend ikke rutinemæssigt

For apremilast er der ikke særskilte data for b/tsDMARD-erfarne. Medicinrådet vurderer derfor, at apremilast skal placeres under "Anvend ikke rutinemæssigt", tilsvarende som for lægemiddelrækkefølgen for b/tsDMARD-naive uden moderat til svær PsO.

Anvend ikke

Medicinrådet vurderer, at lægemidlerne abatacept, certolizumab, guselkumab, risankizumab og ustekinumab ikke har en plads i behandling af patienter med PsA uden moderat til svær PsO, som tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs.

For abatacept og ustekinumab beror vurderingen på, at effekt på sygdomsaktiviteten (ACR50) ikke er betydende eller minimal for b/tsDMARD-naive, og at der for ustekinumab ingen data er for erfarne.

For certolizumab beror vurderingen på forekomsten af alvorlige uønskede hændelser og usikkerhed angående effekten på sygdomsaktivitet. På naive patienter havde certolizumab en ringere effekt end de øvrige lægemidler, og det er ikke sandsynligt, at effekten skulle være bedre på b/tsDMARD-erfarne. Datamaterialet for certolizumab er meget lille, og resultatet for certolizumab har meget brede konfidensintervaller, som ikke tillader at ligestille lægemidlet med de øvrige lægemidler med hensyn til effekt.

For risankizumab beror vurderingen på, at lægemidlet til såvel erfarne som naive har en ringere effekt på sygdomsaktivitet end de øvrige lægemidler under "Anvend" og "Overvej", og at effekten på sygdomsaktiviteten (ACR50) er minimal. Endelig er datagrundlaget begrænset og derfor behæftet med usikkerhed.

For guselkumab beror vurderingen på de samlede data for sygdomsaktivitet for b/tsDMARD-naive og -erfarne. For b/tsDMARD-naive var effekten for ACR50 og DAPSA ringere end de øvrige lægemidler. Medicinrådet finder det desuden sandsynligt, at guselkumab er en mindre effektiv behandling til at forebygge kroniske skader i leddene, sammenlignet med adalimumab baseret på effektmålet SvdH. Guselkumab har i b/tsDMARD-erfarne vist effekt på ACR50, som er ligeværdige med de øvrige lægemidler under "Anvend", men en ringere effekt på MDA. Datagrundlaget er dog ikke godt nok til, at lægemidlet kan prioriteres højere.



Tabel 4-22. Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler til b/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær psoriasis (klinisk spørgsmål 2)

	Lægemiddel	Administration og dosis
Anvend til minimum 80 % af populationen*	Adalimumab	S.c. 40 mg hver 2. uge
	Bimekizumab	S.c. 160 mg hver 4. uge
	Etanercept	S.c. 50 mg én gang ugentligt
	Golimumab	S.c. 50 mg månedligt på den samme dato i måneden
	Infliximab	I.v. 5 mg/kg legemsvægt uge 0, 2 og 6, herefter 5 mg/kg hver 8. uge
	Ixekizumab	S.c. 160 mg uge 0, herefter 80 mg hver 4. uge
Overvej	Secukinumab 300 mg	300 mg ugentligt i uge 0-4, herefter en gang hver måned (Bioerfarne patienter anbefales startdosis på 300 mg pr. behandling, uafhængigt af indikationen)
	Upadacitinib	P.o. 15 mg én gang dagligt
Anvend ikke rutinemæssigt	Tofacitinib	P.o. 5 mg to gange dagligt eller depottablet 11 mg én gang dagligt
	Apremilast	P.o. tablet, 10 mg morgen på dag 1, herefter titreres op med 10 mg pr. dag til vedligeholdelsesdosis på 30 mg x 2 på dag 6
Anvend ikke	Abatacept	S.c. 125 mg subkutant ugentligt startende uge 0 <u>Alternativt: Intravenøst regime</u> Induktionsdosis uge 0: Legemsvægt ≤ 60 kg: 500 mg Legemsvægt > 60 < 100 kg: 750 mg Legemsvægt ≥ 100 kg: 1.000 mg Herefter administreres ovenstående vægtjusterede induktionsdosis i uge 2 og 4, og herefter hver 4. uge



Lægemiddel	Administration og dosis
Certolizumab	S.c. 400 mg uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge Ved bekræftet klinisk respons kan 400 mg hver 4. uge overvejes
Guselkumab	S.c. 100 mg uge 0 og 4, herefter 100 mg hver 8. uge 100 mg hver 4. uge kan overvejes ved klinisk vurderet høj risiko for ledske
Risankizumab	S.c. 150 mg uge 0 og 4, herefter 150 mg hver 12. uge
Ustekinumab	S.c. legemsvægt ≤ 100 kg. 45 mg s.c. efterfulgt af en dosis på 45 mg i uge 4 og derefter hver 12. uge. Ved legemsvægt > 100 kg kan der alternativt gives en dosis på 90 mg

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekkommandationen.

4.4 Klinisk spørgsmål 3

Er der klinisk betydende forskelle mellem de angivne b/tsDMARDs til voksne patienter med psoriasisartrit med moderat til svær psoriasis, der ikke tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs.

4.4.1 Studie- og populationskarakteristika

Der er i alt inkluderet 34 randomiserede kontrollerede studier (RCT) til besvarelse af klinisk spørgsmål 3, , og det er de samme som for klinisk spørgsmål 1, da resultaterne for ACR50 og alvorlige uønskede hændelser i spørgsmål 1 også indgår i besvarelse i spørgsmål da resultaterne for ACR50 og alvorlige uønskede hændelser fra spørgsmål 1 alle indgår. En oversigt over studie- og populationskarakteristika for alle de inkluderede RCT findes i Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier, og en beskrivelse af betydende forskelle er beskrevet i afsnit 4.2.1.

For besvarelse af de øvrige effektmål for klinisk spørgsmål 3 anvendes tre studier med adalimumab, ixekizumab og bimekizumab, hvor patienterne er stratificeret i forhold til +/- moderat til svær PsO (SPIRIT H2H, BE OPTIMAL og BE COMPLETE), og et studie med intervention med secukinumab, hvor der er særskilt data for patienter med moderat til svær PsO (EXCEED).

Patienterne i BE COMPLETE og EXCEED-studierne har lidt højere PASI-score, hhv. 8-10 og 10-11, end patienterne i SPIRIT H2H og BE OPTIMAL med baseline PASI-score på 7-8.



Derudover er der for de fire studier ikke betydende forskelle i populationernes baselinekarakteristika på tværs af de inkluderede studier.

4.4.2 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er beskrevet samlet for alle studier i afsnit 4.1.2.

4.4.3 Resultater pr. effektmål

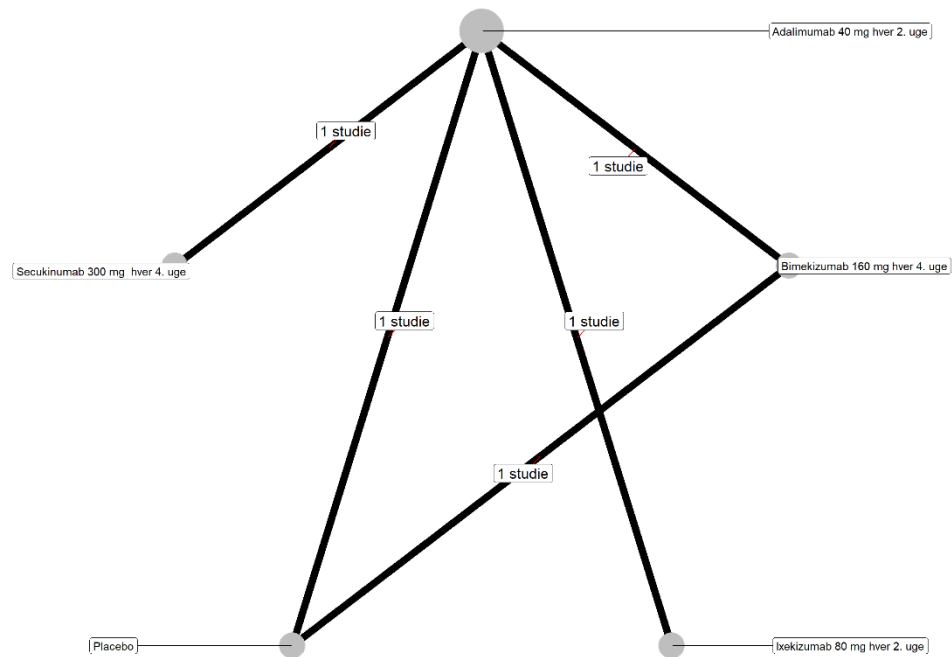
Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.

Grundet begrænset datagrundlag for populationen vil rækkefølgen af lægemidler for b/tsDMARD-naive patienter med moderat til svær PsO tage udgangspunkt i en NMA baseret på studier af b/tsDMARD-naive med moderat til svær PsO suppleret med data fra NMA'en for b/tsDMARD-naive +/-moderat til svær PsO. Det må formodes, at en del af de patienter, som indgår i sidstnævnte NMA, har moderat til svær PsO, hvilket dog kun specifikt er opgjort for FUTURE 2-studiet, hvor ca. 50 % har moderat til svær PsO [58]. FUTURE 2 har også den højeste PASI-score ved baseline. Andre studier med gennemsnitligt høje PASI-scores, COSMOS, KEEPSAKE-1 og SELECT 1-2, må også formodes at have en del patienter med moderat til svær PsO.

ACR50 (kritisk)

NMA-analyse for b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis

Der indgår fire interventioner: adalimumab, bimekizumab, ixekizumab og secukinumab i NMA'en, jf. Figur 4-14. Den relative og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-23.



Figur 4-14. Netværksmetaanalyse vedr. ACR50 for b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis ved 12-24 uger

Tabel 4-23. Netværksmetaanalyse vedr. ACR50 for b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis

Intervention	RR vs. placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	4,03 (1,05; 15,45) (*)	0,77	36,33 (0,60; 88,00)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	3,83 (1,25; 11,71) (*)	0,66	33,95 (3,03; 88,00)
Ixekizumab 80 mg med 12 ugers induktion	3,59 (0,93; 13,84)	0,60	31,12 (-0,81; 88,00)
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	3,33 (0,90; 12,29)	0,45	28,00 (-1,15; 88,00)
Placebo	Placebo	0,02	0,00 (0,00; 0,00)

I resultaterne for NMA'en på ACR50 ses statistisk signifikante relative effektforskelle mellem secukinumab 300 mg og bimekizumab og placebo. RR for de fire lægemidler ligger i samme niveau (3,33-4,03). Punkttestimatet for den absolutte effektforskel overstiger for alle fire lægemidler MKRF på 15 %-point og ligger i samme niveau (28-36 %-point). Der var ingen statistisk signifikante forskelle ved de indbyrdes sammenligninger mellem lægemidlerne (Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger)).



Samlet vurdering af ACR50 for b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis

På baggrund af resultaterne for NMA for ACR50 vurderer Medicinrådet, at alle fire lægemidler er ligeværdige til behandling af PsA-patienter med moderat til svær PsO, som ikke tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs.

Vurderingen beror på, at alle lægemidler har absolutte forskelle, som overstiger MKRF, at de relative risici og absolutte forskelle ligger i samme niveau, og at der ved de indbyrdes sammenligninger ikke er statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne. Konfidensintervallerne for sammenligningerne med placebo er meget brede, og sammenligningen er behæftet med usikkerhed.

Tabel 4-24. Gruppering af lægemidler vurderet ved ACR50 til b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis

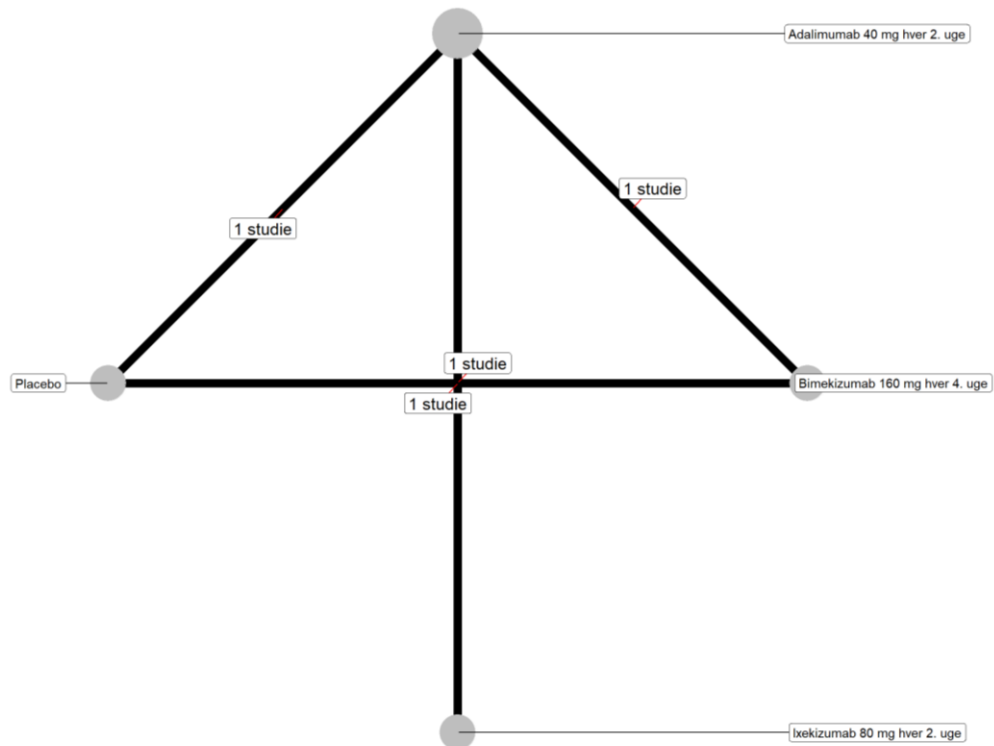
Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Bimekizumab
	Ixekizumab
	Secukinumab

Note: Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

Minimal Disease Activity (MDA) (vigtig)

NMA for MDA (b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis)

I NMA for b/tsDMARD-naive med moderat til svær PsO indgår to studier og tre interventioner: adalimumab, bimekizumab og ixekizumab, jf. Figur 4-15. Den relative og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-25.



Figur 4-15. Netværksmetaanalyse vedr. MDA for b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis ved 12-24 uger

Tabel 4-25. Netværksmetaanalyse vedr. MDA for b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis

Intervention	RR vs. placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	6,08 (1,55; 23,93) (*)	0,80	40,65 (4,36; 92,00)
Ixekizumab 80 mg med 12 ugers induktion	5,46 (1,01; 29,46) (*)	0,79	35,71 (0,11; 92,00)
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	3,75 (0,73; 19,18)	0,39	22,00 (-2,13; 92,00)
Placebo	Placebo	0,03	0,00 (0,00; 0,00)

I resultaterne for NMA'en på MDA ses statistisk signifikante relative effektforskelle mellem bimekizumab og ixekizumab og placebo, men ikke mellem adalimumab og placebo. Den absolutte effektforskel overstiger for alle lægemidler MKRF på 15 %-point. For de indbyrdes sammenligninger (Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger) er der ingen statistiske signifikante forskelle mellem lægemidlerne.



Samlet vurdering for MDA for b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis

På baggrund af resultaterne for NMA for MDA vurderer Medicinrådet, at alle tre lægemidler er ligeværdige til behandling af PsA-patienter med moderat til svær PsO, som ikke tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs.

Vurderingen beror på, at alle lægemidler har absolutte forskelle, som overstiger MKRF, og at der ved de indbyrdes sammenligninger ikke er statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne.

Tabel 4-26. Gruppering af lægemidler vurderet ved MDA til b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis

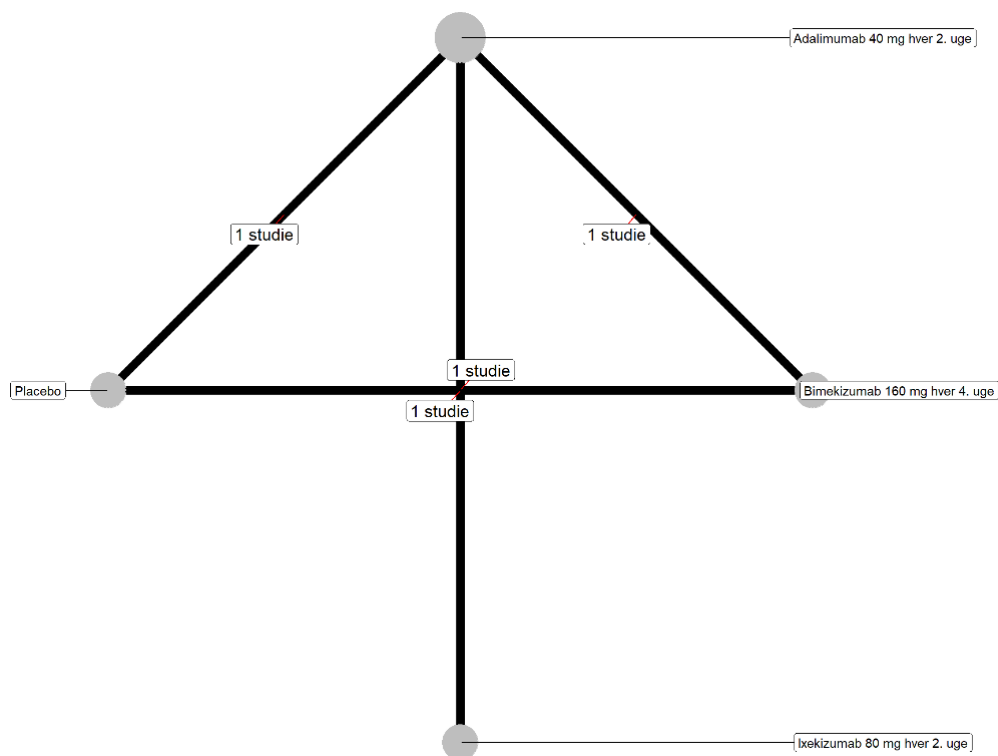
Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Bimekizumab
	Ixekizumab

Note: Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

DAPSA (vigtig)

NMA DAPSA (b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis)

I NMA for b/tsDMARD-naive med moderat til svær PsO indgår to studier og tre interventioner: adalimumab, bimekizumab og ixekizumab, jf. Figur 4-16. Den relative og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-27.



Figur 4-16. Netværksmetaanalyse vedr. DAPSA for b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis ved 12-24 uger

Tabel 4-27. Netværksmetaanalyse vedr. DAPSA for b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis

Intervention	RR vs. placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Ixekizumab 80 mg med 12 ugers induktion	8,99 (0,84; 96,26)	0,94	31,96 (-0,64; 96,00)
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	5,00 (0,51; 49,16)	0,55	16,00 (-1,97; 96,00)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	3,38 (0,42; 27,21)	0,43	9,51 (-2,32; 96,00)
Placebo	Placebo	0,08	0,00 (0,00; 0,00)

I resultaterne for NMA'en på DAPSA ses ingen statistisk signifikante relative effektforskelle mellem lægemidlerne og placebo, og konfidensintervallerne er brede. Det samme gør sig gældende for den absolutte forskel i %-point og de indbyrdes sammenligninger (Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger)).



Samlet vurdering af effektmålet DAPSA for b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis

Der er kun data på DAPSA for tre interventioner for populationen, og ingen af de tre lægemidler viste effekt på effektmålet. Medicinrådet vurderer, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem de vurderede lægemidler på baggrund af dette effektmål.

Sharp-van der Heijde Score modified for PsA (SvdH) (vigtig)

Samlet vurdering af SvdH for b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis

Der er ingen studier, der har målt SvdH i b/tsDMARD-naive med moderat til svær PsO. Med udgangspunkt i vurderingen fra b/tsDMARD-naive uden PsO (Afsnittet: Samlet vurdering af SvdH) vurderer Medicinrådet, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem de vurderede lægemidler på baggrund af dette effektmål.

Bivirkninger (kritisk)

Resultaterne for alvorlige uønskede hændelser er gennemgået under klinisk spørgsmål 1 (Afsnittet: Samlet vurdering af bivirkninger), samlet for alle fire kliniske spørgsmål, da de fleste studier ikke opgør data for uønskede hændelser separat for de fire kliniske spørgsmål.

Da JAK-hæmmerne abatacept og golimumab ikke har indikation til PsO er de taget ud af gruppering af lægemidlerne.

Samlet vurdering af bivirkninger for b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis

Vurderingen er den samme som klinisk spørgsmål 1 med den undtagelse, at lægemidler, som ikke har indikation til PsO, er taget ud af grupperingen.

Tabel 4-28. Gruppering af lægemidler ud fra samlet vurdering af bivirkninger til b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Apremilast
	Bimekizumab
	Etanercept
	Guselkumab
	Infliximab
	Ixekizumab 80 mg med induktion
	Risankizumab
	Secukinumab 300 mg
	Ustekinumab
2	Certolizumab

Note: Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.



Livskvalitet (kritisk)

Datamængden for effektmålet livskvalitet er begrænset og overvejende fra populationen b/tsDMARD-naive +/- moderat til svær PsO, som er gennemgået under klinisk spørgsmål 1 (se afsnit: Livskvalitet (kritisk)).

For populationen b/tsDMARD-naive med PsO er der data for to studier og tre interventioner: adalimumab, bimekizumab og ixekizumab for effektmålene SF-36 PCS og SF-36 MCS. I NMA'erne for de to effektmål viser ingen af lægemidlerne statistisk signifikante forskelle i gennemsnitlig ændring fra i baseline i forhold til placebo.

Figurer og tabeller med oversigt over alle livskvalitetsresultater findes i Bilag 7: NMA for livskvalitet.

Der er ingen studier med data for SF-36 Vitality for populationen b/tsDMARD-naive med moderat til svær PsO.

Samlet vurdering livskvalitet for b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis

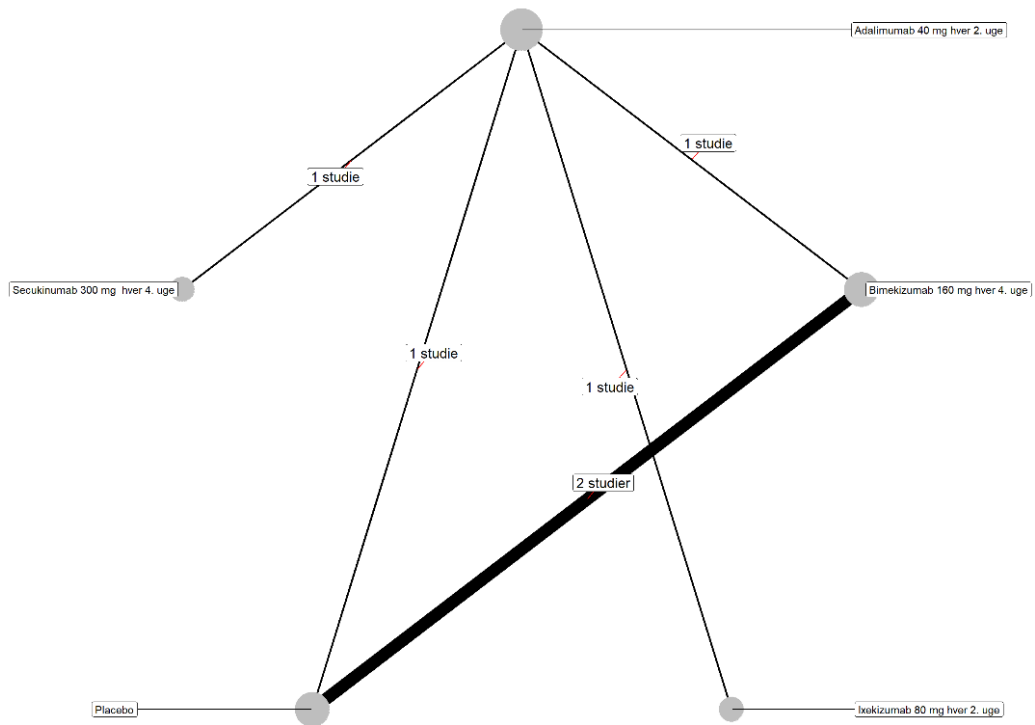
På baggrund af resultaterne på NMA'erne for livskvalitet på b/tsDMARD-naive (+/- PsO) og naive med PsO vurderer Medicinrådet, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem de vurderede lægemidler for dette effektmål.

PASI 90 (vigtig)

NMA for PASI 90 (b/tsDMARD-naive og -erfarne med moderat til svær psoriasis)

Da der kun er fire studier i alt med PASI-data for patienter med moderat til svær PsO, er der foretaget en samlet NMA for de to populationer b/tsDMARD-naive og -erfarne med moderat til svær PsO, jf. Figur 4-17. Tre studier inkluderer data for b/tsDMARD-naive og et enkelt studie (BE COMPLETE) har data for b/tsDMARD-erfarne (n=54). I analysen indgår interventioner med secukinumab, bimekizumab, ixekizumab og adalimumab.

Den relative og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-29.



Figur 4-17. Netværksmetaanalyse vedr. PASI 90 for b/tsDMARD-naive og erfarne ved 12-24 uger

Tabel 4-29. Netværksmetaanalyse vedr. PASI 90 for b/tsDMARD-naive og erfarne ved 12-24 uger

Intervention	RR vs. placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	23,89 (3,00; 190,14) (*)	0,82	45,79 (4,01; 98,00)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	24,50 (3,53; 169,80) (*)	0,78	47,00 (5,07; 98,00)
Ixekizumab 80 mg med 12 ugers induktion	20,41 (2,56; 162,48) (*)	0,63	38,81 (3,13; 98,00)
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	14,35 (1,83; 112,36) (*)	0,27	26,69 (1,66; 98,00)
Placebo	Placebo	0,00	0,00 (0,00; 0,00)

(*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant i forhold til placebo.

I resultaterne for NMA'en på PASI 90 ses statistisk signifikante relative effektforskelle mellem alle lægemidlerne og placebo. Den absolutte effektforskel overstiger for alle lægemidler MKRF på 10 %-point. Adalimumab har en noget lavere P-score end de øvrige lægemidler. For alle interventioner er konfidensintervallerne meget brede.

Ifølge de indbyrdes sammenligninger (Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger) viser resultaterne statistisk signifikante relative effektforskelle mellem adalimumab og hhv. ixekizumab og secukinumab, men de absolutte forskelle er mindre end MKRF.



Samlet vurdering af PASI 90 for b/tsDMARD-naive og -erfarne med moderat til svær psoriasis

På baggrund af resultaterne af NMA'en for patienter med moderat til svær PsO vurderer Medicinrådet, at adalimumab, bimekizumab, ixekizumab og secukinumab i forhold til PASI 90 er ligeværdige til behandling af patienter med PsA med moderat til svær PsO.

Vurderingen beror på, at alle lægemidler har absolutte forskelle, som overstiger MKRF, og at de brede konfidensintervaller indikerer stor usikkerhed på estimerne og ikke giver grundlag for meningsfuldt at differentiere mellem de fire behandlinger.

Tabel 4-30. Gruppering af lægemidler vurderet ved PASI 90 til b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Bimekizumab
	Ixekizumab med induktion
	Secukinumab 300 mg

Note: Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

4.4.4 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Det samme som for klinisk spørgsmål 1.

4.4.5 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, er omsat til en samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for det kliniske spørgsmål.

Med undtagelse af adalimumab har ingen af TNF-alfa hæmmerne data for naive med moderat til svær PsO. Det kan skyldes, at TNF-alfa hæmmerne har været på markedet i mange år, og i modsætning til de nyere lægemidler har det ikke været meningsfuldt for producenten at udføre kliniske forsøg på b/tsDMARD-naive med moderat til svær PsO.

Datagrundlaget er derfor usikkert. Medicinrådet vurderer, at det er mere retvisende ved rangering af lægemidlerne at antage, at lægemidler, som har vist effekt i b/tsDMARD-naive (+/- PsO), også må vurderes at have effekt i "rene" moderat-til-svær PsO-populationen, da det formodes, at en del patienter, der er b/tsDMARD-naive (+/- PsO), har moderat til svær PsO.

Rækkefølgen af lægemidler for b/tsDMARD-naive med moderat til svær PsO tager derfor udgangspunkt i NMA'en for b/tsDMARD-naive med moderat til svær PsO suppleret med argumenter baseret på data fra NMA for b/tsDMARD-naive +/- PsO.

I vurderingen er der lagt størst vægt på resultaterne for det kritiske effektmål ACR50 og bivirkninger.

Abatacept, golimumab, upadacitinib og tofacitinib, som ikke har indikation til behandling af PsO, er ikke indplaceret i lægemiddelrækkefølgen, og i Medicinrådets vurdering af



[tofacitinib](#) og [upadacitinib](#) er de endvidere vurderet ikke-anbefalet til behandling af PsA med moderat til svær PsO.

Anvend

Medicinerådet vurderer, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem adalimumab, bimekizumab og ixekizumab og secukinumab 300 mg. Disse lægemidler er således ligestillede og kan anvendes til patienter til behandling af PsA med moderat til svær PsO, som ikke tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs.

Vurderingen beror på, at alle lægemidler har en klinisk betydende effekt på ledaffektion og PsO-symptomer, og samtidig er andelen af patienter, der oplever uønskede hændelser lav, og bivirkningsprofilerne for lægemidlerne er sammenlignelige.

Medicinerådet vurderer, at minimum 80 % af patienterne bør tilbydes behandling med det lægemiddel blandt de ligestillede, som bliver 1. valg i lægemiddelrekommandationen, idet der ved kontraindikationer eller ved patienter med komorbiditet, fx inflammatoriske tarmsygdomme, kan være brug for alternative behandlingsmuligheder.

Overvej

Medicinerådet vurderer, at blandt lægemidler med PsO-indikation kan infliximab placeres under "Overvej". Der er ikke data for infliximab for populationen b/tsDMARD-naive med PsO, men Medicinerådets vurdering beror på, at lægemidlet har vist klinisk betydende effekt på sygdomsaktivitet ved PsA i NMA'en for ACR50 for b/tsDMARD-naive +/- PsO. Samtidig er andelen af patienter, der oplever uønskede hændelser, lav.

Anvend ikke rutinemæssigt

Medicinerådet vurderer, at apremilast og etanercept ikke bør anvendes rutinemæssigt. Der er ikke data for de to lægemidler for b/tsDMARD-naive med PsO, men Medicinerådet vurderer, på baggrund af data for b/ts DMARD-naive uden moderat til svær PsO, at apremilast har en mere usikker effekt på populationen sammenlignet med lægemidler under "Anvend" og "Overvej". Det vurderes, at etanercept har mindre effekt på hudkomponenten end infliximab, der er placeret i "Overvej" [29,30].

Anvend ikke

Medicinerådet vurderer, at lægemidlerne certolizumab, guselkumab, risankizumab og ustekinumab ikke har en plads i behandling af patienter med PsA med moderat til svær PsO, som ikke tidligere har været i behandling med b/tsDMARDs. Vurderingen beror på, at effekten på sygdomsaktiviteten i NMA'en for ACR50 for b/tsDMARD-naive +/-PsO er minimal (risankizumab og ustekinumab) eller ikke betydende (certolizumab og guselkumab). Endvidere er der for ustekinumab ingen data for effektmålene MDA og DAPSA. Medicinerådet finder det desuden sandsynligt, at guselkumab er en mindre effektiv behandling til at forebygge kroniske skader i leddene sammenlignet med adalimumab. For certolizumab vurderes forekomsten af alvorlige uønskede hændelser endvidere at være hyppigere end de øvrige lægemidler.



Tabel 4-31. Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler til b/tsDMARD-naive og -erfarne med moderat til svær psoriasis (klinisk spørgsmål 3+4)

	Lægemiddel	Administration og dosis
Anvend til minimum 80 % af populationen*	Adalimumab	S.c. 40 mg hver 2. uge
	Bimekizumab	S.c. 320 mg ved uge 0, 4, 8, 12 og 16, herefter hver 8. uge
	Ixekizumab	S.c. 160 mg uge 0, herefter 80 mg hver 2. uge til og med uge 12, herefter 80 mg hver 4. uge
	Secukinumab 300 mg	300 mg ugentligt i uge 0-4, herefter en gang hver måned
Overvej	Infliximab	I.v. 5 mg/kg legemsvægt uge 0, 2 og 6, herefter 5 mg/kg hver 8. uge
Anvend ikke rutinemæssigt	Apremilast	P.o. tablet, 10 mg morgen på dag 1, herefter titreres op med 10 mg pr. dag til vedligeholdelsesdosis på 30 mg x 2 på dag 6
	Etanercept	S.c. 50 mg én gang ugentligt
Anvend ikke	Certolizumab	S.c. 400 mg uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge Ved bekræftet klinisk respons kan 400 mg hver 4. uge overvejes
	Guselkumab	S.c. 100 mg uge 0 og 4, herefter 100 mg hver 8. uge 100 mg hver 4. uge kan overvejes ved klinisk vurderet høj risiko for ledsade
	Risankizumab	S.c. 150 mg uge 0 og 4, herefter 150 mg hver 12. uge
	Ustekinumab	S.c. legemsvægt ≤ 100 kg. 45 mg s.c. efterfulgt af en dosis på 45 mg i uge 4 og derefter hver 12. uge. Ved legemsvægt > 100 kg kan der alternativt gives en dosis på 90 mg

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.



4.5 Klinisk spørgsmål 4

Er der klinisk betydende forskelle mellem de angivne b/tsDMARD til voksne patienter med psoriasisartrit med moderat til svær psoriasis, som skal skifte behandling fra et b/tsDMARD?

4.5.1 Studie- og populationskarakteristika og resultater for effektmål

Der er kun et enkelt studie (BE COMPLETE) med b/tsDMARD-erfarne randomiseret til bimekizumab og placebo, hvor der er en subgruppe med data for patienter med moderat til svær PsO. Subgruppen var lille (n=54) fordelt på 42 randomiseret til interventionsgruppen og 12 i placebogruppen med data for effektmålene ACR50, MDA, DAPSA, PASI 90 og livskvalitet [56] .

ACR50

I placebogruppen havde 0/12 (0 %) opnået ACR50 vs. 15/42 (35,7 %) i bimekizumab-gruppen, hvilket svarer til en RR på 9,37 (95 % CI: 0,60; 146,16).

MDA

I placebogruppen havde 1/12 (8,3 %) opnået MDA vs. 16/42 (35,7 %) i bimekizumab-gruppen, hvilket svarer til RR på 4,57 (95 % CI: 0,67; 31,05).

DAPSA

I placebogruppen havde 0/12 (0 %) opnået MDA vs. 2/42 (4,8 %) i bimekizumab-gruppen.

PASI 90

Data er analyseret samlet for b/tsDMARD-naive og -erfarne med moderat til svær PsO i en NMA beskrevet under klinisk spørgsmål 3, se afsnit: PASI 90 (vigtig).

4.5.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

De samme som for klinisk spørgsmål 1.

4.5.3 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

Data for populationen er yderst sparsomt og omhandler kun en enkelt intervention, hvilket ikke tillader fastlæggelse af en mulig lægemiddelrækkefølge.

Medicinerådet vurderer derfor, at den kliniske rækkefølge for b/tsDMARD-erfarne med PsO skal være den samme som b/tsDMARD-naive med PsO (spørgsmål 3). I mangel af data for erfarne, vurderer Medicinerådet, at det er tilladeligt med en ekstrapolering af vurderingen for spørgsmål 3 til spørgsmål 4, da det forventes, at lægemidler med effekt på naive med moderat til svær PsO også vil have effekt hos erfarne med moderat til svær PsO.



4.6 Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede som mulige førstevalgspræparater, har Medicinrådet vurderet, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne.

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af [Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til psoriasisartrit \(version 1.1\)](#).

5. Øvrige forhold

5.1 Kriterier for opstart af behandling

Fagudvalget følger anbefalingen fra den nationale behandlingsvejledning for PsA udarbejdet af Dansk Reumatologisk Selskab [16], der tager udgangspunkt i The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)-rekommandationerne for behandling af PsA [15].

Patienter kan tages i betragtning til behandling med b/tsDMARDs, hvis følgende kriterier er opfyldt:

- **Diagnose:** Voksne (> 18 år) patienter diagnosticeret med PsA. Diagnosen PsA er en klinisk diagnose, der stilles på basis af anamnese og en objektiv undersøgelse af bevægeapparat og hud. I tilfælde af tvivl om, om patienten har PsO, er en henvisning til dermatolog relevant. Supplerende kan anvendes biokemi og billeddiagnostik. Diagnosen beror på en reumatologisk vurdering med støtte fra CASPAR-kriterierne [59].
- **Sygdomsaktivitet:** Hvis behandling med csDMARD i 3-6 måneder har været uden tilstrækkelig effekt (remission eller LDA) eller med uacceptable bivirkninger, er der indikation for tilføjelse af biologisk DMARD (bDMARD) eller targetet syntetisk DMARD (tsDMARD), da kombinationsbehandling med flere forskellige csDMARDs til PsA generelt ikke anbefales. Beslutningen om start af behandling skal træffes på konference med deltagelse af speciallæger i reumatologi.
- **Fravær af kontraindikationer:** For alle b/tsDMARDs er allergi over for indholdsstoffer og betydende pågående infektion kontraindikation til opstart af behandling. Øvrige kontraindikationer varierer imellem præparater.

5.2 Monitorering af behandling

Behandlingen af PsA sigter mod remission, alternativt lav sygdomsaktivitet (LDA) inden for 3-6 måneder, og der anbefales tæt monitorering, indtil dette er opnået iht. Treat-to-Target (T2T)-princippet [15,60].

Ved opstart af behandling anbefales det at vælge og dokumentere behandlingsmål (remission eller LDA).



Til monitorering af sygdomsaktivitet anbefales brug af sygdomsscores med fokus på vurdering af hhv. arthritis, entesitis og daktylitis.

Følgende tre scores anbefales benyttet:

DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) 66/68 score: [24]

(beskrevet som effektmål i afsnit 3.1.5)

Hos patienter med artrit i et eller flere led kan sygdomsaktivitet og behandlingsrespons være vanskeligt at vurdere ved DAPSA og må her individualiseres.

SPARCC index (The SPondyloArthriitis Research Consortium of Canada):

SPARCC index er udviklet til patienter med spondylarthritis og omfatter i alt vurdering af 16 enteser, som vurderes for ømhed [61].

Leeds Daktylitis score:

Denne score udgøres af en optælling af antal fingre og tæer med daktylitis (ømhed og/eller hævelse af hele fingeren/tåen) [62].

Det anbefales, at der ved høj/moderat sygdomsaktivitet ved DAPSA monitoreres og dokumenteres jævnligt med justering af behandlingen hver 3.-4. måned, indtil det ønskede behandlingsmål er nået, jf. T2T-strategien. Dette indebærer, at behandlingen intensiveres/skiftes, indtil behandlingsmålet er nået.

Hvis behandlingen skiftes, repræsenterer dette en ny baseline, som udløser hyppigere kontroller og behandlingsjusteringer, jf. ovenfor.

Når behandlingsmålet nås, skal dette fastholdes i det fremtidige sygdomsforløb, hvorfor patienten følges op ved behov, men som minimum hver 12. måned.

5.3 Skift mellem præparater

Skift ved manglende effekt

I klinisk praksis skifter et stort antal patienter jævnligt præparat grundet bivirkninger eller manglende effekt.

Hvis der ikke opnås det ønskede behandlingsmål i løbet af 3-4 måneder (primært behandlingssvigt), bør behandlingen justeres. På samme vis skal behandlingen justeres, hvis effekten aftager, efter at behandlingsmålet har været opnået i en kortere eller længere periode (sekundært behandlingssvigt).

Overordnet gælder følgende principper for justering af behandling, som ikke adskiller sig fra brugen af b/tsDMARDs ved andre inflammatoriske gigtssygdomme. Afvigelse fra de overordnede principper kan besluttes ved konference med deltagelse af speciallæger i reumatologi.

For patienter, som har oplevet primært eller sekundært behandlingssvigt på et b/tsDMARD, gentages behandling med lægemidlet ikke.



For patienter, som har oplevet primært behandlingssvigt på et b/tsDMARD, bør lægemidler med anden virkningsmekanisme anvendes. Derimod kan patienter med sekundært behandlingssvigt behandles med et andet lægemiddel med samme virkningsmekanisme.

Skift ved bivirkninger

For patienter, som har oplevet intolerans/toksicitet på et b/tsDMARD, kan præparater med samme virkningsmekanisme forsøges.

For patienter, som er i kombinationsbehandling med csDMARDs og b/tsDMARDs, hvor csDMARD-terapi må opgives pga. bivirkninger, men hvor der er god effekt af behandlingen med b/tsDMARDs, anbefaler fagudvalget at fortsætte med den iværksatte b/tsDMARDs.

Skift ved ændring af priserne og nyt rekommanderet førstevalg

Patienter, som er i behandling med et b/tsDMARD og har den ønskede effekt af behandlingen, kan som udgangspunkt fortsætte denne behandling, og skift anbefales ikke på grund af ændring i pris. Ved et skift til et nyt præparat vil patienten skulle møde til monitorering af effekt og sikkerhed hyppigere det første år efter skiftet. Dette kan være u hensigtsmæssigt for patienten, og patienten kan også have et ønske om at forblive på en effektiv behandling fremfor at skifte til et præparat, som måske kan vise sig ikke at være lige så effektivt eller veltolereret for patienten. Endelig kan der være tale om en stor patientgruppe, og derfor bør overvejelser vedr. fx personaleressourcer for de kliniske afdelinger også tages i betragtning i forhold til skift af præparat grundet ændring i pris.

Skift mellem biosimilære lægemidler anses ikke for at være et skift til nyt præparat.

5.4 Kriterier for seponering

Seponering under aktiv sygdom gennemføres ved:

1. Uacceptable bivirkninger eller manglende effekt som anført under skifteskriterier.
2. Kritisk komorbiditet (i henhold til produktresuméer: infektion, svær hjerteinsufficiens, demyeliniserende lidelser, cancer m.m.).

5.5 Kriterier for dosisreduktion

Dosisreduktion hos patienter i remission har været undersøgt i enkelte RCT-studier [63,64] og observationelle studier [65–67]. Disse tyder på, at der er mulighed for nedtrapping til halv eller kvart dosis ved forlængelse af behandlingsintervallet hos en stor andel patienter samtidig med, at der fortsat er ro i sygdommen.

Behandling kan derfor forsøges udtrappet efter 12 måneders remission/lav sygdomsaktivitet uden ledhævelser efter aftale med patienten. Der er stor risiko for flare ved abrupt seponering af b/tsDMARDs.



6. Referencer

1. Giannelli A. A Review for Physician Assistants and Nurse Practitioners on the Considerations for Diagnosing and Treating Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2019;6(1):5–21.
2. McArdle A, Pennington S, FitzGerald O. Clinical Features of Psoriatic Arthritis: a Comprehensive Review of Unmet Clinical Needs. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2018;55(3):271–94.
3. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2016;46(3):291–304.
4. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmunity Reviews.* 2014;13(4–5):496–502.
5. Dolcino M, Ottria A, Barbieri A, Patuzzo G, Tinazzi E, Argentino G, et al. Gene Expression Profiling in Peripheral Blood Cells and Synovial Membranes of Patients with Psoriatic Arthritis. *PLOS ONE.* 2015;10(6):e0128262.
6. Boutet M-A, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *International Journal of Molecular Sciences.* 2018;19(2):530.
7. Balund B, Christensen B. Psoriasis artrit - Lægehåndbogen på sundhed.dk [internet]. [citeret 8. februar 2023]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/arritter/psoriasisartrit/>
8. Deuleran B, Horn HC, Juul L, Kowalski MR, Loft AG, Madsen OR, et al. NBV. Psoriasis arthritis. 2018. *Danskreumatologi.dk* [internet]. [citeret 8. februar 2023]. Tilgængelig fra: <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/psoriasis-arthritis/>
9. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957–70.
10. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. Clinical Characteristics, Disease Activity, and Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients With Dactylitis or Enthesitis: Results From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care & Research.* 2017;69(11):1692–9.
11. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, et al. Influence of Axial Involvement on Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *The Journal of Rheumatology.* 2018;45(10):1389–96.
12. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic Arthritis and Burden of Disease: Patient Perspectives from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. *Rheumatol Ther.* 2016;3(1):91–102.



13. Sunkureddi P, Doogan S, Heid J, Benosman S, Ogdie A, Martin L, et al. Evaluation of Self-reported Patient Experiences: Insights from Digital Patient Communities in Psoriatic Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2018;45(5):638–47.
14. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, Gislasen GH, Gottlieb AB, Coates LC, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1591–7.
15. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, Wit M de, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(6):700–12.
16. National Behandlingsvejledning. Psoriasis artrit 2023 [internet]. Dansk Reumatologi.dk. [citeret 12. februar 2024]. Tilgængelig fra: <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/psoriasis-arthritis/>
17. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af psoriasis artrit (PsA). 2017;
18. TNF-hæmmere (biologiske antireumatika) - information til sundhedsfaglige - Medicin.dk [internet]. [citeret 14. februar 2023]. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/315408>
19. Orenca. pro.medicin.dk – information om medicin [internet]. [citeret 14. februar 2023]. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/>
20. Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Psoriasis Arthritis (PsA) [internet]. [citeret 15. februar 2023]. Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/4359/bgn-psa-31-237697.pdf>
21. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983–94.
22. van der Heijde D, Gladman DD, Kavanaugh A, Mease PJ. Assessing structural damage progression in psoriatic arthritis and its role as an outcome in research. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):18.
23. Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, Lubrano E, de Miguel E, Østergaard M, et al. Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *J Rheumatol*. 2018;45(1):6–13.
24. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity states of the DAPSA, a psoriatic arthritis specific instrument, are valid against functional status and structural progression. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):418–21.
25. Sikkerhedsrapportering undervejs i kliniske lægemiddelforsøg [internet]. Lægemiddelstyrelsen. [citeret 7. februar 2024]. Tilgængelig fra: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/kliniske-forsog/sikkerhedsrapportering-undervejs-i-kliniske-laegemiddelforsog/>



26. McInnes IB, Sawyer LM, Markus K, LeReun C, Sabry-Grant C, Helliwell PS. Targeted systemic therapies for psoriatic arthritis: a systematic review and comparative synthesis of short-term articular, dermatological, enthesitis and dactylitis outcomes. *RMD Open*. 2022;8(1):e002074.
27. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
28. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(4):e1003082.
29. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2264–72.
30. Antoni C. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(8):1150–7.
31. McInnes I.B., Anderson J.K., Magrey M., Merola J.F., Liu Y., Kishimoto M., et al. Trial of upadacitinib and adalimumab for psoriatic arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(13):1227–39.
32. Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, Bird P, Nguyen D, Paris M, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naive psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(7):1253–63.
33. Nash P., Ohson K., Walsh J., Delev N., Nguyen D., Teng L., et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naive patients with psoriatic arthritis: A phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(5):690–8.
34. Mease P.J., Gladman D.D., Collier D.H., Ritchlin C.T., Helliwell P.S., Liu L., et al. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2019;71(7):1112–24.
35. Baranauskaite A., Raffayova H., Kungurov N.V., Kubanova A., Venalis A., Helmle L., et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: The RESPOND study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(4):541–8.
36. Janssen Research & Development, LLC. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects With Active Psoriatic Arthritis [internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dec [citeret 1. januar 2024]. Rapport nr.: NCT03158285. Tilgængelig fra: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03158285>
37. Gladman D.D., Mease P.J., Ritchlin C.T., Choy E.H.S., Sharp J.T., Ory P.A., et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: Forty-eight week data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2007;56(2):476–88.



38. Mease P.J., Van Der Heijde D., Ritchlin C.T., Okada M., Cuchacovich R.S., Shuler C.L., et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebocontrolled and active (adalimumab)-controlled period of th. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(1):79–87.
39. Kivitz AJ, Nash P, Tahir H, Everding A, Mann H, Kaszuba A, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab 150 mg with or Without Loading Regimen in Psoriatic Arthritis: Results from the FUTURE 4 Study. *Rheumatol Ther*. 2019;6(3):393–407.
40. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *The Lancet*. 2020;395(10235):1496–505.
41. Humira produktresumé 2024 [internet]. [citeret 21. februar 2024]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/humira-epar-product-information_da.pdf
42. Zessly produktresumé 2024 [internet]. [citeret 21. februar 2024]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/zessly-epar-product-information_da.pdf
43. European Medicines Agency (EMA). Anbefaling vedr. JAK-hæmmere. 2022. [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic-inflammatory-disorders>
44. Lægemiddelstyrelsen. Opdaterede anbefalinger for brugen af Januskinasehæmmere for at minimere risici for malignitet, alvorlige kardiovaskulære hændelser, alvorlige infektioner, venøs tromboemboli og mortalitet [internet]. 2023 [citeret 25. maj 2023]. Tilgængelig fra: [Tilgængelig fra: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2023/opdaterede-anbefalinger-for-brugen-af-januskinase-haemmere-for-at-minimere-risici-for-malignitet,-alvorligekardiovaskulaere-haendelser,-alvorlige-infektioner,-venoes-tromboemboli-ogmortalitet/](https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2023/opdaterede-anbefalinger-for-brugen-af-januskinase-haemmere-for-at-minimere-risici-for-malignitet,-alvorligekardiovaskulaere-haendelser,-alvorlige-infektioner,-venoes-tromboemboli-ogmortalitet/)
45. Segaert S, Hermans C. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(6):771–87.
46. Kerbleski JF, Gottlieb AB. Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments. *Gut*. 2009;58(8):1033–9.
47. Li SJ, Perez-Chada LM, Merola JF. TNF Inhibitor-Induced Psoriasis: Proposed Algorithm for Treatment and Management. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2019;4(2):70–80.
48. Usach I, Martinez R, Festini T, Peris J-E. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. *Adv Ther*. 2019;36(11):2986–96.



49. Vassilopoulos A, Shehadeh F, Benitez G, Kalligeros M, Cunha JS, Cunha CB, et al. The incidence of opportunistic infections in patients with psoriatic arthritis treated with biologic and targeted synthetic agents: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:992713.
50. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, Glintborg B, Jacobsson LTH, Kristensen L-E, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):105–11.
51. Fagerli KM, Lie E, Van Der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg ÅS, Rødevand E, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study.
52. Lindström U, Giuseppe D Di, Delcoigne B, Glintborg B, Möller B, Ciurea A, et al. Effectiveness and treatment retention of TNF inhibitors when used as monotherapy versus comedication with csDMARDs in 15 332 patients with psoriatic arthritis. Data from the EuroSpA collaboration. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;0:32.
53. Graviditet, amning og mandlig reproduktion ved autoimmune, reumatologiske sygdomme | Danskreumatologi.dk [internet]. [citeret 22. november 2023]. Tilgængelig fra: <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/graviditet-amning-og-mandlig-reproduktion-ved-autoimmune-reumatologiske-sygdomme/>
54. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHRP guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1693–7.
55. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHRP guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1698–702.
56. UCB Nordic A/S. Bimekizumab study results in PSA_data on file_April 2023.
57. Merola JF, Landewé R, McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Tanaka Y, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *The Lancet*. 2023;401(10370):38–48.
58. McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B., Kavanaugh A., Ritchlin C.T., Rahman P., et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;386(9999):1137–46.
59. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665–73.



60. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17.
61. Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, Shojania K, Olszynski WP, Wong RL, et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):948–53.
62. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S64-85.
63. Huynh DH, Boyd TA, Etzel CJ, Cox V, Kremer J, Mease P, et al. Persistence of low disease activity after tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) discontinuation in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000395.
64. Uhrenholt L, Christensen R, Dreyer L, Hauge E-M, Schlemmer A, Loft AG, et al. Disease activity-guided tapering of biologics in patients with inflammatory arthritis: a pragmatic, randomized, open-label, equivalence trial. *Scand J Rheumatol*. 2023;52(5):481–92.
65. Araujo EG, Finzel S, Englbrecht M, Schreiber DA, Faustini F, Hueber A, et al. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):655–60.
66. de Stefano R, Frati E, de Quattro D, de Stefano L. Low Doses of Etanercept Can Be Effective to Maintain Remission in Psoriatic Arthritis Patients. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(3):127–31.
67. Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Kaloudi O, Nannini C. Sustained maintenance of clinical remission after adalimumab dose reduction in patients with early psoriatic arthritis: a long-term follow-up study. *Biologics*. 2012;6:201–6.
68. Strand V., Alemao E., Lehman T., Johnsen A., Banerjee S., Ahmad H.A., et al. Improved patient-reported outcomes in patients with psoriatic arthritis treated with abatacept: Results from a phase 3 trial. *Arthritis Research and Therapy*. 2018;20(1):269.
69. Mease P.J., Smolen J.S., Behrens F., Nash P., Liu Leage S., Li L., et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naive patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(1):123–31.



70. Mease P., Hall S., FitzGerald O., Van Der Heijde D., Merola J.F., Avila-Zapata F., et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(16):1537–50.
71. McInnes I.B., Asahina A., Coates L.C., Landewe R., Merola J.F., Ritchlin C.T., et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet* (London, England). 2022;((McInnes) College of Medical Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom(Asahina) Department of Dermatology, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan(Coates) Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and M).
72. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T., Ruderman E.M., Steinfeld S.D., Choy E.H.S., et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(10):3279–89.
73. Genovese M.C., Mease P.J., Thomson G.T.D., Kivitz A.J., Perdok R.J., Weinberg M.A., et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *Journal of Rheumatology*. 2007;34(5):1040–50.
74. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):48–55.
75. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2264–72.
76. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976–86.
77. Deodhar A., Helliwell P.S., Boehncke W.-H., Kollmeier A.P., Hsia E.C., Subramanian R.A., et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNFalpha inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10230):1115–25.
78. Mease P.J., Rahman P., Gottlieb A.B., Kollmeier A.P., Hsia E.C., Xu X.L., et al. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10230):1126–36.
79. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1227–36.



80. Kristensen L.E., Keiserman M., Papp K., McCasland L., White D., Lu W., et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 52-week results from the KEEPsAKE 1 study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2022;6(62):2113–21.
81. Ostor A., Van den Bosch F., Papp K., Asnal C., Blanco R., Aelion J., et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 52-week results from the KEEPsAKE 2 study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2022;6(62):2122–9.
82. Nguyen T., Churchill M., Levin R., Valenzuela G., Merola J.F., Ogdie A., et al. Secukinumab in United States Biologic-Naive Patients With Psoriatic Arthritis: Results From the Randomized, Placebo-Controlled CHOICE Study. *Journal of Rheumatology*. 2022;49(8):894–902.
83. McInnes I.B., Mease P.J., Ritchlin C.T., Rahman P., Gottlieb A.B., Kirkham B., et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2017;56(11):1993–2003.
84. Nash P., Mease P.J., McInnes I.B., Rahman P., Ritchlin C.T., Blanco R., et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: Results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Research and Therapy*. 2018;20(1):47.
85. Mease P., Van Der Heijde D., Landewe R., Mpofo S., Rahman P., Tahir H., et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: Primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(6):890–7.
86. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780–9.
87. Kristensen L.-E., Okada M., Tillett W., Leage S.L., El Baou C., Sapin C., et al. Ixekizumab Demonstrates Consistent Efficacy Versus Adalimumab in Biologic Disease-Modifying Anti-rheumatic Drug-Naive Psoriatic Arthritis Patients Regardless of Psoriasis Severity: 52-Week Post Hoc Results from SPIRIT-H2H. *Rheumatology and Therapy*. 2022;9(1):109–25.
88. Coates L.C., Nash P., Kvien T.K., Gossec L., Mease P.J., Rasouliyan L., et al. Comparison of remission and low disease activity states with DAPSA, MDA and VLDA in a clinical trial setting in psoriatic arthritis patients: 2-year results from the FUTURE 2 study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020;50(4):709–18.
89. Coates L.C., Mease P.J., Gossec L., Kirkham B., Sherif B., Gaillez C., et al. Minimal Disease Activity Among Active Psoriatic Arthritis Patients Treated With Secukinumab: 2-Year Results From a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Care and Research*. 2018;70(10):1529–35.
90. McInnes I.B., Kato K., Magrey M., Merola J.F., Kishimoto M., Pacheco-Tena C., et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *RMD Open*. 2021;7(3):e001838.



91. Gottlieb A.B., Strand V., Kishimoto M., Mease P., Thaci D., Birt J., et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes up to 52 weeks in bDMARD-naive patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1). *Rheumatology (United Kingdom)*. 2018;57(10):1777–88.
92. Strand V., De Vlam K., Covarrubias-Cobos J.A., Mease P.J., Gladman D.D., Graham D., et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: Patient-reported outcomes from OPAL Broaden - A phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2019;5(1):e000806.
93. Strand V., Mease P.J., Soriano E.R., Kishimoto M., Salvarani C., Saffore C.D., et al. Improvement in Patient-Reported Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis Treated with Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab: Results from SELECT-PsA 1. *Rheumatology and Therapy*. 2021;8(4):1789–808.
94. Kavanaugh A., McInnes I., Mease P., Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976–86.
95. McInnes I.B., Rahman P., Gottlieb A.B., Hsia E.C., Kollmeier A.P., Chakravarty S.D., et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Interleukin-23p 19-Specific Monoclonal Antibody, Through One Year in Biologic-Naive Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2021;73(4):604–16.
96. Kristensen L.E., Soliman A.M., Papp K., White D., Barcomb L., Lu W., et al. Risankizumab improved health-related quality of life, fatigue, pain and work productivity in psoriatic arthritis: results of KEEPSAKE 1. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2023;62(2):629–37.
97. Ostor A.J.K., Soliman A.M., Papp K.A., Padilla B., Wang Z., Eldred A., et al. Improved patient-reported outcomes in patients with psoriatic arthritis treated with risankizumab: analysis of the Phase 3 trial KEEPSAKE 2. *RMD Open*. 2022;8(2):e002286.
98. Kavanaugh A., McInnes I.B., Mease P.J., Hall S., Chinoy H., Kivitz A.J., et al. Efficacy of subcutaneous secukinumab in patients with active psoriatic arthritis stratified by prior tumor necrosis factor inhibitor use: Results from the randomized placebo-controlled FUTURE 2 study. *Journal of Rheumatology*. 2016;43(9):1713–7.
99. Strand V., Kaeley G.S., Bergman M.J., Gladman D.D., Coates L.C., Sherif B., et al. The effect of secukinumab on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis in a randomised phase 3 trial. *The Lancet Rheumatology*. 2022;4(3):e208–19.
100. Coates L.C., Gossec L., Theander E., Bergmans P., Neuhold M., Karyekar C.S., et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: results through one year of a phase IIIb, randomised, controlled study (COSMOS). *Annals of the rheumatic diseases*. 2022;81(3):359–69.



101. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester G, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. 2017;389(10086):2317-2327.
102. Gladman D., Rigby W., Azevedo V.F., Behrens F., Blanco R., Kaszuba A., et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(16):1525–36.
103. Mease P.J., Lertratanakul A., Anderson J.K., Papp K., Van Den Bosch F., Tsuji S., et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(3):312–20.
104. Van Der Heijde D., Mease P.J., Landewe R.B.M., Rahman P., Tahir H., Singhal A., et al. Secukinumab provides sustained low rates of radiographic progression in psoriatic arthritis: 52-week results from a phase 3 study, FUTURE 5. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2020;59(6):1325–34.
105. Strand V., De Vlam K., Covarrubias-Cobos J.A., Mease P.J., Gladman D.D., Chen L., et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL beyond. *RMD Open*. 2019;5(1):e000808.
106. Strand V., Van den Bosch F., Ranza R., Leung Y.-Y., Drescher E., Zueger P., et al. Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients with an Inadequate Response to Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: SELECT-PsA 2. *Rheumatology and Therapy*. 2021;8(4):1827–44.
107. Gottlieb A.B., Merola J.F., Reich K., Behrens F., Nash P., Griffiths C.E.M., et al. Efficacy of secukinumab and adalimumab in patients with psoriatic arthritis and concomitant moderate-to-severe plaque psoriasis: results from EXCEED, a randomized, double-blind head-to-head monotherapy study. *British Journal of Dermatology*. 2021;185(6):1124–34.
108. Okada M., Kristensen L., Tillett W., Liu-Leage S., El Baou C., Bradley A., et al. Efficacy of ixekizumab versus adalimumab in psoriatic arthritis patients with/without moderate-to-severe psoriasis: 52-week results from a multicentre, randomised open-label study. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2021;24(SUPPL 2):70–1.

7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

Formand

Annemarie Lyng Svensson
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk
Reumatologisk Selskab



Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

Medlemmer	Udpeget af
Salome Kristensen (næstformand) <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Thomas Andersen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Rikke Asmussen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Grith Eng <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Maria Krogstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Per Damkier <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Henrik Leffers <i>1. Reservelæge</i>	DANBIO
Pernille Hurup Duhn <i>Overlæge</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Connie Ziegler <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lene Mandrup Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20. marts 2024	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Embase <1974 to 2023 April 14>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 14, 2023>

Dato for søgning: 15.4.2023

Tabel 9-1. Psoriasisartrit, systematiske oversigter/meta-analyser

ID	Search	Hits
1	Arthritis, Psoriatic/	28133
2	(psoria* adj4 (arthr* or polyarthr* or poly-arthr* or oligoarthr* or oligoarthr*)).ti,ab,kf.	42368
3	1 or 2	48509
4	Biological Products/	84808
5	((biologic* adj (agent or drug or therapy)) or biologics).ti,ab.	68613
6	((biologic adj3 (DMARD or disease-modifying antirheumatic drug*)) or bDMARD*).ti,ab.	7733
7	((targeted adj3 (DMARD or disease-modifying antirheumatic drug*)) or tsDMARD*).ti,ab.	1306
8	Janus Kinases/ai	877
9	(janus adj2 kinase adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	4077
10	(JAKi or (JAK adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*))).ti,ab.	9115
11	Tumor Necrosis Factor Inhibitors/	21573
12	((TNF? or tumo?r necrosis factor) adj2 (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	34197
13	Interleukin-17/ai or Interleukin-23/ai	1178
14	((interleukin or IL) adj ("17" or "23") adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	1851
15	(IL17i or IL23i or ((IL17 or IL23) adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*))).ti,ab.	143
16	Phosphodiesterase 4 Inhibitors/	4640



ID	Search	Hits
17	(phosphodiesterase adj ("4" or iv) adj2 (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	3338
18	((PDE4 or PDE-4) adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	4136
19	Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/	450211
20	monoclonal antibod*.ti,ab.	460524
21	or/4-20	839326
22	Abatacept/ or (abatacept or Orencia*).ti,ab,kw.	16892
23	Adalimumab/ or (adalimumab or Humira* or Amgevita* or Hyrimoz* or Imraldi*).ti,ab,kw.	56168
24	apremilast.nm. or (apremilast or Otezla*).ti,ab,kw.	3248
25	bimekizumab.nm. or (bimekizumab or Bimzelx*).ti,ab,kw.	356
26	Certolizumab Pegol/ or (certolizumab or Cimzia*).ti,ab,kw.	11183
27	Etanercept/ or (etanercept or Enbrel* or Erelzi* or Benepali* or Nepexto*).ti,ab,kw.	47979
28	golimumab.nm. or (golimumab or Simponi*).ti,ab,kw.	6453
29	guselkumab.nm. or (guselkumab or Tremfya*).ti,ab,kw.	1780
30	Infliximab/ or (infliximab or Inflectra* or Remsima* or Remicade*).ti,ab,kw.	80639
31	ixekizumab.nm. or (ixekizumab or Taltz*).ti,ab,kw.	2918
32	risankizumab.nm. or (risankizumab or Skyrizi*).ti,ab,kw.	1037
33	secukinumab.nm. or (secukinumab or Cosentyx*).ti,ab,kw.	6085
34	tofacitinib.nm. or (tofacitinib or Xeljanz*).ti,ab,kw.	8460
35	upadacitinib.nm. or (upadacitinib or Rinvoq*).ti,ab,kw.	1814
36	Ustekinumab/ or (ustekinumab or Stelara*).ti,ab,kw.	15601
37	or/22-36	155245
38	3 and (21 or 37)	20245



ID	Search	Hits
39	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	682686
40	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	212767
41	systematic review.pt.	226050
42	Meta-Analysis.pt.	179338
43	Network Meta-Analysis/	12406
44	(search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psycinfo or psycinfo)).ti,ab.	130413
45	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	35863
46	or/39-45	848109
47	38 and 46	778
48	47 use medall	276
49	psoriatic arthritis/	38476
50	(psoria* adj4 (arthr* or polyarthr* or poly-arthr* or oligoarthr* or oligoarthr*)).ti,ab,kf.	42368
51	49 or 50	50774
52	biological product/	93359
53	((biologic* adj (agent or drug or therapy)) or biologics).ti,ab.	68613
54	((biologic adj3 (DMARD or disease-modifying antirheumatic drug*)) or bDMARD*).ti,ab.	7733
55	((targeted adj3 (DMARD or disease-modifying antirheumatic drug*)) or tsDMARD*).ti,ab.	1306
56	Janus kinase inhibitor/	7885
57	(janus adj2 kinase adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	4077
58	(JAKi or (JAK adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*))).ti,ab.	9115
59	tumor necrosis factor inhibitor/	22808



ID	Search	Hits
60	((TNF? or tumo?r necrosis factor) adj2 (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	34197
61	cytokine receptor antagonist/ or interleukin 17/ or interleukin 23/ or interleukin 23p19/	94320
62	((interleukin or IL) adj ("17" or "23") adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	1851
63	(IL17i or IL23i or ((IL17 or IL23) adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*))).ti,ab.	143
64	phosphodiesterase IV inhibitor/	3433
65	(phosphodiesterase adj ("4" or iv) adj2 (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	3338
66	((PDE4 or PDE-4) adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	4136
67	monoclonal antibody/	427893
68	monoclonal antibod*.ti,ab.	460524
69	or/52-68	909238
70	abatacept/ or (abatacept or Orencia*).ti,ab,kw.	16892
71	adalimumab/ or (adalimumab or Humira* or Imraldi* or Hyrimoz* or Amgevita*).ti,ab,kw.	56168
72	apremilast/ or (apremilast or Otezla*).ti,ab,kw.	4729
73	bimekizumab/ or (bimekizumab or Bimzelx*).ti,ab,kw.	525
74	certolizumab pegol/ or (certolizumab or Cimzia*).ti,ab,kw.	11183
75	etanercept/ or (etanercept or Enbrel* or Erelzi* or Benepali* or Nepexto*).ti,ab,kw.	47979
76	golimumab/ or (golimumab or Simponi*).ti,ab,kw.	11412
77	guselkumab/ or (guselkumab or Tremfya*).ti,ab,kw.	2697
78	Infliximab/ or (infliximab or Inflectra* or Remsima* or Remicade*).ti,ab,kw.	80639
79	ixekizumab/ or (ixekizumab or Taltz*).ti,ab,kw.	4488
80	risankizumab/ or (risankizumab or Skyrizi*).ti,ab,kw.	1727



ID	Search	Hits
81	secukinumab/ or (secukinumab or Cosentyx*).ti,ab,kw.	8910
82	tofacitinib/ or (tofacitinib or Xeljanz*).ti,ab,kw.	11939
83	upadacitinib/ or (upadacitinib or Rinvoq*).ti,ab,kw.	2502
84	ustekinumab/ or (ustekinumab or Stelara*).ti,ab,kw.	15601
85	or/70-84	157870
86	51 and (69 or 85)	22686
87	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	682686
88	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	212767
89	systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/	865759
90	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	132734
91	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	35863
92	or/87-91	1046834
93	86 and 92	1344
94	conference abstract.pt,st.	4744931
95	93 not 94	963
96	95 use oemezd	683
97	48 or 96	959
98	limit 97 to yr="2018-current"	578
99	limit 98 to (english or danish or norwegian or swedish)	575
100	remove duplicates from 99	408



Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library, Wiley platform

Dato for søgning: 18.4.2023

Tabel 9-2. Primærlitteratur, Cochrane database

ID	Search	Hits
#1	(psoria* next/3 (arthr* or polyarthr* or poly-arthr* or oligoarthr* or oligoarthr*)):ti,ab,kw with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Apr 2023, in Cochrane Reviews	3



Embase <1974 to 2023 May 15>; Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 15, 2023>

Dato for søgning: 16.5.2023

Tabel 9-3. Primærlitteratur (u. konferenceabstracts)

ID	Search	Hits
1	Arthritis, Psoriatic/	28310
2	(psoria* adj4 (arthr* or polyarthr* or poly-arthr* or oligoarthr* or oligo-arthr*)).ti,ab,kf.	42532
3	1 or 2	48728
4	Biological Products/	85285
5	((biologic* adj (agent or drug or therapy)) or biologics).ti,ab.	69156
6	((biologic adj3 (DMARD or disease-modifying antirheumatic drug*)) or bDMARD*).ti,ab.	7763
7	((targeted adj3 (DMARD or disease-modifying antirheumatic drug*)) or tsDMARD*).ti,ab.	1312
8	Janus Kinases/ai	877
9	(janus adj2 kinase adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	4150
10	(JAKi or (JAK adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*))).ti,ab.	9250
11	Tumor Necrosis Factor Inhibitors/	21771
12	((TNF? or tumo?r necrosis factor) adj2 (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	34336
13	Interleukin-17/ai or Interleukin-23/ai	1179
14	((interleukin or IL) adj ("17" or "23") adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	1884
15	(IL17i or IL23i or ((IL17 or IL23) adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*))).ti,ab.	147
16	Phosphodiesterase 4 Inhibitors/	4668
17	(phosphodiesterase adj ("4" or iv) adj2 (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	3357
18	((PDE4 or PDE-4) adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	4160
19	Antibodies, Monoclonal/ or Antibodies, Monoclonal, Humanized/	451165



ID	Search	Hits
20	monoclonal antibod*.ti,ab.	461675
21	or/4-20	842072
22	Abatacept/ or (abatacept or Orencia*).ti,ab,kw.	16989
23	Adalimumab/ or (adalimumab or Humira* or Amgevita* or Hyrimoz* or Imraldi*).ti,ab,kw.	56516
24	apremilast.nm. or (apremilast or Otezla*).ti,ab,kw.	3268
25	bimekizumab.nm. or (bimekizumab or Bimzelx*).ti,ab,kw.	363
26	Certolizumab Pegol/ or (certolizumab or Cimzia*).ti,ab,kw.	11238
27	Etanercept/ or (etanercept or Enbrel* or Erelzi* or Benepali* or Nepexto*).ti,ab,kw.	48132
28	golimumab.nm. or (golimumab or Simponi*).ti,ab,kw.	6473
29	guselkumab.nm. or (guselkumab or Tremfya*).ti,ab,kw.	1805
30	Infliximab/ or (infliximab or Inflectra* or Remsima* or Remicade*).ti,ab,kw.	81008
31	ixekizumab.nm. or (ixekizumab or Taltz*).ti,ab,kw.	2947
32	risankizumab.nm. or (risankizumab or Skyrizi*).ti,ab,kw.	1062
33	secukinumab.nm. or (secukinumab or Cosentyx*).ti,ab,kw.	6126
34	tofacitinib.nm. or (tofacitinib or Xeljanz*).ti,ab,kw.	8553
35	upadacitinib.nm. or (upadacitinib or Rinvoq*).ti,ab,kw.	1855
36	Ustekinumab/ or (ustekinumab or Stelara*).ti,ab,kw.	15821
37	or/22-36	156145
38	3 and (21 or 37)	20345
39	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.	683327
40	(random* or placebo).ti,ab.	3581654
41	trial.ti.	687359
42	Clinical Trials as Topic/	297836



ID	Search	Hits
43	or/39-42	4152006
44	38 and 43	4307
45	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti.	3225680
46	exp Animals/ not Humans/	16797188
47	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt.	6580650
48	case report.ti.	683528
49	review.pt.	6243905
50	or/45-49	28745934
51	44 not 50	2700
52	51 use medall	669
53	psoriatic arthritis/	38653
54	(psoria* adj4 (arthr* or polyarthr* or poly-arthr* or oligoarthr* or oligoarthr*)).ti,ab,kf.	42532
55	53 or 54	50993
56	biological product/	93822
57	((biologic* adj (agent or drug or therapy)) or biologics).ti,ab.	69156
58	((biologic adj3 (DMARD or disease-modifying antirheumatic drug*)) or bDMARD*).ti,ab.	7763
59	((targeted adj3 (DMARD or disease-modifying antirheumatic drug*)) or tsDMARD*).ti,ab.	1312
60	Janus kinase inhibitor/	8039
61	(janus adj2 kinase adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	4150
62	(JAKi or (JAK adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*))).ti,ab.	9250
63	tumor necrosis factor inhibitor/	23006
64	((TNF? or tumo?r necrosis factor) adj2 (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	34336



ID	Search	Hits
65	cytokine receptor antagonist/ or interleukin 17/ or interleukin 23/ or interleukin 23p19/	95214
66	((interleukin or IL) adj ("17" or "23") adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	1884
67	(IL17i or IL23i or ((IL17 or IL23) adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*))).ti,ab.	147
68	phosphodiesterase IV inhibitor/	3456
69	(phosphodiesterase adj ("4" or iv) adj2 (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	3357
70	((PDE4 or PDE-4) adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	4160
71	monoclonal antibody/	428726
72	monoclonal antibod*.ti,ab.	461675
73	or/56-72	912704
74	abatacept/ or (abatacept or Orencia*).ti,ab,kw.	16989
75	adalimumab/ or (adalimumab or Humira* or Imraldi* or Hyrimoz* or Amgevita*).ti,ab,kw.	56516
76	apremilast/ or (apremilast or Otezla*).ti,ab,kw.	4771
77	bimekizumab/ or (bimekizumab or Bimzelx*).ti,ab,kw.	534
78	certolizumab pegol/ or (certolizumab or Cimzia*).ti,ab,kw.	11238
79	etanercept/ or (etanercept or Enbrel* or Erelzi* or Benepali* or Nepexto*).ti,ab,kw.	48132
80	golimumab/ or (golimumab or Simponi*).ti,ab,kw.	11495
81	guselkumab/ or (guselkumab or Tremfya*).ti,ab,kw.	2744
82	Infliximab/ or (infliximab or Inflectra* or Remsima* or Remicade*).ti,ab,kw.	81008
83	ixekizumab/ or (ixekizumab or Taltz*).ti,ab,kw.	4543
84	risankizumab/ or (risankizumab or Skyrizi*).ti,ab,kw.	1767
85	secukinumab/ or (secukinumab or Cosentyx*).ti,ab,kw.	9002



ID	Search	Hits
86	tofacitinib/ or (tofacitinib or Xeljanz*).ti,ab,kw.	12127
87	upadacitinib/ or (upadacitinib or Rinvoq*).ti,ab,kw.	2574
88	ustekinumab/ or (ustekinumab or Stelara*).ti,ab,kw.	15821
89	or/74-88	158831
90	55 and (73 or 89)	22792
91	crossover procedure/	75135
92	double blind procedure/	210198
93	randomized controlled trial/	1376830
94	single blind procedure/	51718
95	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	4852849
96	or/91-95	5055613
97	90 and 96	4403
98	(mouse or mice or rat or rats or animal or animals or experimental model).ti.	3307637
99	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	12363156
100	(books or chapter or conference review or conference abstract or editorial or note or letter).pt,st.	9717816
101	practice guideline/ or case report/ or case report.ti.	3793929
102	review.pt.	6243905
103	or/98-102	30332105
104	97 not 103	1647
105	104 use oemezd	978
106	52 or 105	1647
107	limit 106 to yr="2016-current"	1134



ID	Search	Hits
108	limit 107 to (english or danish or norwegian or swedish)	1120
109	remove duplicates from 108	694



CENTRAL, Cochrane Library, Wiley platform

Dato for søgning: 17.5.2023

Tabel 9-4. Primærlitteratur CENTRAL, Cochrane Library, Wiley platform

ID	Search	Hits
#1	(psoriatic NEXT arthritis):kw	1956
#2	(psoria* NEAR/3 (arthr* or polyarthr* or poly-arthr* or oligoarthr* or oligo-arthr*)):ti,ab	2817
#3	#1 or #2	2900
#4	(biological NEXT product*):kw	875
#5	((biologic* NEXT (agent or drug or therapy)) or biologics):ti,ab	2738
#6	((biologic NEAR/2 (DMARD or disease NEXT modifying NEXT antirheumatic NEXT drug*)) or bDMARD*):ti,ab	912
#7	((targeted NEAR/2 (DMARD or disease NEXT modifying NEXT antirheumatic NEXT drug*)) or tsDMARD*):ti,ab	45
#8	(janus NEXT kinase NEXT inhibitor*):kw	246
#9	(janus NEAR/1 kinase NEXT (antagonist* or blocker* or inhibitor*)):ti,ab	631
#10	(JAKi or (JAK NEXT (antagonist* or blocker* or inhibitor*)):ti,ab	1011
#11	(tumor NEXT necrosis NEXT factor NEXT inhibitor*):kw	420
#12	((TNF? or tumo?r NEXT necrosis NEXT factor) NEAR/1 (antagonist* or blocker* or inhibitor*)):ti,ab	2042
#13	MeSH descriptor: [Interleukin-17] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - AI]	66
#14	MeSH descriptor: [Interleukin-23] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - AI]	55
#15	("cytokine receptor antagonist" or "interleukin 17" or "interleukin 23" or "interleukin 23p19"):kw AND embase:an	540
#16	((interleukin or IL) NEXT ("17" or "23") NEXT (antagonist* or blocker* or inhibitor*)):ti,ab	132
#17	(IL17i or IL23i or ((IL17 or IL23) NEXT (antagonist* or blocker* or inhibitor*)):ti,ab	10
#18	("Phosphodiesterase 4 Inhibitors" or "phosphodiesterase IV inhibitor"):kw	224



ID	Search	Hits
#19	(phosphodiesterase NEXT ("4" or iv) NEAR/1 (antagonist* or blocker* or inhibitor*)):ti,ab	397
#20	((PDE4 or PDE-4) NEXT (antagonist* or blocker* or inhibitor*)):ti,ab	213
#21	(monoclonal NEXT (antibody or antibodies)):ti,ab,kw	11740
#22	(abatacept or Orencia*):ti,ab,kw	967
#23	(adalimumab or Humira* or Imraldi* or Hyrimoz* or Amgevita*):ti,ab,kw	3817
#24	(apremilast or Otezla*):ti,ab,kw	551
#25	(bimekizumab or Bimzelx*):ti,ab,kw	173
#26	(certolizumab or Cimzia*):ti,ab,kw	762
#27	(etanercept or Enbrel* or Erelzi* or Benepali* or Nepexto*):ti,ab,kw	2413
#28	(golimumab or Simponi*):ti,ab,kw:	784
#29	(guselkumab or Tremfya*):ti,ab,kw	524
#30	(infliximab or Inflectra* or Remsima* or Remicade*):ti,ab,kw	2631
#31	(ixekizumab or Taltz*):ti,ab,kw	622
#32	(risankizumab or Skyrizi*):ti,ab,kw	241
#33	(secukinumab or Cosentyx*):ti,ab,kw	1076
#34	(tofacitinib or Xeljanz*):ti,ab,kw	1073
#35	(upadacitinib or Rinvoq*):ti,ab,kw	621
#36	(ustekinumab or Stelara*):ti,ab,kw	1116
#37	{or #4-#36}	28170
#38	#3 AND #37	2276
#39	clinicaltrials gov:so	246655
#40	NCT*:au	243905
#41	trialssearch:so	211984
#42	review:ti,pt	4794



ID	Search	Hits
#43	("conference abstract" or "conference proceeding"):pt	219918
#44	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	49302
#45	annual meeting:ab	13880
#46	{or #39-#45}	730382
#47	#38 not #46	583
#48	#47 with Publication Year from 2016 to 2023, in Trials	384



Embase <1974 to 2023 May 15>

Dato for søgning: 16.5.2023

Tabel 9-5. Primærlitteratur (konferenceabstracts)

ID	Search	Hits
1	psoriatic arthritis/	30641
2	(psoria* adj4 (arthr* or polyarthr* or poly-arthr* or oligoarthr* or oligoarthr*)).ti,ab,kf.	28585
3	1 or 2	35954
4	biological product/	59373
5	((biologic* adj (agent or drug or therapy)) or biologics).ti,ab.	47701
6	((biologic adj3 (DMARD or disease-modifying antirheumatic drug*)) or bDMARD*).ti,ab.	5929
7	((targeted adj3 (DMARD or disease-modifying antirheumatic drug*)) or tsDMARD*).ti,ab.	952
8	Janus kinase inhibitor/	6575
9	(janus adj2 kinase adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	2714
10	(JAKi or (JAK adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*))).ti,ab.	6294
11	tumor necrosis factor inhibitor/	20585
12	((TNF? or tumo?r necrosis factor) adj2 (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	22522
13	cytokine receptor antagonist/ or interleukin 17/ or interleukin 23/ or interleukin 23p19/	79104
14	((interleukin or IL) adj ("17" or "23") adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	1225
15	(IL17i or IL23i or ((IL17 or IL23) adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*))).ti,ab.	112
16	phosphodiesterase IV inhibitor/	3456
17	(phosphodiesterase adj ("4" or iv) adj2 (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	2084
18	((PDE4 or PDE-4) adj (antagonist* or blocker* or inhibitor*)).ti,ab.	2533



ID	Search	Hits
19	monoclonal antibody/	228598
20	monoclonal antibod*.ti,ab.	259045
21	or/4-20	541486
22	abatacept/ or (abatacept or Orencia*).ti,ab,kw.	12601
23	adalimumab/ or (adalimumab or Humira* or Imraldi* or Hyrimoz* or Amgevita*).ti,ab,kw.	45692
24	apremilast/ or (apremilast or Otezla*).ti,ab,kw.	3759
25	bimekizumab/ or (bimekizumab or Bimzelx*).ti,ab,kw.	419
26	certolizumab pegol/ or (certolizumab or Cimzia*).ti,ab,kw.	9692
27	etanercept/ or (etanercept or Enbrel* or Erelzi* or Benepali* or Nepexto*).ti,ab,kw.	38413
28	golimumab/ or (golimumab or Simponi*).ti,ab,kw.	10053
29	guselkumab/ or (guselkumab or Tremfya*).ti,ab,kw.	2210
30	Infliximab/ or (infliximab or Inflectra* or Remsima* or Remicade*).ti,ab,kw.	63498
31	ixekizumab/ or (ixekizumab or Taltz*).ti,ab,kw.	3628
32	risankizumab/ or (risankizumab or Skyrizi*).ti,ab,kw.	1407
33	secukinumab/ or (secukinumab or Cosentyx*).ti,ab,kw.	7187
34	tofacitinib/ or (tofacitinib or Xeljanz*).ti,ab,kw.	9558
35	upadacitinib/ or (upadacitinib or Rinvoq*).ti,ab,kw.	2070
36	ustekinumab/ or (ustekinumab or Stelara*).ti,ab,kw.	12720
37	or/22-36	119478
38	3 and (21 or 37)	17648
39	crossover procedure/	75135
40	double blind procedure/	210198
41	randomized controlled trial/	783915



ID	Search	Hits
42	single blind procedure/	51718
43	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	2798536
44	or/39-43	2908730
45	38 and 44	3457
46	(mouse or mice or rat or rats or animal or animals or experimental model).ti.	1741687
47	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	7241247
48	practice guideline/ or case report/ or case report.ti.	3458518
49	or/46-48	10860493
50	45 not 49	3262
51	limit 50 to conference abstract	1885
52	limit 51 to yr="2021-current"	408
53	limit 52 to (english or danish or norwegian or swedish)	408



Dato for søgning: 17.5.2023

Tabel 9-6. Primærlitteratur CENTRAL, Cochrane Library, Wiley platform

ID	Search	Hits
#1	(psoriatic NEXT arthritis):kw	1956
#2	(psoria* NEAR/3 (arthr* or polyarthr* or poly-arthr* or oligoarthr* or oligo-arthr*)):ti,ab	2817
#3	#1 or #2	2900
#4	(biological NEXT product*):kw	875
#5	((biologic* NEXT (agent or drug or therapy)) or biologics):ti,ab	2738
#6	((biologic NEAR/2 (DMARD or disease NEXT modifying NEXT antirheumatic NEXT drug*)) or bDMARD*):ti,ab	912
#7	((targeted NEAR/2 (DMARD or disease NEXT modifying NEXT antirheumatic NEXT drug*)) or tsDMARD*):ti,ab	45
#8	(janus NEXT kinase NEXT inhibitor*):kw	246
#9	(janus NEAR/1 kinase NEXT (antagonist* or blocker* or inhibitor*)):ti,ab	631
#10	(JAKi or (JAK NEXT (antagonist* or blocker* or inhibitor*))) :ti,ab	1011
#11	(tumor NEXT necrosis NEXT factor NEXT inhibitor*):kw	420
#12	((TNF? or tumo?r NEXT necrosis NEXT factor) NEAR/1 (antagonist* or blocker* or inhibitor*)):ti,ab	2042
#13	MeSH descriptor: [Interleukin-17] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - AI]	66
#14	MeSH descriptor: [Interleukin-23] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - AI]	55
#15	("cytokine receptor antagonist" or "interleukin 17" or "interleukin 23" or "interleukin 23p19"):kw AND embase:an	540
#16	((interleukin or IL) NEXT ("17" or "23") NEXT (antagonist* or blocker* or inhibitor*)):ti,ab	132
#17	(IL17i or IL23i or ((IL17 or IL23) NEXT (antagonist* or blocker* or inhibitor*))) :ti,ab	10
#18	("Phosphodiesterase 4 Inhibitors" or "phosphodiesterase IV inhibitor"):kw	224



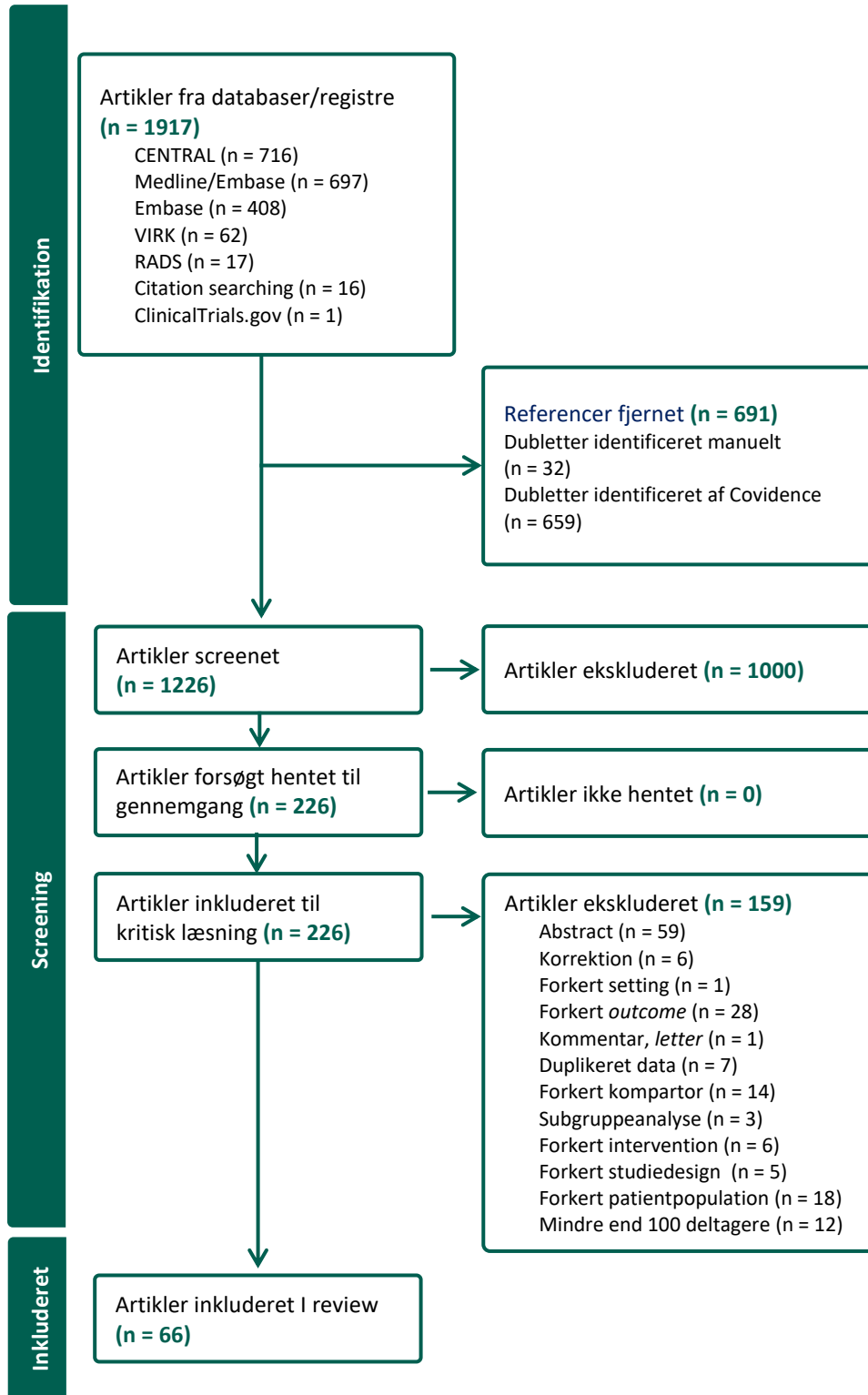
ID	Search	Hits
#19	(phosphodiesterase NEXT ("4" or iv) NEAR/1 (antagonist* or blocker* or inhibitor*)):ti,ab	397
#20	((PDE4 or PDE-4) NEXT (antagonist* or blocker* or inhibitor*)):ti,ab	213
#21	(monoclonal NEXT (antibody or antibodies)):ti,ab,kw	11740
#22	(abatacept or Orencia*):ti,ab,kw	967
#23	(adalimumab or Humira* or Imraldi* or Hyrimoz* or Amgevita*):ti,ab,kw	3817
#24	(apremilast or Otezla*):ti,ab,kw	551
#25	(bimekizumab or Bimzelx*):ti,ab,kw	173
#26	(certolizumab or Cimzia*):ti,ab,kw	762
#27	(etanercept or Enbrel* or Erelzi* or Benepali* or Nepexto*):ti,ab,kw	2413
#28	(golimumab or Simponi*):ti,ab,kw:	784
#29	(guselkumab or Tremfya*):ti,ab,kw	524
#30	(infliximab or Inflectra* or Remsima* or Remicade*):ti,ab,kw	2631
#31	(ixekizumab or Taltz*):ti,ab,kw	622
#32	(risankizumab or Skyrizi*):ti,ab,kw	241
#33	(secukinumab or Cosentyx*):ti,ab,kw	1076
#34	(tofacitinib or Xeljanz*):ti,ab,kw	1073
#35	(upadacitinib or Rinvoq*):ti,ab,kw	621
#36	(ustekinumab or Stelara*):ti,ab,kw	1116
#37	{or #4-#36}	28170
#38	#3 AND #37	2276
#39	clinicaltrials gov:so	246655
#40	NCT*:au	243905
#41	trialssearch:so	211984
#42	review:ti,pt	4794



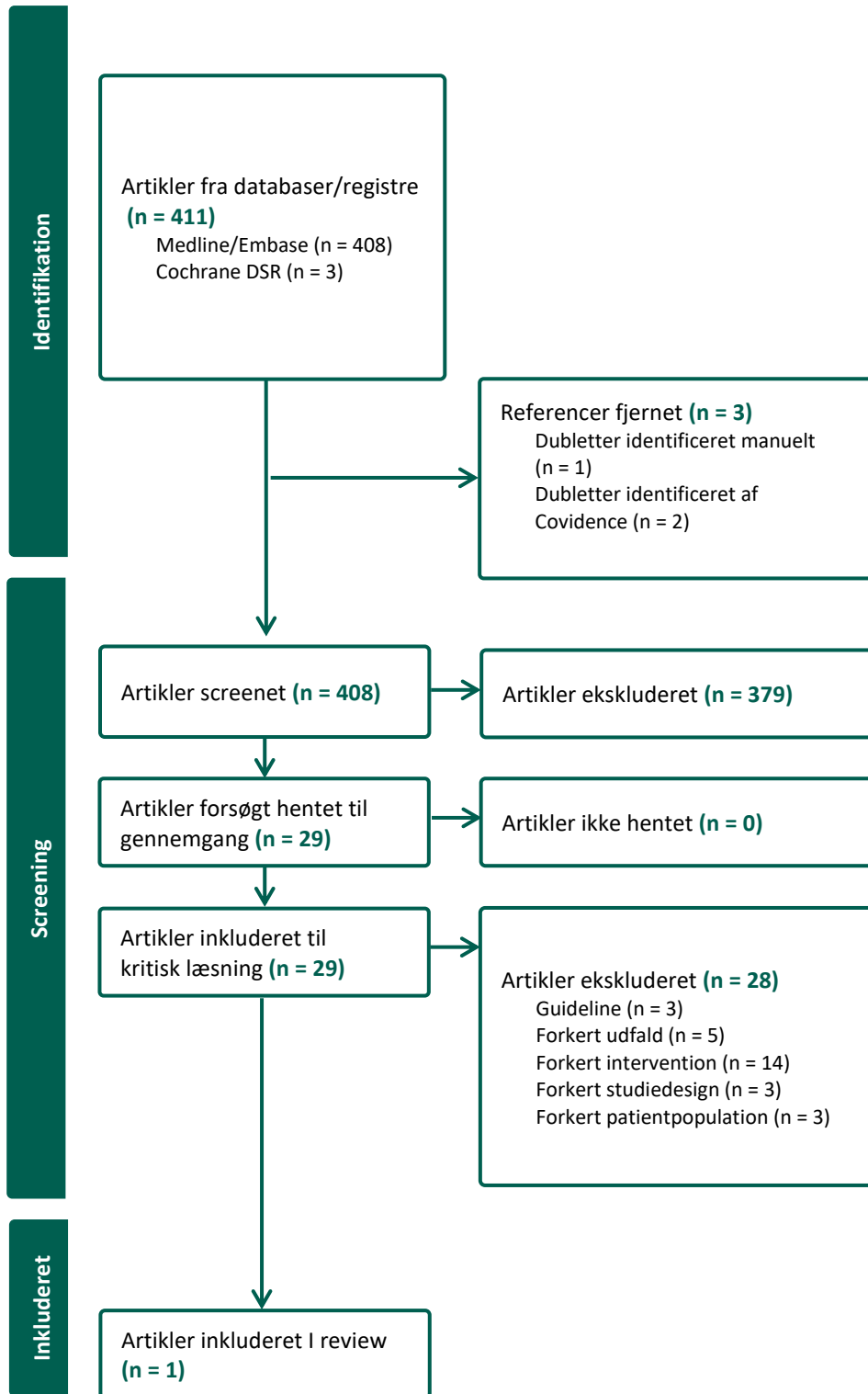
ID	Search	Hits
#43	#39 or #40 or #41 or #42	463557
#44	#38 not #43	1961
#45	("conference abstract" or "conference proceeding"):pt	219918
#46	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	49302
#47	annual meeting:ab	13880
#48	{or #45-#47}	267655
#49	#44 and #48	1378
#50	#49 with Publication Year from 2021 to 2023, in Trials	332



Bilag 2: Prismadiagrammer



Figur 9-1. Primær litteratur



Figur 9-2. Systematiske litteraturgennemgange



Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier

Tabel 9-7. Studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier

Studie	Intervention	Antal	Alder	Køn	Varighed af PsA – år	Andel af bDMARD-erfarne	Andel af csDMARD-erfarne	Andel moderat til svær PSO	Andel samtidig behandling				DAS28 -CRP	DAPSA	SvdH	PASI	Opfølgningstid for ACR50 data
									csDMARD %	MTX %	GC %	NSAID S %					
Komparator	n	Gns. (SD)	% kvinder	Gns. (SD)	%	%	%					Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Uger	
SPIRIT H2H NCT03151551, Mease 2020	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	283	47,5 (12,0)	43	6,6 (7,4)	0	100	17	68	59	0	NA	NA	42,7 (20,6)	NA	7,9 (8,7)	24
	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	283	48,3 (12,3)	47	5,9 (6,4)	0	100	18	70	60	0	NA	NA	45,8 (23,5)	NA	7,7 (7,3)	
SPIRIT P1 NCT01695239, Mease 2017	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	107	49,1 (10,1)	55	6,2 (6,4)	0	84	NA	64	53	NA	NA	5,0 (1,0)	NA	NA	6,9 (6,6)	24
	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	103	49,8 (12,6)	52	7,2 (8,0)	0	84	NA	61	52	NA	NA	5,0 (1,1)	NA	NA	6,0 (7,0)	
	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	101	48,6 (12,4)	49	6,9 (7,5)	0	86	NA	66	56	NA	NA	4,9 (1,0)	NA	NA	5,5 (6,5)	
	Placebo	106	50,6 (12,3)	52	6,3 (6,9)	0	88	NA	65	56	NA	NA	4,9 (1,0)	NA	NA	6,2 (7,5)	



Studie	Intervention	Antal	Alder	Køn	Varighed af PsA – år	Andel bDMARD-erfarne	Andel csDMARD-erfarne	Andel moderat til svær PSO	Andel samtidig behandling				DAS28 -CRP	DAPSA	SvdH	PASI	Opfølgningstid for ACR50 data
									csDMARD %	MTX %	GC %	NSAID S %					
Komparator	n	Gns. (SD)	% kvinder	Gns. (SD)	%	%	%	%	%	%	%	%	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Uger
SPIRIT P2 NCT02349295, Nash 2017	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	122	52,6 (13,6)	48	11,0 (9,6)	100	100	NA	49	39	NA	NA	5,1 (1,1)	NA	NA	6,4 (7,9)	24
	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	123	51,7 (11,9)	59	9,9 (7,4)	100	100	NA	59	50	NA	NA	5,1 (1,1)	NA	NA	6,2 (8,7)	
	Placebo	118	51,5 (10,4)	53	9,2 (7,3)	100	100	NA	44	34	NA	NA	5,0 (1,1)	NA	NA	5,2 (6,3)	
GO-REVEAL NCT00265096, Kavanaugh 2009	Golimumab 50 mg hver 4. uge	146	45,7 (10,7)	39	7,2 (6,8)	0	NA	NA	NA	49	18	75	4,4 (1,1)	NA	NA	9,8 (8,6)	24
	Golimumab 100 mg	146	48,2 (10,9)	41	7,7 (7,8)	0	NA	NA	NA	47	13	75	4,3 (1,0)	NA	NA	11,1 (9,5)	
	Placebo	113	47,0 (10,6)	39	7,6 (7,9)	0	NA	NA	NA	48	17	78	4,3 (1,0)	NA	NA	8,4 (7,4)	



Studie	Intervention	Antal	Alder	Køn	Varighed af PsA – år	Andel bDMARD-erfarne	Andel csDMARD-erfarne	Andel moderat til svær PSO	Andel samtidig behandling				DAS28 -CRP	DAPSA	SvdH	PASI	Opfølgningstid for ACR50 data
									csDMARD %	MTX %	GC %	NSAIDS %					
Komparator	n	Gns. (SD)	% kvinder	Gns. (SD)	%	%	%	%	csDMARD %	MTX %	GC %	NSAIDS %	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Uger
OPAL BROADEN NCT01877668, Mease 2017	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	107	49,4 (12,6)	53	7,3 (8,2)	3	85	NA	NA	85	27	NA	4,6 (0,9)	NA	17,1 (28,6)	5,6 (0,4-46,0)*	12
	Tofacitinib 10 mg	104	46,9 (12,4)	60	5,4 (5,8)	4	88	NA	NA	88	11	NA	4,5 (1,0)	NA	10,4 (18,4)	7,8 (0,3-24,3)*	
	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	106	47,4 (11,3)	47	5,3 (5,3)	1	75	NA	NA	75	22	NA	4,4 (1,0)	NA	14,4 (39,2)	7,0 (2,0-47,1)*	
	Placebo	105	47,7 (12,3)	53	6,4 (6,4)	3	88	NA	NA	88	17	NA	4,5 (1,0)	NA	17,6 (43,4)	6,6 (0,8-41,4)*	
OPAL BEYOND NCT01882439 Gladman 2017	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	131	49,5 (12,3)	49	9,6 (7,6)	100	75	NA	NA	75	28	NA	4,5 (1,0)	NA	NA	7,6 (0,6-32,2)*	12
	Tofacitinib 10 mg	132	51,3 (10,9)	56	9,1 (6,8)	100	69	NA	NA	69	19	NA	4,7 (1,2)	NA	NA	8,8 (0,8-41,6)*	
	Placebo	131	49,0 (12,6)	61	9,4 (8,1)	100	77	NA	NA	77	24	NA	4,4 (1,0)	NA	NA	7,1 (1,6-66,0)*	



Studie	Intervention	Antal	Alder	Køn	Varighed af PsA – år	Andel bDMARD-erfarne	Andel csDMARD-erfarne	Andel moderat til svær PSO	Andel samtidig behandling				DAS28 -CRP	DAPSA	SvdH	PASI	Opfølgningstid for ACR50 data
									csDMARD %	MTX %	GC %	NSAIDS %					
Komparator	n	Gns. (SD)	% kvinder	Gns. (SD)	%	%	%	%	%	%	%	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Uger	
BE-OPTIMAL NCT03895203, McInnes 2022	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	431	48,5 (12,6)	53	6,0 (7,3)	0	70	NA	70	58	NA	NA	NA	NA	NA	8,2 (6,8)	16
	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	140	49,0 (12,8)	49	6,1 (6,8)	0	71	NA	71	59	NA	NA	NA	NA	NA	8,5 (7,6)	
	Placebo	281	48,7 (11,7)	55	5,6 (6,5)	0	68	NA	68	58	NA	NA	NA	NA	NA	7,9 (5,6)	
BE-COMPLETE NCT03896581, Merola 2023	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	267	50,1 (12,4)	51	9,6 (9,9)	100	52	NA	52	45	NA	NA	NA	NA	NA	10,1 (9,1)	16
	Placebo	133	51,3 (12,9)	55	9,2 (8,1)	100	47	NA	47	38	NA	NA	NA	NA	NA	8,5 (6,6)	
ADEPT NCT00195689, Mease 2005	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	151	48,6 (12,5)	44	9,8 (8,3)	0	51	NA	NA	51	NA	NA	NA	NA	22,7 (46,0)	7,4 (6,0)	24
	Placebo	162	49,2 (11,1)	45	9,2 (8,7)	0	50	NA	NA	50	NA	NA	NA	NA	19,1 (35,5)	8,3 (7,2)	



Studie	Intervention	Antal	Alder	Køn	Varighed af PsA – år	Andel bDMARD-erfarne	Andel csDMARD-erfarne	Andel moderat til svær PSO	Andel samtidig behandling				DAS28 -CRP	DAPSA	SvdH	PASI	Opfølgningstid for ACR50 data
									csDMARD %	MTX %	GC %	NSAIDS %					
Komparator	n	Gns. (SD)	% kvinder	Gns. (SD)	%	%	%					Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Uger	
GENOVESE Genovese 2007	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	51	50,4 (11,0)	43	7,5 (7,0)	NA	NA	NA	NA	80	20	90	NA	NA	NA	NA	12
	Placebo	49	47,7 (11,3)	49	7,2 (7,0)	NA	NA	NA	NA	80	31	98	NA	NA	NA	NA	
ACTIVE NCT01925768, Nash 2018	Apremilast 30 mg 2 x dgl	110	50,7 (12,2)	53	4,0 (4,5)	0	67	NA	0	NA	NA	NA	1,44 (1,6)	NA	NA	NA	16
	Placebo	109	48,0 (13,8)	60	3,6 (5,5)	0	72	NA	0	NA	NA	NA	1,25 (1,6)	NA	NA	NA	
PALACE 4 NCT01307423, Wells 2018	Apremilast 20 mg	175	49,2 (12,0)	54	3,2 (4,7)	0	0	NA	0	NA	NA	70	4,7 (1,1)	NA	NA	8,3 (7,95)	16
	Apremilast 30 mg 2 x dgl	176	48,4 (12,5)	55	3,6 (5,0)	0	0	NA	0	NA	NA	76	4,5 (1,0)	NA	NA	6,6 (5,11)	
	Placebo	176	50,5 (11,6)	49	3,4 (5,1)	0	0	NA	0	NA	NA	73	4,6 (1,1)	NA	NA	6,6 (6,14)	



Studie	Intervention	Antal	Alder	Køn	Varighed af PsA – år	Andel bDMARD-erfarne	Andel csDMARD-erfarne	Andel moderat til svær PSO	Andel samtidig behandling				DAS28 -CRP	DAPSA	SvdH	PASI	Opfølgningstid for ACR50 data
									csDMARD %	MTX %	GC %	NSAID S %					
Komparator	n	Gns. (SD)	% kvinder	Gns. (SD)	%	%	%					Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Uger	
RAPID-PSA NCT01087788, Mease 2014	Certolizumab 200 mg hver 2. uge	138	48,2 (12,3)	54	9,6 (8,5)	23	64	NA	NA	64	NA	NA	NA	NA	18,0 (30,6)	7,0 (0,6- 72,0)*	
	Certolizumab 400 mg hver 4. uge	135	47,1 (10,8)	54	8,1 (8,3)	17	65	NA	NA	65	NA	NA	NA	NA	22,8 (46,5)	8,1 (0,6- 51,8)*	12
	Placebo	136	47,3 (11,1)	58	7,9 (7,7)	19	62	NA	NA	62	NA	NA	NA	NA	24,4 (49,7)	7,1 (0,3- 55,2)*	
DISCOVER 1 NCT03162796, Deodhar 2020	Guselkumab 100 mg hver 4. uge	128	47,4 (11,6)	48	6,6 (6,3)	30	56	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9,5 (10,1)	
	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	127	48,9 (11,5)	46	6,4 (5,9)	32	54	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8,4 (9,8)	24
	Placebo	126	49,0 (11,1)	52	7,2 (7,6)	31	56	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7,7 (8,8)	



Studie	Intervention	Antal	Alder	Køn	Varighed af PsA – år	Andel bDMARD-erfarne	Andel csDMARD-erfarne	Andel moderat til svær PSO	Andel samtidig behandling				DAS28 -CRP	DAPSA	SvdH	PASI	Opfølgningstid for ACR50 data
									csDMARD %	MTX %	GC %	NSAID S %					
Komparator	n	Gns. (SD)	% kvinder	Gns. (SD)	%	%	%	%	%	%	%	%	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Uger
DISCOVER 2 NCT03158285, Mease 2020	Guselkumab 100 mg hver 4. uge	245	45,9 (11,5)	42	5,5 (5,9)	0	69	NA	69	60	NA	70	NA	NA	27,2 (42,2)	10,8 (11,7)	24
	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	248	44,9 (11,9)	48	5,1 (5,5)	0	69	NA	69	57	NA	67	NA	NA	23,0 (37,8)	9,7 (11,7)	
	Placebo	246	46,3 (11,7)	52	5,8 (5,6)	0	70	NA	70	63	NA	68	NA	NA	23,8 (37,8)	9,3 (9,8)	
COSMOS NCT03796858, Coates 2022	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	189	49 (12)	54	8,3 (7,8)	100	56	NA	NA	56	49	44	NA	45,5 (19,9)	NA	11,7 (11,9)	24
	Placebo	96	49 (12)	46	8,7 (7,2)	100	53	NA	NA	53	29	16	NA	40,6 (15,8)	NA	9,2 (9,4)	
IMPACT 1 Antoni 2005	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	52	45,7 (11,1)	42	11,7 (9,8)	0	63	NA	NA	65	NA	NA	5,5 (1,1)	NA	NA	5,1 (5,9)	16
	Placebo	52	45,2 (9,7)	42	11,0 (6,6)	0	79	NA	NA	46	NA	NA	5,4 (1,0)	NA	NA	4,2 (5,8)	



Studie	Intervention	Antal	Alder	Køn	Varighed af PsA – år	Andel bDMARD-erfarne	Andel csDMARD-erfarne	Andel moderat til svær PSO	Andel samtidig behandling				DAS28 -CRP	DAPSA	SvdH	PASI	Opfølgningstid for ACR50 data
									csDMARD %	MTX %	GC %	NSAID S %					
Komparator	n	Gns. (SD)	% kvinder	Gns. (SD)	%	%	%					Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Uger	
IMPACT 2 Antoni 2005	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	100	47,1 (12,8)	29	8,4 (7,2)	0	47	NA	NA	47	NA	71	NA	NA	NA	11,4 (12,7)	24
	Placebo	100	46,5 (11,3)	49	7,5 (7,8)	0	45	NA	NA	45	NA	73	NA	NA	NA	10,2 (9,0)	
RESPOND NCT00367237, Baranauskaite 2021	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge + MTX 15 mg 1 x ugtl.	56	40,1 (12,3)	52	2,8 (2,6)	0	0	NA	NA	NA	NA		5,16 (1,1)	NA	NA	8,27 (10,2)	16
	Placebo	54	42,3 (10,5)	39	3,7 (2,7)	0	0	NA	NA	NA	NA		5,07 (1,2)	NA	NA	11,62 (12,5)	
CHOICE NCT02798211, Nguyen 2022	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	103	51,9 (12,6)	48	3,0 (4,4)	0	33	NA	NA	33	12	32	4,9 (1,2)	NA	NA	8,3 (8,0)	16
	Secukinumab 150 mg hver 4. uge	103	51,3 (14,6)	46	3,8 (5,6)	0	22	NA	NA	22	11	34	4,7 (1,3)	NA	NA	9,0 (10,0)	
	Placebo	52	53,1 (12,7)	56	3,9 (5,0)	0	35	NA	NA	35	6	35	5,0 (1,1)	NA	NA	5,9 (5,4)	



Studie	Intervention	Antal	Alder	Køn	Varighed af PsA – år	Andel bDMARD-erfarne	Andel csDMARD-erfarne	Andel moderat til svær PSO	Andel samtidig behandling				DAS28 -CRP	DAPSA	SvdH	PASI	Opfølgningstid for ACR50 data
	Komparator	n	Gns. (SD)	% kvinder	Gns. (SD)	%	%	%	csDMARD %	MTX %	GC %	NSAID S %	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Uger
FUTURE 2 NCT01752634, McInnes 2015	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	100	46,9 (12,6)	49	NA	33	44	49	NA	44	18	NA	4,8 (1,0)	NA	NA	11,9 (8,4)	24
	Secukinumab 150 mg hver 4. uge	100	46,5 (11,7)	45	NA	37	44	57	NA	44	23	NA	4,9 (1,1)	NA	NA	16,2 (14,3)	
	Secukinumab 75 mg hver 4. uge	99	48,6 (11,4)	53	NA	34	47	44	NA	47	19	NA	4,7 (1,0)	NA	NA	12,1 (10,2)	
	Placebo	98	49,9 (12,5)	60	NA	35	51	47	NA	51	21	NA	4,7 (1,0)	NA	NA	11,6 (8,3)	
FUTURE 3 NCT01989468, Nash 2018	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	139	49,3 (12,9)	52	8,3 (9,2)	32	50	NA	NA	50	17	NA	4,5 (1,0)	NA	NA	10,1 (8,6)	24
	Secukinumab 150 mg hver 4. uge	138	50,1 (11,7)	56	7,7 (8,5)	32	43	NA	NA	43	17	NA	4,6 (1,1)	NA	NA	8,8 (6,4)	
	Placebo	137	50,1 (12,6)	57	6,6 (6,9)	32	50	NA	NA	50	23	NA	4,7 (1,1)	NA	NA	10,4 (9,0)	



Studie	Intervention	Antal	Alder	Køn	Varighed af PsA – år	Andel bDMARD-erfarne	Andel csDMARD-erfarne	Andel moderat til svær PSO	Andel samtidig behandling				DAS28 -CRP	DAPSA	SvdH	PASI	Opfølgningstid for ACR50 data
									csDMARD %	MTX %	GC %	NSAIDS %					
Komparator	n	Gns. (SD)	% kvinder	Gns. (SD)	%	%	%	%	%	%	%	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Uger	
FUTURE 4 NCT02294227, Kivitz 2019	Secukinumab 150 mg hver 4. uge	114	48,3 (12,2)	59	5,6 (7,3)	24	50	NA	NA	50	17	NA	4,5 (1,0)	NA	NA	NA	16
	Secukinumab 150 mg (no-load) hver 4. uge	113	50,4 (11,8)	55	5,7 (7,7)	24	47	NA	NA	47	23	NA	4,5 (1,1)	NA	NA	NA	
	Placebo	114	48,5 (12,2)	61	6,9 (7,6)	24	53	NA	NA	53	18	NA	4,6 (1,0)	NA	NA	NA	
FUTURE 5 NCT02404350, Mease 2018	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	222	48,9 (12,8)	51	6,7 (8,3)	30	51	NA	NA	51	15	NA	4,5 (1,0)	NA	12,9 (23,7)	NA	16
	Secukinumab 150 mg hver 4. uge	220	48,4 (12,9)	50	6,7 (7,1)	30	49	NA	NA	49	20	NA	4,7 (1,0)	NA	13,6 (25,9)	NA	
	Secukinumab 150 mg (no-load) hver 4. uge	222	48,8 (11,8)	46	6,2 (6,1)	29	54	NA	NA	54	17	NA	4,6 (1,1)	NA	15,3 (37,5)	NA	
	Placebo	332	49,0 (12,1)	52	6,6 (7,6)	30	48	NA	NA	48	16	NA	4,6 (1,1)	NA	15 (38,2)	NA	



Studie	Intervention	Antal	Alder	Køn	Varighed af PsA – år	Andel bDMARD-erfarne	Andel csDMARD-erfarne	Andel moderat til svær PSO	Andel samtidig behandling				DAS28 -CRP	DAPSA	SvdH	PASI	Opfølgningstid for ACR50 data
									csDMARD %	MTX %	GC %	NSAIDS %					
Komparator	n	Gns. (SD)	% kvinder	Gns. (SD)	%	%	%	%	%	%	%	%	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Uger
EXCEED NCT02745080, McInnes 2020	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	426	48,5 (12,38)	51	5,1 (7,60)	0	NA	26	100	NA	NA	NA	4,7 (1,0)	NA	NA	10,6 (9,00)	24
	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	427	49,5 (12,44)	46	5,7 (7,29)	0	NA	24	100	NA	NA	NA	4,7 (0,94)	NA	NA	10,0 (8,15)	
SUMMIT 1 NCT01000908 6, McInnes 2013	Ustekinumab 90 mg hver 12. uge	204	47,0 (38,5- 54,0)*	43	4,9 (1,7- 8,3)*	NA	50	NA	NA	50	14	74	5,2 (4,6- 5,8)*	NA	NA	8,4 (4,8- 14,7)*	24
	Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	205	48,0 (39,0- 55,0)*	48	3,4 (1,2- 9,2)*	NA	48	NA	NA	48	18	76	5,2 (4,6- 5,7)*	NA	NA	7,1 (3,3- 15,3)*	
	Placebo	206	48,0 (39,0- 57,0)*	48	3,6 (1,0- 9,7)*	NA	47	NA	NA	47	16	73	5,2 (4,4- 6,0)*	NA	NA	8,8 (4,4- 14,3)*	



Studie	Intervention	Antal	Alder	Køn	Varighed af PSA – år	Andel bDMARD-erfarne	Andel csDMARD-erfarne	Andel moderat til svær PSO	Andel samtidig behandling				DAS28 -CRP	DAPSA	SvdH	PASI	Opfølgningstid for ACR50 data
									csDMARD %	MTX %	GC %	NSAID S %					
Komparator	n	Gns. (SD)	% kvinder	Gns. (SD)	%	%	%	%	%	%	%	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Uger	
SUMMIT 2 NCT01077362, Ritchlin 2014	Ustekinumab 90 mg hver 12. uge	105	48,0 (41,0- 57,0)*	53	4,5 (1,7- 10,3)*	29	50	NA	NA	50	15	67	5,3 (4,7- 6,0)*	NA	NA	8,8 (4,5- 18,0)*	24
	Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	103	49,0 (40,0- 56,0)*	53	5,3 (2,3- 12,2)*	24	52	NA	NA	52	20	70	5,6 (4,9- 6,3)*	NA	NA	8,6 (4,5- 18,3)*	
	Placebo	104	48,0 (38,5- 56,0)*	51	5,5 (2,3- 12,2)*	31	47	NA	NA	47	13	74	5,2 (4,4- 5,9)*	NA	NA	7,9 (4,5- 16,0)*	
SELECT-PSA 1 NCT03104400, McInnes 2021	Upadacitinib 15 mg dgl.	429	51,6 (12,2)	56	6,2 (7,4)	0	82	NA	82	65	17	NA	NA	NA	NA	9,8 (10,0)	24
	Upadacitinib 30 mg	423	49,9 (12,4)	56	5,9 (6,4)	0	82	NA	82	63	17	NA	NA	NA	NA	9,5 (8,8)	
	Placebo	423	50,4 (12,2)	50	6,2 (7,0)	0	82	NA	82	63	17	NA	NA	NA	NA	11,2 (11,4)	
	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	429	51,4 (12,0)	52	5,9 (7,1)	0	81	NA	81	63	17	NA	NA	NA	NA	9,4 (8,5)	



Studie	Intervention	Antal	Alder	Køn	Varighed af PsA – år	Andel bDMARD-erfarne	Andel csDMARD-erfarne	Andel moderat til svær PSO	Andel samtidig behandling				DAS28 -CRP	DAPSA	SvdH	PASI	Opfølgningstid for ACR50 data
									csDMARD %	MTX %	GC %	NSAID S %					
Komparator	n	Gns. (SD)	% kvinder	Gns. (SD)	%	%	%	%	csDMARD %	MTX %	GC %	NSAID S %	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Uger
SELECT-PSA 2 NCT03104374, Mease 2021	Upadacitinib 15 mg dgl.	211	53,0 (12,0)	54	9,6 (8,4)	100	98	NA	18	35	10	59	NA	NA	NA	10,1 (9,2)	
	Upadacitinib 30 mg	218	53,0 (11,9)	53	9,7 (8,7)	100	98	NA	20	34	6	59	NA	NA	NA	8,9 (9,1)	24
	Placebo	212	54,1 (11,5)	57	11,0 (10,3)	100	100	NA	18	35	11	59	NA	NA	NA	11,7 (11,4)	
ASTREA NCT01860976, Mease 2017	Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	213	51,0 (10,7)	57	8,3 (8,1)	61	73	NA	73	61	26	NA	5,0 (1,1)	NA	NA	7,4 (8,0)	24
	Placebo	211	49,8 (11,3)	53	8,8 (8,3)	62	72	NA	72	60	24	NA	4,9 (1,1)	NA	NA	7,2 (7,8)	
MEASE 2004 Mease 2004	Etanercept 25 mg 2 x ugtl.	101	47,6	43	9,0	NA	NA	NA	NA	42	19	88	NA	NA	NA	NA	24
	Placebo	104	47,3	55	9,2	NA	NA	NA	NA	43	15	83	NA	NA	NA	NA	
SEAM-PSA	Etanercept + MTX	283	48,1 (12,7)	49	3,0 (6,0)	0	43 (15,2)	32	NA	NA	NA	NA	NA	43,8 (1,4)	NA	NA	24



Studie	Intervention	Antal	Alder	Køn	Varighed af PsA – år	Andel bDMARD-erfarne	Andel csDMARD-erfarne	Andel moderat til svær PSO	Andel samtidig behandling				DAS28 -CRP	DAPSA	SvdH	PASI	Opfølgningstid for ACR50 data
									csDMARD %	MTX %	GC %	NSAIDS %					
Komparator	n	Gns. (SD)	% kvinder	Gns. (SD)	%	%	%	%	csDMARD %	MTX %	GC %	NSAIDS %	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Gns. (SD)	Uger
NCT02376790, Mease 2019	Etanercept	284	48,5 (13,5)	47	3,1 (6,0)	0	26 (9,2)	34	NA	NA	NA	NA	NA	43,4 (1,4)	NA	NA	
	MTX	284	48,7 (13,1)	56	3,6 (6,8)	0	38 (13,49)	35	NA	NA	NA	NA	NA	46,5 (1,4)	NA	NA	
KEEPSAKE 1 NCT03675308, Kristensen 2022	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	483	52 (20-85)*	48	7,1 (7,0)	0	100	NA	76	65	21	61	NA	NA	13,0 (29,9)	10,9 (10,1)	24
	Placebo	481	52 (22-79)*	51	7,1 (7,7)	0	100	NA	76	66	18	65	NA	NA	13,5 (29,0)	10,0 (10,4)	
KEEPSAKE 2 NCT03671148, Ostor 2022	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	224	53 (23-84)*	55	8,2 (8,2)	47	67	NA	63	49	13	63	NA	NA	NA	7,7 (6,7)	24
	Placebo	219	52 (24-83)*	55	8,2 (8,3)	46	63	NA	58	45	10	66	NA	NA	NA	8,4 (9,9)	

* angivet som median (range)

' angivet som gns. (SEM)



Bilag 4: Studier, som indgår i effektmål for de kliniske spørgsmål

Tabel 9-8. Studier, som indgår i NMA af effektmål

Spørgsmål	Effektmål	NMA-population	Lægemiddel (studier)
Spørgsmål 1	ACR50	B/tsDMARD-naive +/-PSO	Abatacept (ASTRAEA [68])
			Adalimumab (SPIRIT H2H [69], SPIRIT P1 [38], OPAL (BROADEN) [70], BE-OPTIMAL [71], ADEPT [72], Genovese 2007 [73], EXCEED [40], SELECT PSA 1 [31])
			Apremilast (ACTIVE [33])
			Bimekizumab (BE-OPTIMAL [71])
			Certolizumab (RAPID-PSA [74])
			Etanercept (MEASE 2004 [75])
			Golimumab (GO-REVEAL [76])
			Guselkumab (DISCOVER 1 [77], DISCOVER 2 [78])
			Infliximab (IMPACT 1 [79], IMPACT 2 [30])
			Ixekizumab (SPIRIT H2H [69], SPIRIT P1 [38])
			Risankizumab (KEEPSAKE 1 [80], KEEPSAKE 2 [81])
			Secukinumab (CHOICE [82], FUTURE 2 [83], FUTURE 3 [84], FUTURE 4 [39], FUTURE 5 [85], EXCEED [40])
			Tofacitinib (OPAL-BROADEN [70])
			Upadacitinib (SELECT-PSA 1 [31])
			Ustekinumab (SUMMIT 1 [86])
Spørgsmål 2	DAPSA	B/tsDMARD-naive uden moderat til svær PSO	Adalimumab (SPIRIT H2H [87], BE-OPTIMAL [56])
			Bimekizumab (BE-OPTIMAL [56])
			Ixekizumab (SPIRIT H2H [87])
			Adalimumab (BE-OPTIMAL [56], SPIRIT H2H [69])
			Bimekizumab (BE-OPTIMAL [56])
			Ixekizumab (SPIRIT H2H [69])
			Risankizumab (KEEPSAKE 1 [80])
			Secukinumab (CHOICE [82], FUTURE 2 [88])
			Adalimumab (BE-OPTIMAL [56], SPIRIT H2H [87])
			Bimekizumab (BE-OPTIMAL [56])
			Ixekizumab (SPIRIT H2H [87])



Spørgsmål	Effekt mål	NMA-population	Lægemiddel (studier)
MDA		B/tsDMARD-naive +/-PSO	Adalimumab (OPAL (BROADEN) [70], BE-OPTIMAL [71], SELECT PSA 1 [31], SPIRIT H2H [69]) Bimekizumab (BE-OPTIMAL [71]) Guselkumab (DISCOVER 2 [78]) Ixekizumab (SPIRIT H2H [69]) Risankizumab (KEEPSAKE 1 [80], KEEPSAKE 2 [81]) Secukinumab (CHOICE [82], FUTURE 2 [89]) Tofacitinib (OPAL (BROADEN) [70]) Upadacitinib (SELECT PSA 1 [31])
		B/tsDMARD-naive uden moderat til svær PSO	Adalimumab (BE-OPTIMAL [56], SPIRIT H2H [87]) Bimekizumab (BE-OPTIMAL [56]) Ixekizumab (SPIRIT H2H [87])
SvdH		B/tsDMARD-naive +/-PSO, 12-24-ugers opfølgning	Adalimumab (SPIRIT P1 [38], BE-OPTIMAL [56], ADEPT [37]) Bimekizumab (BE-OPTIMAL [56]) Guselkumab (DISCOVER 2 [36]) Ixekizumab (SPIRIT P1 [38]) Risankizumab (KEEPSAKE 1 [80])
		B/tsDMARD-naive +/-PSO, 48-56-ugers opfølgning	Adalimumab (OPAL (BROADEN) [70], BE-OPTIMAL [56], SELECT PSA 1 [90]) Bimekizumab (BE-OPTIMAL [56]) Tofacitinib (OPAL (BROADEN) [70]) Upadacitinib (SELECT PSA 1 [90])
SAE		<i>Hele populationen</i>	<i>Alle studier indgår på nær EXCEED, FUTURE 4, PALACE 4, RESPOND, SEAM-PSA</i>
SF-36 PCS 12-24 uger		B/tsDMARD-naive +/-PSO	Abatacept (ASTRAEA [68]) Adalimumab (SPIRIT P1 [91], OPAL (BROADEN) [92], BE-OPTIMAL [71], ADEPT [72], Genovese 2007 [73], SELECT PSA 1 [93]) Bimekizumab (BE-OPTIMAL [71]) Golimumab (GO-REVEAL [94]) Guselkumab (DISCOVER 2 [95]) Infliximab (IMPACT 2 [30]) Ixekizumab (SPIRIT P1 [91]) Risankizumab (KEEPSAKE 1 [96], KEEPSAKE 2 [97])



Spørgsmål	Effekt mål	NMA-population	Lægemiddel (studier)
			Secukinumab (FUTURE 2 [98], FUTURE 5 [99]) Tofacitinib (OPAL (BROADEN) [92]) Upadacitinib (SELECT PSA 1 [93]) Ustekinumab (SUMMIT 1 [86])
		B/tsDMARD-naive uden moderat til svær PSO	Adalimumab (SPIRIT H2H [87], BE-OPTIMAL [56]) Bimekizumab (BE-OPTIMAL [56]) Ixekizumab (SPIRIT H2H [87])
SF-36 MCS 12-24 uger		B/tsDMARD-naive +/-PSO	Abatacept (ASTRAEA [68]) Adalimumab (SPIRIT P1 [91], OPAL (BROADEN) [92], BE-OPTIMAL [56], ADEPT [72], Genovese 2007 [73], SELECT PSA 1 [93]) Bimekizumab (BE-OPTIMAL [56]) Guselkumab (DISCOVER 2 [95]) Infliximab (IMPACT 2 [30]) Ixekizumab (SPIRIT P1 [91]) Risankizumab (KEEPSAKE 1 [96], KEEPSAKE 2 [97]) Secukinumab (FUTURE 5 [99]) Tofacitinib (OPAL (BROADEN) [92]) Upadacitinib (SELECT PSA 1 [93]) Ustekinumab (SUMMIT 1 [86])
		B/tsDMARD-naive uden moderat til svær PSO	Adalimumab (SPIRIT H2H [87], BE-OPTIMAL [56]) Bimekizumab (BE-OPTIMAL [56]) Ixekizumab (SPIRIT H2H [87])
SF-36 Vitality 12-24 uger		B/tsDMARD-naive +/-PSO	Adalimumab (SPIRIT P1 [91], OPAL (BROADEN) [92], BE-OPTIMAL [56], ADEPT [37], SELECT PSA 1 [93]) Bimekizumab (BE-OPTIMAL [56]) Ixekizumab (SPIRIT P1 [91]) Risankizumab (KEEPSAKE 1 [96]) Secukinumab (FUTURE 5 [99]) Tofacitinib (OPAL (BROADEN) [92]) Upadacitinib (SELECT PSA 1 [93])
Spørgsmål 2	ACR50	B/tsDMARD-erfarne +/-PSO	Abatacept (ASTRAEA [38]) Bimekizumab (BE COMPLETE [57]) Certolizumab (RAPID-PSA [74]) Guselkumab (DISCOVER 1 [77], COSMOS [100])



Spørgsmål	Effektmål	NMA-population	Lægemiddel (studier)
			Ixekizumab (SPIRIT P2 [101]) Risankizumab (KEEPSAKE 2 [97]) Secukinumab (FUTURE 2 [83], FUTURE 3 [84], FUTURE 4 [39], FUTURE 5 [85]) Tofacitinib (OPAL (BEYOND) [102]) Upadacitinib (SELECT PSA 2 [103])
		B/tsDMARD- erfarne uden moderat til svær PSO	Bimekizumab (BE COMPLETE [56])
DAPSA		B/tsDMARD- erfarne +/-PSO	Bimekizumab (BE COMPLETE [56]) Secukinumab (FUTURE 2 [88]) Guselkumab (COSMOS [100])
		B/tsDMARD- erfarne uden moderat til svær PSO	Bimekizumab (BE COMPLETE [56])
MDA		B/tsDMARD- erfarne +/-PSO	Bimekizumab (BE COMPLETE [57]) Guselkumab (COSMOS [100]) Ixekizumab (SPIRIT P2 [101]) Risankizumab (KEEPSAKE 2 [97]) Secukinumab (FUTURE 2 [89]) Tofacitinib (OPAL (BEYOND) [102]) Upadacitinib (SELECT PSA 2 [103])
		B/tsDMARD- erfarne uden moderat til svær PSO	Bimekizumab (BE-COMplete [56])
SvdH		B/tsDMARD- erfarne +/-PSO, 12-24-ugers opfølgning	<u>Ingen studier</u>
		B/tsDMARD- erfarne +/-PSO, 48-56-ugers opfølgning	Secukinumab (FUTURE 5 [104])
SAE		Hele populationen	Alle studier indgår på nær EXCEED, FUTURE 4, PALACE 4, RESPOND, SEAM-PSA
SF-36 PCS 12-24 uger		B/tsDMARD- erfarne +/-PSO	Abatacept (ASTRAEA [68]) Bimekizumab (BE COMPLETE [57]) Guselkumab (COSMOS [100])



Spørgsmål	Effekt mål	NMA-population	Lægemiddel (studier)
			Ixekizumab (SPIRIT P2 [101]) Secukinumab (FUTURE 2 [98], FUTURE 5 [99]) Tofacitinib (OPAL BEYOND [105]) Upadacitinib (SELECT PSA 2 [106])
		B/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær PSO	Bimekizumab (BE COMPLETE [56])
SF-36 MCS 12-24 uger		B/tsDMARD-erfarne +/-PSO	Abatacept (ASTRAEA [68]) Bimekizumab (BE COMPLETE [56]) Guselkumab (COSMOS [100]) Ixekizumab (SPIRIT P2 [101]) Secukinumab (FUTURE 5 [99]) Tofacitinib (OPAL BEYOND [105]) Upadacitinib (SELECT PSA 2 [106])
		B/tsDMARD-erfarne uden moderat til svær PSO	Bimekizumab (BE COMPLETE [56])
SF-36 Vitality 12-24 uger		B/tsDMARD-erfarne +/-PSO	Bimekizumab (BE COMPLETE [56]) Secukinumab (FUTURE 5 [99]) Tofacitinib (OPAL BEYOND [105]) Upadacitinib (SELECT PSA 2 [106])
		B/tsDMARD-naive +/-PSO	<i>Se spg. 1, ACR50 for b/tsDMARD Naive +/-PSO</i>
ACR50		B/tsDMARD-naive med moderat til svær PSO	Adalimumab (EXCEED [107], SPIRIT H2H [87], BE-OPTIMAL [56]) Bimekizumab (BE-OPTIMAL [56]) Ixekizumab (SPIRIT H2H [87]) Secukinumab (EXCEED [107])
Spørgsmål 3		B/tsDMARD-naive +/-PSO	<i>Se spg. 1, DAPSA for b/tsDMARD Naive +/-PSO</i>
DAPSA		B/tsDMARD-naive med moderat til svær PSO	Adalimumab (SPIRIT H2H [87], BE-OPTIMAL [56]) Bimekizumab (BE-OPTIMAL [56]) Ixekizumab (SPIRIT H2H [87])
		B/tsDMARD-naive +/-PSO	<i>Se spg. 1, MDA for b/tsDMARD Naive +/-PSO</i>
MDA		B/tsDMARD-naive med	Adalimumab (BE-OPTIMAL [56], SPIRIT H2H [87])



Spørgsmål	Effektmål	NMA-population	Lægemiddel (studier)
		moderat til svær PSO	Bimekizumab (BE-OPTIMAL [56]) Ixezumab (SPIRIT H2H [87])
SvdH		B/tsDMARD-naive +/-PSO, 12-24-ugers opfølgning B/tsDMARD-naive +/-PSO, 48-56-ugers opfølgning	<i>Se spg. 1, SvdH for b/tsDMARD Naive +/-PSO</i>
PASI 90		B/tsDMARD-naive med moderat til svær PSO	Adalimumab (SPIRIT H2H [108], BE-OPTIMAL [56], EXCEED [107]) Bimekizumab (BE-OPTIMAL [56], BE COMPLETE [56]) Ixezumab (SPIRIT H2H [108]) Secukinumab (EXCEED [107])
SAE		<i>Hele populationen</i>	<i>Alle studier indgår på nær EXCEED, FUTURE 4, PALACE 4, RESPOND, SEAM-PSA</i>
SF-36 PCS 12-24 uger		B/tsDMARD-naive +/-PSO B/tsDMARD-naive med moderat til svær PSO	<i>Se spg. 1, SF-36 PCS 12-24 uger for b/tsDMARD Naive +/-PSO</i> Adalimumab (SPIRIT H2H [87], BE-OPTIMAL [56]) Bimekizumab (BE-OPTIMAL [56]) Ixezumab (SPIRIT H2H [87])
SF-36 MCS 12-24 uger		B/tsDMARD-naive +/-PSO B/tsDMARD-naive med moderat til svær PSO	<i>Se spg. 1, SF-36 MCS for b/tsDMARD Naive +/-PSO</i> Adalimumab (SPIRIT H2H [87], BE-OPTIMAL [56]) Bimekizumab (BE-OPTIMAL [56]) Ixezumab (SPIRIT H2H [87])
SF-36 Vitality 12-24 uger		B/tsDMARD-naive +/-PSO	<i>Se spg. 1, SF-36 Vitality for b/tsDMARD Naive +/-PSO</i>
Spørgsmål 4		B/tsDMARD-erfarne +/-PSO B/tsDMARD-erfarne med moderat til svær PSO	<i>Se spg. 2, ACR50 for b/tsDMARD Erfarne +/-PSO</i> Bimekizumab (BE COMPLETE [56])
		B/tsDMARD-erfarne +/-PSO B/tsDMARD-erfarne med	<i>Se spg. 2, DAPSA for b/tsDMARD Erfarne +/-PSO</i> Bimekizumab (BE COMPLETE [56])



Spørgsmål	Effekt mål	NMA-population	Lægemiddel (studier)
		moderat til svær PSO	
MDA		B/tsDMARD- erfarne +/-PSO	<i>Se spg. 2, MDA for b/tsDMARD Erfarne +/-PSO</i>
		B/tsDMARD- erfarne med moderat til svær PSO	Bimekizumab (BE COMPLETE [56])
SvdH		B/tsDMARD- erfarne +/-PSO, 12-24 ugers opfølgning	<i>Se spg. 2, SvdH for b/tsDMARD Erfarne +/-PSO</i>
		B/tsDMARD- erfarne +/-PSO, 48-56-ugers opfølgning	
PASI 90		B/tsDMARD- erfarne med moderat til svær PSO	<i>Se spg. 2, PASI 90 for b/tsDMARD Erfarne med moderat til svær PSO</i>
SAE		<i>Hele populationen</i>	<i>Alle studier indgår på nær RESPOND</i>
SF-36 PCS		B/tsDMARD- erfarne +/-PSO	<i>Se spg. 2, SF-36 PCS for b/tsDMARD Erfarne +/- PSO</i>
12-24 uger		B/tsDMARD- erfarne med moderat til svær PSO	Bimekizumab (BE COMPLETE [56])
SF-36 MCS		B/tsDMARD- erfarne +/-PSO	<i>Se spg. 2, SF-36 MCS for b/tsDMARD Erfarne +/- PSO</i>
12-24 uger		B/tsDMARD- erfarne med moderat til svær PSO	Bimekizumab (BE COMPLETE [56])
SF-36 Vitality		B/tsDMARD- erfarne +/-PSO	<i>Se spg. 2, SF-36 Vitality for b/tsDMARD Erfarne +/-PSO</i>
12-24 uger			



Bilag 5: Oversigt over tabeller for fuld NMA for ACR50 (indbyrdes sammenligninger)

(Tabeller for fuld NMA for øvrige effektmål kan indhentes fra Medicinrådet)

Tablet 9-9. Fuld NMA - naive blandet

Intervention	Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	Adali	Bimekizuma 160 mg hver 4. uge	Certolizumab *	Etanercept 50 mg x 1 ugtl.	Golimumab 50 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	Placebo	Risankizuma	Secukizumab	Secukizumab	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	Upadacitinib 15 mg dgl.	Ustekinumab	Ustekinumab	
		b 150 mg hver 12. uge											b 150 mg hver 4. uge	b 300 mg hver 4. uge	b 45 mg hver 12. uge			b 90 mg hver 12. uge		
Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	0,47 (0,22; 1,04)	0,43 (0,12; 1,51)	0,45 (0,19; 1,07)	0,62 (0,23; 1,70)	0,28 (0,09; 0,87) (*)	0,15 (0,04; 0,60) (*)	0,64 (0,27; 1,51)	0,70 (0,29; 1,67)	0,14 (0,04; 0,47) (*)	0,44 (0,19; 1,01)	0,51 (0,21; 1,23)	1,69 (0,80; 3,57)	0,59 (0,26; 1,38)	0,45 (0,20; 1,01)	0,40 (0,18; 0,90) (*)	0,56 (0,22; 1,43)	0,48 (0,21; 1,11)	0,59 (0,22; 1,58)	0,53 (0,20; 1,40)
Adali muma b 40 mg hver 2. uge	2,12 (0,96; 4,64)	Adali muma b 40 mg hver 2. uge	0,90 (0,32; 2,57)	0,95 (0,64; 1,43)	1,32 (0,65; 2,69)	0,59 (0,25; 1,43)	0,31 (0,09; 1,05)	1,35 (0,82; 2,21)	1,48 (0,90; 2,44)	0,29 (0,10; 0,79) (*)	0,93 (0,68; 1,68)	1,07 (0,68; 1,68)	3,57 (2,82; 4,52) (*)	1,26 (0,80; 1,98)	0,94 (0,66; 1,35)	0,85 (0,62; 1,16)	1,19 (0,70; 2,02)	1,01 (0,69; 1,48)	1,25 (0,64; 2,47)	1,12 (0,57; 2,18)
Apremilast 30 mg 2 x dgl.	2,35 (0,66; 8,33)	1,11 (0,39; 3,16)	Apremilast 30 mg 2 x dgl.	1,06 (0,35; 3,20)	1,47 (0,43; 4,97)	0,66 (0,17; 2,48)	0,34 (0,07; 1,66)	1,50 (0,49; 4,54)	1,64 (0,54; 4,99)	0,32 (0,08; 1,32)	1,03 (0,35; 3,04)	1,19 (0,39; 3,68)	3,96 (1,43; 11,00) (*)	1,40 (0,47; 4,16)	1,05 (0,36; 3,06)	0,95 (0,33; 2,74)	1,32 (0,41; 4,21)	1,12 (0,38; 3,35)	1,39 (0,42; 4,63)	1,24 (0,37; 4,11)



Intervention														Risank				Usteki	Usteki	
	Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Apremilast 30 mg 2 x dgl.	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Certolizumab *	Etanercept 50 mg x 1 ugtl.	Golimimumab 50 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	Placebo	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	Secukinumab 150 mg hver 4. uge	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	Upadacitinib 15 mg dgl.	Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	Ustekinumab 90 mg hver 12. uge
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	2,22 (0,94; 5,25)	1,05 (0,70; 1,57)	0,94 (0,31; 2,85)	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	1,38 (0,63; 3,06)	0,62 (0,24; 1,60)	0,32 (0,09; 1,16)	1,41 (0,77; 2,59)	1,55 (0,84; 2,86)	0,30 (0,10; 0,88) (*)	0,97 (0,58; 1,61)	1,12 (0,62; 2,04)	3,74 (2,45; 5,72) (*)	1,32 (0,74; 2,34)	0,99 (0,59; 1,66)	0,89 (0,55; 1,46)	1,24 (0,64; 2,41)	1,06 (0,62; 1,82)	1,31 (0,61; 2,82)	1,17 (0,55; 2,50)
Certolizumab *	1,60 (0,59; 4,38)	0,76 (0,37; 1,54)	0,68 (0,20; 2,31)	0,72 (0,33; 1,60)	Certolizumab *	0,45 (0,15; 1,32)	0,23 (0,06; 0,93) (*)	1,02 (0,46; 2,27)	1,12 (0,50; 2,50)	0,22 (0,07; 0,72) (*)	0,70 (0,33; 1,51)	0,81 (0,36; 1,85)	2,70 (1,38; 5,29) (*)	0,95 (0,44; 2,07)	0,71 (0,34; 1,51)	0,65 (0,31; 1,35)	0,90 (0,38; 2,15)	0,77 (0,35; 1,67)	0,95 (0,38; 2,39)	0,85 (0,34; 2,12)
Etanercept 50 mg x 1 ugtl.	3,57 (1,15; 11,08) (*)	1,69 (0,70; 4,07)	1,52 (0,40; 5,73)	1,61 (0,62; 4,16)	2,23 (0,76; 6,57)	Etanercept 50 mg x 1 ugtl,	0,52 (0,12; 2,27)	2,28 (0,88; 5,90)	2,50 (0,96; 6,50)	0,48 (0,13; 1,78)	1,56 (0,62; 3,94)	1,81 (0,68; 4,80)	6,03 (2,58; 14,08) (*)	2,12 (0,84; 5,40)	1,59 (0,64; 3,96)	1,44 (0,59; 3,54)	2,00 (0,73; 5,52)	1,71 (0,67; 4,35)	2,12 (0,73; 6,11)	1,89 (0,66; 5,42)
Golimimumab 50 mg hver 4. uge	6,88 (1,66; 28,48) (*)	3,25 (0,95; 11,12)	2,93 (0,60; 14,23)	3,10 (0,86; 11,16)	4,29 (1,08; 17,07) (*)	1,92 (0,44; 8,41)	Golimimumab 50 mg hver 4. uge	4,38 (1,21; 15,80) (*)	4,81 (1,33; 17,39) (*)	0,93 (0,19; 4,44)	3,01 (0,85; 10,63)	3,49 (0,95; 12,78)	11,61 (3,47; 38,82) (*)	4,09 (1,15; 14,53) (*)	3,06 (0,88; 10,72)	2,77 (0,80; 9,62)	3,86 (1,02; 14,57) (*)	3,29 (0,93; 11,71)	4,08 (1,04; 15,95) (*)	3,63 (0,93; 14,16)
Guselkumab 100 mg	1,57 (0,66; 3,73)	0,74 (0,45; 1,22)	0,67 (0,22; 2,03)	0,71 (0,39; 1,30)	0,98 (0,44; 2,18)	0,44 (0,17; 1,14)	0,23 (0,06; 0,82) (*)	Guselkumab 100 mg	1,10 (0,77; 1,58)	0,21 (0,07; 0,63) (*)	0,69 (0,39; 1,22)	0,80 (0,42; 1,52)	2,65 (1,72; 4,09) (*)	0,93 (0,52; 1,67)	0,70 (0,40; 1,21)	0,63 (0,37; 1,07)	0,88 (0,44; 1,78)	0,75 (0,42; 1,35)	0,93 (0,43; 2,01)	0,83 (0,39; 1,78)



Intervention													Risank				Usteki	Usteki		
	Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	Adali muma b 40 mg hver 2. uge	Apremilast 30 mg 2 x dgl.	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Certolizumab *	Etanercept 50 mg x 1 ugtl.	Golimumab 50 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	Ixekizumab 80 mg 2. uge	Ixekizumab 80 mg 4. uge	Placebo	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	Secukinumab 150 mg hver 4. uge	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	Upadacitinib 15 mg dgl.	Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	Ustekinumab 90 mg hver 12. uge
hver 4. uge								hver 4, uge												
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	1,43 (0,60; 3,40)	0,68 (0,41; 1,11)	0,61 (0,20; 1,85)	0,64 (0,35; 1,19)	0,89 (0,40; 1,99)	0,40 (0,15; 1,04)	0,21 (0,06; 0,75) (*)	0,91 (0,63; 1,30)	Guselkumab 100 mg hver 8, uge	0,19 (0,07; 0,57) (*)	0,62 (0,35; 1,11)	0,72 (0,38; 1,39)	2,41 (1,55; 3,74) (*)	0,85 (0,47; 1,53)	0,64 (0,37; 1,10)	0,58 (0,34; 0,98) (*)	0,80 (0,39; 1,63)	0,68 (0,38; 1,23)	0,85 (0,39; 1,83)	0,75 (0,35; 1,62)
Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	7,40 (2,13; 25,66) (*)	3,49 (1,26; 9,70) (*)	3,15 (0,76; 13,08)	3,34 (1,13; 9,83) (*)	4,61 (1,39; 15,29) (*)	2,07 (0,56; 7,64)	1,07 (0,23; 5,13)	4,71 (1,59; 13,93) (*)	5,18 (1,75; 15,33) (*)	Infliximab 5 mg/kg hver 8, uge	3,23 (1,12; 9,33) (*)	3,75 (1,24; 11,29) (*)	12,48 (4,62; 33,70) (*)	4,39 (1,51; 12,77) (*)	3,29 (1,16; 9,39) (*)	2,98 (1,06; 8,41) (*)	4,15 (1,33; 12,94) (*)	3,54 (1,22; 10,29) (*)	4,38 (1,35; 14,25) (*)	3,90 (1,20; 12,64) (*)
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	2,29 (0,99; 5,27)	1,08 (0,79; 1,48)	0,97 (0,33; 2,88)	1,03 (0,62; 1,71)	1,43 (0,66; 3,07)	0,64 (0,25; 1,61)	0,33 (0,09; 1,17)	1,46 (0,82; 2,58)	1,60 (0,90; 2,84)	0,31 (0,11; 0,89) (*)	Ixekizumab 80 mg hver 2, uge	1,16 (0,73; 1,84) (*)	3,86 (2,67; 5,59) (*)	1,36 (0,79; 2,32)	1,02 (0,64; 1,62)	0,92 (0,60; 1,42)	1,28 (0,69; 2,37)	1,09 (0,67; 1,78)	1,36 (0,65; 2,83)	1,21 (0,58; 2,50)



Intervention													Risank				Usteki			
	Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Apremilast 30 mg 2 x dgl.	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Certolizumab *	Etanercept 50 mg x 1 ugtl.	Golimumab 50 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	Ixekizumab 80 mg 2. uge	Ixekizumab 80 mg 4. uge	Placebo	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	Secukinumab 150 mg hver 4. uge	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	Upadacitinib 15 mg dgl.	Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	Ustekinumab 90 mg hver 12. uge
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	1,97 (0,81; 4,80)	0,93 (0,59; 1,46)	0,84 (0,27; 2,59)	0,89 (0,49; 1,62)	1,23 (0,54; 2,81)	0,55 (0,21; 1,46)	0,29 (0,08; 1,05)	1,26 (0,66; 2,40)	1,38 (0,72; 2,65)	0,27 (0,09; 0,80)	0,86 (0,54; 1,37)	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	3,33 (2,06; 5,38)	1,17 (0,63; 2,17)	0,88 (0,50; 1,54)	0,79 (0,47; 1,35)	1,11 (0,55; 2,21)	0,94 (0,53; 1,68)	1,17 (0,53; 2,59)	1,04 (0,47; 2,30)
Placebo	0,59 (0,28; 1,25)	0,28 (0,22; 0,35)	0,25 (0,09; 0,70)	0,27 (0,17; 0,41)	0,37 (0,19; 0,72)	0,17 (0,07; 0,39)	0,09 (0,03; 0,29)	0,38 (0,24; 0,58)	0,41 (0,27; 0,64)	0,08 (0,03; 0,22)	0,26 (0,18; 0,38)	0,30 (0,19; 0,49)	Placebo	0,35 (0,24; 0,52)	0,26 (0,19; 0,37)	0,24 (0,18; 0,32)	0,33 (0,19; 0,58)	0,28 (0,19; 0,42)	0,35 (0,19; 0,66)	0,31 (0,17; 0,59)
Risankizumab 150 mg hver 12. uge	1,68 (0,72; 3,91)	0,80 (0,50; 1,25)	0,72 (0,24; 2,14)	0,76 (0,43; 1,35)	1,05 (0,48; 2,28)	0,47 (0,19; 1,20)	0,24 (0,07; 0,87)	1,07 (0,60; 1,92)	1,18 (0,66; 2,12)	0,23 (0,08; 0,66)	0,74 (0,43; 1,26)	0,85 (0,46; 1,58)	2,84 (1,93; 4,19)	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	0,75 (0,45; 1,25)	0,68 (0,41; 1,11)	0,94 (0,48; 1,86)	0,81 (0,46; 1,40)	1,00 (0,47; 2,10)	0,89 (0,42; 1,86)
Secukinumab 150 mg	2,24 (0,99; 5,10)	1,06 (0,74; 1,52)	0,96 (0,33; 2,80)	1,01 (0,60; 1,70)	1,40 (0,66; 2,96)	0,63 (0,25; 1,56)	0,33 (0,09; 1,14)	1,43 (0,83; 2,47)	1,57 (0,91; 2,73)	0,30 (0,11; 0,87)	0,98 (0,62; 1,56)	1,14 (0,65; 1,99)	3,79 (2,71; 5,29)	1,33 (0,80; 2,23)	Secukinumab 150 mg	0,90 (0,69; 1,18)	1,26 (0,67; 2,36)	1,07 (0,66; 1,76)	1,33 (0,65; 2,73)	1,18 (0,58; 2,41)



Intervention													Risank				Usteki			
	Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Apremilast 30 mg 2 x dgl.	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Certolizumab * 50 mg x 1 ugtl.	Etanercept 50 mg hver 4. uge	Golimumab 50 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	Placebo	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	Secukinumab 150 mg hver 4. uge	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	Upadacitinib 15 mg dgl.	Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	Ustekinumab 90 mg hver 12. uge
	hver 4. uge												hver 4, uge							
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	2,48 (1,11; 5,57)	1,17 (0,86; 1,60)	1,06 (0,36; 3,06)	1,12 (0,69; 1,83)	1,55 (0,74; 3,23)	0,69 (0,28; 1,71)	0,36 (0,10; 1,25)	1,58 (0,93; 2,68)	1,74 (1,02; 2,96)	0,34 (0,12; 0,95)	1,09 (0,71; 1,67)	1,26 (0,74; 2,14)	4,19 (3,10; 5,66)	1,47 (0,90; 2,41)	1,11 (0,85; 1,44)	Secukinumab 300 mg hver 4, uge	1,39 (0,76; 2,54)	1,19 (0,75; 1,89)	1,47 (0,73; 2,97)	1,31 (0,65; 2,63)
Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	1,78 (0,70; 4,53)	0,84 (0,50; 1,43)	0,76 (0,24; 2,43)	0,80 (0,42; 1,56)	1,11 (0,47; 2,66)	0,50 (0,18; 1,37)	0,26 (0,07; 0,98)	1,14 (0,56; 2,30)	1,25 (0,61; 2,53)	0,24 (0,08; 0,75)	0,78 (0,42; 1,44)	0,90 (0,45; 1,80)	3,01 (1,73; 5,24)	1,06 (0,54; 2,09)	0,79 (0,42; 1,49)	0,72 (0,39; 1,31)	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl,	0,85 (0,45; 1,62)	1,06 (0,45; 2,46)	0,94 (0,41; 2,18)
Upadacitinib 15 mg dgl.	2,09 (0,90; 4,86)	0,99 (0,68; 1,44)	0,89 (0,30; 2,65)	0,94 (0,55; 1,62)	1,30 (0,60; 2,83)	0,58 (0,23; 1,49)	0,30 (0,09; 1,08)	1,33 (0,74; 2,38)	1,46 (0,81; 2,63)	0,28 (0,10; 0,82)	0,91 (0,56; 1,48)	1,06 (0,59; 1,89)	3,53 (2,39; 5,20)	1,24 (0,72; 2,15)	0,93 (0,57; 1,52)	0,84 (0,53; 1,34)	1,17 (0,62; 2,23)	Upadacitinib 15 mg dgl,	1,24 (0,59; 2,61)	1,10 (0,53; 2,31)
Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	1,69 (0,63; 4,50)	0,80 (0,41; 1,57)	0,72 (0,22; 2,39)	0,76 (0,35; 1,63)	1,05 (0,42; 2,65)	0,47 (0,16; 1,36)	0,25 (0,06; 0,96)	1,07 (0,50; 2,32)	1,18 (0,55; 2,55)	0,23 (0,07; 0,74)	0,74 (0,35; 1,54)	0,86 (0,39; 1,89)	2,85 (1,51; 5,37)	1,00 (0,48; 2,11)	0,75 (0,37; 1,54)	0,68 (0,34; 1,37)	0,95 (0,41; 2,20)	0,81 (0,38; 1,70)	Ustekinumab 45 mg hver 12, uge	0,89 (0,54; 1,48)



Intervention	Abatacept 125 mg 1 x ugtl. 2. uge	Adalimumab 40 mg 2 x dgl. 4. uge	Apremilast 30 mg 2 x dgl. 4. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Certolizumab* 50 mg x 1 ugtl.	Etanercept 50 mg hver 4. uge	Golimumab 50 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	Ixekizumab 80 mg 2. uge	Ixekizumab 80 mg 4. uge	Placebo	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	Secukinumab 150 mg hver 4. uge	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	Upadacitinib 15 mg dgl.	Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	Ustekinumab 90 mg hver 12. uge
Ustekinumab 90 mg hver 12. uge	1,89 (0,71; 5,04)	0,90 (0,46; 1,75)	0,81 (0,24; 2,67)	0,85 (0,40; 1,82)	1,18 (0,47; 2,96)	0,53 (0,18; 1,52)	0,28 (0,07; 1,07)	1,21 (0,56; 2,59)	1,33 (0,62; 2,85)	0,26 (0,08; 0,83) (*)	0,83 (0,40; 1,72)	0,96 (0,44; 2,12)	3,20 (1,71; 5,99) (*)	1,13 (0,54; 2,36)	0,84 (0,41; 1,72)	0,76 (0,38; 1,53)	1,06 (0,46; 2,46)	0,91 (0,43; 1,90)	1,12 (0,68; 1,86)	Ustekinumab 90 mg hver 12. uge



Tabel 9-10. Absolutte forskel - naive blandet

Intervention	Adali		Bimek		Certoli	Etaner	Golim	Guselk		Inflix	Ixekez	Ixekez	Placeb	Risank		Tofaci	Upada	Usteki	Usteki		
	Abata	muma	Aprem	izuma				umab	umab					izuma	Secuki					Secuki	b 150
	cept	b 40	ilast	b 160	zumab	cept	umab	100	100	mab 5	umab	umab		mg	b 150	b 300	tinib 5	Upada	mg	mg	
	125	mg	30 mg	mg	50 mg	50 mg	mg	mg	mg	mg/kg	80 mg	80 mg		hver	mg	mg	mg 2 x	15 mg	12.	12.	
	mg 1 x	hver	2 x	hver	ugtl.	ugtl.	hver	hver	hver	hver	hver	hver	o	uge	hver	hver	dgl.	dgl.	uge	uge	
	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=	(ACR=
	14.75	31.20	34.63	32.69	23.63	52.70	100.00	23.15	21.07	100.00	33.72	29.10	8.74	24.82	33.10	36.60	26.29	30.80	24.88	27.94	
	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)
Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	0,00 (0,00; 0,00)	-16,46 (-24,48; 1,14)	-19,89 (-30,48; 17,66)	-17,95 (-26,46; 2,20)	-8,89 (-18,24; 16,66)	-37,95 (-47,94; -6,99)	-85,46 (-96,49; -39,83)	-8,41 (-16,95; 11,90)	-6,32 (-14,88; 14,06)	-86,48 (-96,10; -53,08)	-18,97 (-27,32; 0,29)	-14,35 (-23,04; 6,80)	6,01 (-1,77; 22,45)	-10,07 (-18,48; 9,48)	-18,36 (-26,61; 0,38)	-21,86 (-30,03; -3,54)	-11,55 (-20,49; 11,18)	-16,06 (-24,46; 3,49)	-10,13 (-19,35; 14,48)	-13,20 (-22,39; 11,26)	
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	16,46 (-0,52; 53,68)	0,00 (0,00; 0,00)	-3,43 (-23,69; 54,29)	-1,49 (-11,88; 14,09)	7,57 (-8,30; 39,86)	-21,50 (-39,76; 22,52)	-69,24 (-91,01; 0,00)	8,05 (-4,12; 27,99)	10,13 (-2,11; 30,26)	-71,39 (-89,69; -20,58)	-2,52 (-10,91; 8,97)	2,10 (-9,21; 19,85)	22,46 (15,92; 30,74)	6,38 (-5,02; 24,34)	-1,90 (-11,36; 11,67)	-5,40 (-13,73; 5,95)	4,91 (-7,94; 26,77)	0,40 (-9,44; 14,77)	6,32 (-9,02; 36,51)	3,26 (-11,99; 33,09)	
Apremilast 30 mg 2 x dgl.	19,89 (-4,98; 85,25)	-3,43 (-19,05; 67,51)	0,00 (0,00; 0,00)	1,94 (-21,22; 67,31)	11,00 (-13,42; 76,37)	-18,07 (-43,51; 47,30)	-65,86 (-92,97; 0,00)	11,48 (-11,73; 76,85)	13,56 (-9,67; 78,93)	-68,24 (-92,35; 0,00)	0,92 (-22,02; 66,28)	5,54 (-17,88; 70,90)	25,90 (3,74; 87,36)	9,82 (-13,20; 75,18)	1,53 (-21,27; 66,90)	-1,97 (-24,65; 63,40)	8,34 (-15,45; 73,71)	3,83 (-19,18; 69,20)	9,76 (-14,47; 75,12)	6,69 (-17,49; 72,06)	
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	17,95 (-0,93; 62,60)	1,49 (-9,40; 17,82)	-1,94 (-23,81; 64,11)	0,00 (0,00; 0,00)	9,06 (-8,85; 48,66)	-20,01 (-40,04; 31,69)	-67,77 (-91,04; 0,00)	9,54 (-5,35; 36,88)	11,62 (-3,32; 39,14)	-70,02 (-89,82; -11,69)	-1,03 (-14,02; 20,53)	3,59 (-11,11; 30,32)	23,95 (12,64; 41,26)	7,87 (-6,44; 33,34)	-0,41 (-13,63; 21,77)	-3,91 (-16,55; 16,70)	6,40 (-9,40; 36,97)	1,89 (-11,74; 25,26)	7,81 (-9,65; 45,28)	4,75 (-12,63; 41,85)	
Certolizumab*	8,89 (-6,10; 49,83)	-7,57 (-19,59; 16,89)	-11,00 (-27,66; 45,49)	-9,06 (-22,00; 19,57)	0,00 (0,00; 0,00)	-29,07 (-44,68; 16,95)	-76,70 (-94,14; -7,34)	0,48 (-12,52; 29,38)	2,56 (-10,46; 31,58)	-78,33 (-93,46; -28,17)	-10,08 (-22,73; 17,10)	-5,46 (-18,73; 24,80)	14,89 (3,35; 37,46)	-1,19 (-13,93; 26,48)	-9,47 (-21,93; 16,86)	-12,97 (-25,27; 12,68)	-2,66 (-16,39; 30,14)	-7,17 (-19,91; 20,49)	-1,25 (-15,49; 34,60)	-4,31 (-18,51; 31,28)	



	Abatacept 125 mg 1 x ugtl. (ACR=)	Adali muma b 40 mg hver 2. uge (ACR=)	Apremilast 30 mg dgl. 2 x hver 4. uge (ACR=)	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge (ACR=)	Certolizumab 50 mg x 1 ugtl. (ACR=)	Etanercept 50 mg hver 4. uge (ACR=)	Golimumab 50 mg hver 4. uge (ACR=)	Guselkumab 100 mg hver 4. uge (ACR=)	Guselkumab 100 mg hver 8. uge (ACR=)	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge (ACR=)	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge (ACR=)	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge (ACR=)	Placebo (ACR=)	Risankizumab 150 mg hver 4. uge (ACR=)	Secukizumab 150 mg hver 4. uge (ACR=)	Secukizumab 300 mg hver 4. uge (ACR=)	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl. (ACR=)	Upadacitinib 15 mg dgl. (ACR=)	Ustekinumab 45 mg hver 12. uge (ACR=)	Ustekinumab 90 mg hver 12. uge (ACR=)
Intervention	14.75 %	31.20 %	34.63 %	32.69 %	23.63 %	52.70 %	100.00 %	23.15 %	21.07 %	100.00 %	33.72 %	29.10 %	8.74 %	24.82 %	33.10 %	36.60 %	26.29 %	30.80 %	24.88 %	27.94 %
Etanercept 50 mg x 1 ugtl.	37,95 (2,25; 85,25)	21,50 (-9,34; 68,80)	18,07 (-20,65; 65,37)	20,01 (-12,28; 67,31)	29,07 (-5,75; 76,37)	0,00 (0,00; 0,00)	-48,05 (-88,12; 0,00)	29,55 (-2,83; 76,85)	31,63 (-0,78; 78,93)	-51,67 (-86,91; 0,00)	18,98 (-12,82; 66,28)	23,60 (-9,20; 70,90)	43,96 (13,83; 91,26)	27,88 (-4,08; 75,18)	19,60 (-11,91; 66,90)	16,10 (-15,17; 63,40)	26,41 (-7,16; 73,71)	21,90 (-10,07; 69,20)	27,82 (-6,60; 75,12)	24,76 (-9,60; 72,06)
Golimumab 50 mg hver 4. uge	85,25 (9,76; 85,25)	68,80 (-1,54; 68,80)	65,37 (-13,75; 65,37)	67,31 (-4,47; 67,31)	76,37 (1,87; 76,37)	47,30 (-0,00; 47,30)	0,00 (0,00; 0,00)	76,85 (4,97; 76,85)	78,93 (7,01; 78,93)	-6,97 (-80,51; 0,00)	66,28 (-5,01; 66,28)	70,90 (1,42; 70,90)	91,26 (21,60; 91,26)	75,18 (3,72; 75,18)	66,90 (4,11; 66,90)	63,40 (7,37; 63,40)	73,71 (0,57; 73,71)	69,20 (2,26; 69,20)	75,12 (1,06; 75,12)	72,06 (1,92; 72,06)
Guselkumab 100 mg hver 4. uge	8,41 (-5,01; 40,30)	-8,05 (-17,08; 6,75)	-11,48 (-27,00; 35,57)	-9,54 (-20,08; 9,82)	-0,48 (-13,22; 27,83)	-29,55 (-43,77; 7,33)	-77,18 (-93,67; -17,68)	0,00 (0,00; 0,00)	2,08 (-4,92; 12,12)	-78,77 (-92,82; -37,21)	-10,56 (-20,63; 7,25)	-5,94 (-16,98; 15,14)	14,41 (6,25; 27,02)	-1,67 (-11,90; 16,67)	-9,95 (-19,72; 6,94)	-13,45 (-22,96; 2,68)	-3,14 (-14,85; 20,57)	-7,65 (-17,88; 10,68)	-1,73 (-14,15; 25,08)	-4,79 (-17,16; 21,76)
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	6,32 (-5,90; 35,45)	-10,13 (-18,39; 3,46)	-13,56 (-27,70; 29,36)	-11,62 (-21,25; 6,11)	-2,56 (-14,18; 23,31)	-31,63 (-44,59; 2,03)	-79,23 (-94,25; -24,98)	-2,08 (-8,45; 7,05)	0,00 (0,00; 0,00)	-80,68 (-93,48; -42,77)	-12,65 (-21,85; 3,68)	-8,03 (-18,10; 11,27)	12,33 (4,85; 23,94)	-3,75 (-13,10; 13,05)	-12,03 (-20,96; 3,46)	-15,53 (-24,23; -0,73)	-5,22 (-15,91; 16,47)	-9,73 (-19,08; 7,06)	-3,81 (-15,14; 20,70)	-6,87 (-18,15; 17,40)
Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	85,25 (16,68; 85,25)	68,80 (8,09; 68,80)	65,37 (-8,39; 65,37)	67,31 (4,33; 67,31)	76,37 (9,27; 76,37)	47,30 (-23,16; 47,30)	0,00 (-77,48; 0,00)	76,85 (13,72; 76,85)	78,93 (15,74; 78,93)	0,00 (0,00; 0,00)	66,28 (4,06; 66,28)	70,90 (7,09; 70,90)	91,26 (31,65; 91,26)	75,18 (12,71; 75,18)	66,90 (5,14; 66,90)	63,40 (2,02; 63,40)	73,71 (8,65; 73,71)	69,20 (6,73; 69,20)	75,12 (8,67; 75,12)	72,06 (5,72; 72,06)



	Abatacept 125 mg 1 x ugtl. (ACR=)	Adali muma b 40 mg hver 2. uge (ACR=)	Apremilast 30 mg 2 x dgl. (ACR=)	Bimekizuma b 160 mg hver 4. uge (ACR=)	Certolizumab * (ACR=)	Etanercept 50 mg x 1 ugtl. (ACR=)	Golimzumab 50 mg hver 4. uge (ACR=)	Guselkumab 100 mg hver 4. uge (ACR=)	Guselkumab 100 mg hver 8. uge (ACR=)	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge (ACR=)	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge (ACR=)	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge (ACR=)	Placebo (ACR=)	Risankizuma b 150 mg hver 12. uge (ACR=)	Secukinumab b 150 mg hver 4. uge (ACR=)	Secukinumab b 300 mg hver 4. uge (ACR=)	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl. (ACR=)	Upadacitinib 15 mg dgl. (ACR=)	Ustekinumab b 45 mg hver 12. uge (ACR=)	Ustekinumab b 90 mg hver 12. uge (ACR=)
Intervention	14.75 %	31.20 %	34.63 %	32.69 %	23.63 %	52.70 %	100.00 %	23.15 %	21.07 %	100.00 %	33.72 %	29.10 %	8.74 %	24.82 %	33.10 %	36.60 %	26.29 %	30.80 %	24.88 %	27.94 %
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	18,97 (-0,12; 63,01)	2,52 (-6,56; 14,93)	-0,92 (-23,25; 23,26)	1,03 (-12,37; 12,37)	10,08 (-7,95; 48,87)	-18,98 (-39,33; 32,34)	-66,76 (-90,60; 0,00)	10,56 (-4,10; 36,51)	12,65 (-2,08; 38,79)	-69,08 (-89,29; -10,75)	0,00 (0,00; 0,00)	4,62 (-7,82; 24,35)	24,98 (14,55; 40,07)	8,90 (-5,11; 32,86)	0,61 (-11,95; 20,64)	-2,89 (-14,68; 15,25)	7,43 (-8,03; 35,95)	2,92 (-10,03; 23,92)	8,84 (-8,70; 45,41)	5,78 (-11,68; 41,96)
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	14,35 (-2,79; 56,09)	-2,10 (-12,65; 14,44)	-5,54 (-25,21; 55,24)	-3,59 (-16,68; 20,19)	5,46 (-10,87; 42,72)	-23,60 (-41,72; 24,38)	-71,32 (-92,17; 0,00)	5,94 (-7,92; 32,44)	8,03 (-5,88; 34,68)	-73,32 (-91,15; -19,58)	-4,62 (-15,36; 12,40)	0,00 (0,00; 0,00)	20,36 (9,27; 38,28)	4,28 (-9,13; 29,15)	-4,01 (-16,49; 17,87)	-7,51 (-19,52; 12,96)	2,81 (-11,71; 31,77)	-1,70 (-14,48; 21,07)	4,22 (-11,75; 39,59)	1,16 (-14,74; 36,21)
Placebo	-6,01 (-10,61; 3,74)	-22,46 (-24,30; -20,14)	-25,90 (-31,48; -10,39)	-23,95 (-26,98; -19,33)	-14,89 (-19,16; -6,55)	-43,96 (-48,96; -32,30)	-91,39 (-97,42; -71,20)	-14,41 (-17,49; -9,66)	-12,33 (-15,43; -7,52)	-91,99 (-97,03; -78,36)	-24,98 (-27,68; -21,07)	-20,36 (-23,69; -14,98)	0,00 (0,00; 0,00)	-16,08 (-18,90; -11,93)	-24,36 (-26,84; -20,90)	-27,87 (-30,14; -24,79)	-17,55 (-21,28; -11,06)	-22,06 (-24,88; -17,91)	-16,14 (-20,25; -8,40)	-19,20 (-23,28; -11,56)
Risankizumab 150 mg hver 12. uge	10,07 (-4,07; 42,98)	-6,38 (-15,45; 7,90)	-9,82 (-26,31; 39,34)	-7,87 (-18,74; 11,46)	1,19 (-12,20; 30,24)	-27,88 (-42,93; 10,38)	-75,53 (-93,12; -13,04)	1,67 (-9,30; 21,32)	3,75 (-7,26; 23,54)	-77,24 (-92,17; -33,86)	-8,90 (-19,21; 8,74)	-4,28 (-15,72; 16,93)	16,08 (8,08; 27,88)	0,00 (0,00; 0,00)	-8,28 (-18,24; 8,33)	-11,79 (-21,43; 3,99)	-1,47 (-13,69; 22,60)	-5,98 (-16,48; 12,21)	-0,06 (-13,09; 27,36)	-3,12 (-16,09; 24,02)
Secukinumab 150 mg hver 4. uge	18,36 (-0,17; 60,42)	1,90 (-8,13; 16,30)	-1,53 (-23,32; 62,23)	0,41 (-12,97; 22,87)	9,47 (-7,98; 46,36)	-19,60 (-39,39; 29,63)	-67,37 (-90,67; 0,00)	9,95 (-4,01; 34,10)	12,03 (-1,99; 36,37)	-69,64 (-89,35; -13,43)	-0,61 (-12,95; 19,05)	4,01 (-10,20; 28,90)	24,36 (14,97; 37,47)	8,28 (-4,99; 30,44)	0,00 (0,00; 0,00)	-3,50 (-11,19; 6,51)	6,81 (-8,60; 35,66)	2,30 (-10,56; 23,33)	8,22 (-8,72; 42,92)	5,16 (-11,69; 39,48)



	Abatacept 125 mg 1 x ugtl. (ACR=)	Adali b 40 mg 2. uge (ACR=)	Apremilast 30 mg 2 x dgl. (ACR=)	Bimekizuma b 160 mg 4. uge (ACR=)	Certolizumab * (ACR=)	Etanercept 50 mg x 1 ugtl. (ACR=)	Golimab 50 mg 4. uge (ACR=)	Guselkumab 100 mg 4. uge (ACR=)	Guselkumab 100 mg 8. uge (ACR=)	Infliximab 5 mg/kg 8. uge (ACR=)	Ixekizumab 80 mg 2. uge (ACR=)	Ixekizumab 80 mg 4. uge (ACR=)	Placebo (ACR=)	Risankizuma b 150 mg 12. uge (ACR=)	Secukinumab 150 mg 4. uge (ACR=)	Secukinumab 300 mg 4. uge (ACR=)	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl. (ACR=)	Upadacitinib 15 mg dgl. (ACR=)	Ustekinumab b 45 mg 12. uge (ACR=)	Ustekinumab b 90 mg 12. uge (ACR=)
Intervention	14.75 %	31.20 %	34.63 %	32.69 %	23.63 %	52.70 %	100.00 %	23.15 %	21.07 %	100.00 %	33.72 %	29.10 %	8.74 %	24.82 %	33.10 %	36.60 %	26.29 %	30.80 %	24.88 %	27.94 %
Secukinumab 300 mg 4. uge	21,86 (1,58; 67,33)	5,40 (-4,36; 18,72)	1,97 (-22,00; 65,37)	3,91 (-10,24; 26,99)	12,97 (-6,08; 52,69)	-16,10 (-37,81; 37,31)	-63,92 (-89,60; 0,00)	13,45 (-1,58; 38,96)	15,53 (0,43; 41,26)	-66,43 (-88,11; -5,22)	2,89 (-9,92; 22,58)	7,51 (-7,61; 33,25)	27,87 (18,34; 40,74)	11,79 (-2,44; 35,05)	3,50 (-5,00; 14,57)	0,00 (0,00; 0,00)	10,31 (-6,24; 40,53)	5,80 (-7,74; 27,31)	11,73 (-6,75; 49,02)	8,66 (-9,71; 45,53)
Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	11,55 (-4,40; 52,06)	-4,91 (-15,74; 13,51)	-8,34 (-26,41; 49,39)	-6,40 (-19,10; 18,19)	2,66 (-12,62; 39,15)	-26,41 (-43,16; 19,74)	-74,08 (-93,14; -2,14)	3,14 (-10,16; 30,06)	5,22 (-8,11; 32,29)	-75,89 (-92,27; -24,76)	-7,43 (-19,47; 14,81)	-2,81 (-15,92; 23,37)	17,55 (6,35; 37,08)	1,47 (-11,47; 26,97)	-6,81 (-19,06; 16,10)	-10,31 (-22,20; 11,39)	0,00 (0,00; 0,00)	-4,51 (-16,97; 19,19)	1,41 (-13,57; 36,22)	-1,65 (-16,57; 32,87)
Upadacitinib 15 mg dgl.	16,06 (-1,50; 56,89)	-0,40 (-10,11; 13,79)	-3,83 (-24,30; 57,17)	-1,89 (-14,73; 20,13)	7,17 (-9,44; 43,22)	-21,90 (-40,58; 25,58)	-69,64 (-91,46; 0,00)	7,65 (-5,96; 32,03)	9,73 (-3,93; 34,29)	-71,75 (-90,28; -17,92)	-2,92 (-14,74; 16,27)	1,70 (-11,82; 25,81)	22,06 (12,14; 36,70)	5,98 (-7,05; 28,57)	-2,30 (-14,27; 17,26)	-5,80 (-17,20; 12,29)	4,51 (-10,09; 32,28)	0,00 (0,00; 0,00)	5,92 (-10,24; 39,95)	2,86 (-13,23; 36,54)
Ustekinumab 45 mg 12. uge	10,13 (-5,43; 51,66)	-6,32 (-18,56; 17,75)	-9,76 (-27,15; 48,11)	-7,81 (-21,10; 20,70)	1,25 (-13,75; 38,98)	-27,82 (-44,07; 19,04)	-75,48 (-93,73; -4,10)	1,73 (-11,62; 30,53)	3,81 (-9,57; 32,74)	-77,18 (-92,98; -25,85)	-8,84 (-21,78; 18,14)	-4,22 (-17,87; 26,03)	16,14 (4,45; 38,19)	0,06 (-13,00; 27,55)	-8,22 (-20,96; 17,85)	-11,73 (-24,28; 13,62)	-1,41 (-15,59; 31,53)	-5,92 (-18,98; 21,56)	0,00 (0,00; 0,00)	-3,06 (-12,95; 13,34)
Ustekinumab 90 mg 12. uge	13,20 (-4,23; 59,53)	-3,26 (-16,92; 23,45)	-6,69 (-26,20; 57,99)	-4,75 (-19,60; 26,96)	4,31 (-12,48; 46,39)	-24,76 (-42,97; 27,57)	-72,46 (-92,94; 0,00)	4,79 (-10,14; 36,83)	6,87 (-8,08; 39,05)	-74,38 (-92,09; -17,00)	-5,78 (-20,24; 24,21)	-1,16 (-16,42; 32,50)	19,20 (6,17; 43,63)	3,12 (-11,47; 33,68)	-5,16 (-19,38; 23,81)	-8,66 (-22,68; 19,48)	1,65 (-14,21; 38,34)	-2,86 (-17,45; 27,69)	3,06 (-8,04; 21,49)	0,00 (0,00; 0,00)



Tabel 9-11. Fuld NMA - Naive uden moderat psoriasis

Intervention	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	Placebo
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Adalimumab 40 mg hver 2, uge	1,06 (0,85; 1,31)	0,92 (0,76; 1,12)	4,73 (3,12; 7,16) (*)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	0,95 (0,76; 1,17)	Bimekizumab 160 mg hver 4, uge	0,87 (0,65; 1,17)	4,47 (3,03; 6,60) (*)
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	1,08 (0,89; 1,31)	1,14 (0,86; 1,53)	Ixekizumab 80 mg hver 4, uge	5,11 (3,23; 8,09) (*)
Placebo	0,21 (0,14; 0,32) (*)	0,22 (0,15; 0,33) (*)	0,20 (0,12; 0,31) (*)	Placebo

Tabel 9-12. Absolutte forskel - Naive uden moderat psoriasis

Intervention	Adalimumab 40 mg hver 2. uge (ACR= 46.15 %)	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge (ACR= 43.65 %)	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge (ACR= 49.94 %)	Placebo (ACR= 9.77 %)
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	0,00 (0,00; 0,00)	2,50 (-6,50; 13,68)	-3,79 (-11,92; 6,09)	36,39 (20,68; 60,20)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	-2,50 (-11,01; 8,08)	0,00 (0,00; 0,00)	-6,29 (-17,31; 8,45)	33,89 (19,82; 54,64)
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	3,79 (-5,01; 14,47)	6,29 (-6,32; 23,15)	0,00 (0,00; 0,00)	40,18 (21,79; 69,27)
Placebo	-36,39 (-39,71; -31,35)	-33,89 (-37,04; -29,25)	-40,18 (-43,77; -34,49)	0,00 (0,00; 0,00)



Tabel 9-13. Fuld NMA – Naive med moderat psoriasis

Intervention	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	Placebo	Secukinumab 300 mg hver 4. uge
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Adalimumab 40 mg hver 2, uge	0,87 (0,38; 2,01)	0,93 (0,66; 1,30)	3,33 (0,90; 12,29)	0,83 (0,60; 1,14)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	1,15 (0,50; 2,65)	Bimekizumab 160 mg hver 4, uge	1,07 (0,43; 2,63)	3,83 (1,25; 11,71) (*)	0,95 (0,39; 2,33)
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	1,08 (0,77; 1,52)	0,94 (0,38; 2,31)	Ixekizumab 80 mg hver 2, uge	3,59 (0,93; 13,84)	0,89 (0,56; 1,43)
Placebo	0,30 (0,08; 1,11)	0,26 (0,09; 0,80) (*)	0,28 (0,07; 1,07)	Placebo	0,25 (0,06; 0,95) (*)
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	1,21 (0,87; 1,67)	1,05 (0,43; 2,58)	1,12 (0,70; 1,79)	4,03 (1,05; 15,45) (*)	Secukinumab 300 mg hver 4, uge

Tabel 9-14. Absolutte forskel – Naive med moderat psoriasis

Intervention	Adalimumab 40 mg hver 2. uge (ACR= 40.00 %)	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge (ACR= 45.95 %)	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge (ACR= 43.12 %)	Placebo (ACR= 12.00 %)	Secukinumab 300 mg hver 4. uge (ACR= 48.33 %)
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	0,00 (0,00; 0,00)	-5,95 (-28,60; 46,31)	-3,12 (-14,66; 13,11)	28,00 (-1,15; 88,00)	-8,33 (-19,39; 6,98)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	5,95 (-20,08; 60,00)	0,00 (0,00; 0,00)	2,83 (-24,48; 56,88)	33,95 (3,03; 88,00)	-2,38 (-29,58; 51,67)
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	3,12 (-9,32; 20,61)	-2,83 (-28,46; 54,05)	0,00 (0,00; 0,00)	31,12 (-0,81; 88,00)	-5,21 (-21,38; 20,67)
Placebo	-28,00 (- 36,75; 4,25)	-33,95 (- 42,02; -9,26)	-31,12 (- 40,00; 3,11)	0,00 (0,00; 0,00)	-36,33 (- 45,20; -2,28)
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	8,33 (-5,05; 26,82)	2,38 (-26,23; 54,05)	5,21 (-12,92; 34,20)	36,33 (0,60; 88,00)	0,00 (0,00; 0,00)



Bilag 6: Risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochrane Risk of Bias Tool, version 1.

Studie	Risiko for bias							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
SPIRIT H2H*	+	+	×	+	+	+	+	×
SPIRIT P1*	+	+	+	+	+	+	-	-
SPIRIT P2*	+	-	+	+	-	+	-	-
GO-REVEAL*	+	+	+	+	+	+	+	+
OPAL BROADEN*	+	+	+	+	-	+	-	-
OPAL BEYOND*	+	+	+	+	-	+	+	-
BE-OPTIMAL	+	+	+	+	+	+	+	+
BE-COMPLETE	+	+	+	+	+	+	-	-
ADEPT*	-	-	+	+	+	+	+	-
GENOVESE 2007*	+	-	+	-	+	+	×	×
ACTIVE*	-	-	+	+	-	×	+	×
PALACE 4	-	-	+	+	+	+	+	-
RAPID-PSA*	+	-	+	-	+	+	+	-
DISCOVER 1*	+	+	+	-	+	+	-	-
DISCOVER 2*	+	+	+	-	+	+	+	-
COSMOS	-	-	+	+	+	+	×	×
IMPACT 1*	-	-	+	+	+	+	×	×
IMPACT 2*	+	+	+	-	+	+	-	-
RESPOND*	-	-	×	×	+	+	×	×
CHOICE*	-	-	+	-	-	+	+	+
FUTURE 2*	+	-	+	-	+	+	+	-
FUTURE 3*	+	+	+	+	+	+	+	+
FUTURE 4*	+	+	+	+	+	+	-	-
FUTURE 5*	+	-	+	+	+	+	-	-
EXCEED*	+	+	+	+	-	+	-	-
SUMMIT 1*	+	+	+	-	+	+	+	-
SUMMIT 2*	+	+	+	+	+	+	+	+
SELECT-PSA 1*	-	-	+	+	-	+	-	-
SELECT-PSA 2*	+	+	+	-	-	+	+	-
ASTRAEA*	+	+	+	+	+	+	+	+
MEASE 2004*	-	-	+	+	-	+	+	-
SEAM PSA*	+	-	+	+	+	+	+	-
KEEPSAKE 1	+	+	+	+	+	+	+	+
KEEPSAKE 2	+	+	+	+	+	+	-	-

D1: Randomisering
D2: Blindet Allokering
D3: Binding af deltagere og personale
D4: Blindning af assessor
D5: Ukomplette data
D6: Selektiv rapportering
D7: Andet bias

Vurdering
● Høj
● Uklar
● Lav

Figur 9-3. Risiko for bias for alle inkluderede studier

* Vurdering fra McInnes 2022 inddraget [26]



Tabel 9-15. Vurdering af risiko for bias BE OPTIMAL

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Passende randomiseringsprocedure blev anvendt: <i>“An interactive-voice or web-response system assigned eligible patients to a treatment regimen on the basis of a predetermined randomisation schedule produced by an independent biostatistician.”</i>
Blinding af tildelingen	Lav	Passende allokeringprocedure blev anvendt: <i>“assigned with an interactive-voice and web-response system”.</i>
Blinding af deltager og personale	Lav	Tilpas blinding: <i>Throughout the study, patients, investigators, and sponsors remained masked to treatment assignment, except for specially designated, unmasked site staff responsible for the preparation and administration of study treatments.</i> <i>To maintain treatment blinding, patients receiving bimekizumab were administered placebo to match the adalimumab dosing schedule.</i>
Blinding af assessor	Lav	Passende tiltag for at maskere behandling for assessor (se også ovenfor) <i>For the preplanned week 24 analysis, a masking plan with separate masked and unmasked teams was implemented to maintain the integrity of the active treatment-blind period, which was ongoing at the time of this analysis.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Alle patienter i hhv. interventions- og komparatorgruppen indgår i analyserne, og manglende data blev fortolket som non-responders. Kun få droppede ud ca. 4 % og ligeligt mellem grupperne. Ikke eksakt angivet, hvor mange af disse data mangler på.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	ACR50 synes analyseret som anført i protokollen, og der er ikke noget, der tyder på udvælgelse af resultater.
Andet bias	Lav	Balanceret baseline data. Ingen særlige forhold relateret til studiedesign. 12 % med protokolafvigelse, men ikke væsentlig forskel mellem grupperne.
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.



Table 9-16. Vurdering af risiko for bias BE COMPLETE

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Passende randomiseringsprocedure blev anvendt: <i>“An interactive-voice or web-response system assigned eligible patients to a treatment regimen on the basis of a predetermined randomisation schedule produced by an independent biostatistician.”</i>
Blinding af tildelingen	Lav	Passende allokeringprocedure blev anvendt: <i>“assigned with an interactive-voice and web-response system”.</i>
Blinding af deltager og personale	Lav	Passende blinding: <i>To maintain treatment blinding, patients receiving bimekizumab were administered placebo to match the adalimumab dosing schedule.</i> <i>Throughout the study, patients, investigators, and sponsors remained masked to treatment assignment, except for specially designated, unmasked site staff responsible for the preparation and administration of study treatments.</i>
Blinding af assessor	Lav	Passende tiltag for at maskere behandling for assessor (se ovenfor).
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Alle patienter i hhv. interventions- og komparatorgruppen indgår i analyserne, og manglende data blev fortolket som non-responders. Kun få droppede ud ca. 1,5 % i intervention- og 6 % i placebo-gruppe. Ikke angivet, hvor mange af disse data mangler på.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	ACR50 synes analyseret som anført i protokollen og der er ikke noget der tyder på udvælgelse af resultater.
Andet bias	Uklar	Ubalance i baseline mellem behandlingsgruppe mht. entitis hhv. 27 % og 40 % og methrotrexat anvendelse hhv. 38 % og 45 % i placebo og interventionsgruppe. Og ingen information om analyseret på forskelle i baselineindvirkning på effektmålet. 9 % med protokolafvigelse, men ikke væsentlig forskel mellem grupperne.
Overordnet risiko for bias	Uklar	Der er overordnet set lav-moderat risiko for bias.



Tabel 9-17. Vurdering af risiko for bias PALACE 4

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Uklar	Der er ikke angivet, hvilken metode til randomisering der blev anvendt, blot at de der randomiseret (1:1:1).
Blinding af tildelingen	Uklar	Der er ikke angivet, hvilken metode der er anvendt for at blinde allokering.
Blinding af deltager og personale	Lav	Iflg. protokol er studiet blindet for patient og personale.
Blinding af assessor	Lav	Iflg. protokol er studiet blindet for investigator og outcome assessor.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Alle patienter i hhv. interventions- og komparatorgruppen indgår i analyserne, og manglende data blev fortolket som non-responders. Der var ca. lige mange i placebo- og interventionsgrupper, som gennemførte 24-ugers behandling (89,4 %) vs. (88,1-91,4 %).
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	ACR50 synes analyseret som anført i protokollen, og der er ikke noget, der tyder på udvælgelse af resultater
Andet bias	Lav	Balanceret baselinedata. Ingen særlige forhold relateret til studiedesign.
Overordnet risiko for bias	Uklar	Der er overordnet set moderat risiko for bias.



Table 9-18. Vurdering af risiko for bias COSMOS

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Uklar	Dobbelt-blindt randomiseret studie (2:1). Metode for randomisering ikke angivet.
Blinding af tildelingen	Uklar	Ikke angivet, hvordan blinding af allokering er sikret.
Blinding af deltager og personale	Lav	Angivet som dobbeltblindet. I protokol angivet som tripleblindet. <i>“Study personnel, including independent joint assessors and the study team, were blinded throughout the study”.</i>
Blinding af assessor	Lav	Passende blinding af assessor. I protokol angivet som tripleblindet. <i>“Study personnel, including independent joint assessors and the study team, were blinded throughout the study”.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Alle patienter i hhv. interventions- og komparatorgruppen indgår i analyserne, og manglende data blev fortolket som non-responders. Antal, der droppede ud inden 24 uger, var ligeligt fordelt mellem intervention og placebogruppen (8 % i hver gruppe).
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	ACR50 synes analyseret som anført i protokollen, dog er der ekstra analyse for analyse efter <i>early escaper</i> korrektion.
Andet bias	Høj	Ubalance i baseline: Kvinder 54 % vs. 46 %, vægt 84kg vs. 92 kg, psoriasis 21,5 % vs. 17,7 %, IGA-score ≤ 2 21 % vs. 30 % i hhv. guselkumab- og placebogruppen. Der har været fejl i forhold til, om patienter er kommet i <i>early escape</i> -gruppen, hvilket giver usikkerhed på resultatet for effekt, formentlig ikke til fordel for interventionen.
Overordnet risiko for bias	Høj	Der er overordnet set høj risiko for bias med baggrund i ubalance i baseline og fejl i forhold til tolkning af <i>early escapers</i> .



Tabel 9-19. Vurdering af risiko for bias KEEPSAKE 1

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseret 1:1 ved interaktiv responsteknologi
Blinding af tildelingen	Lav	Interaktiv teknologi anvendt ved tildeling af blindet behandling. <i>"To receive subcutaneously administered risankizumab 150 mg or matching placebo in a blinded fashion".</i>
Blinding af deltager og personale	Lav	Dobbelt-blindt indtil uge 24. I protokol: <i>"The Investigator, study site personnel, and the subject will remain blinded to each subject's treatment in Period 1 throughout the study".</i>
Blinding af assessor	Lav	ACR bygger på CRP og en række vurdering/spørgeskema, som patienten og behandlende læge udfylder. Disse er så vidt muligt blindet ved udfyldelse. Iflg. protokol: <i>"if possible, the investigator assessments should be performed by an independent and blinded assessor who should not perform any other study related procedures.</i> <i>An unblinded analysis will be conducted after all subjects have completed Week 24 or have prematurely discontinued for the purpose of initial regulatory submission".</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Alle patienter i hhv. interventions- og komparatorgruppen indgår i analyserne. Kun data for få patienter, manglende data blev overvejende tolket som non-reponders. Mindre end 3 % manglede data som følge af COVID-19. Alle blev analyseret i ITT-analysen, og manglende data blev passende fortolket. Ca. lige mange <i>missing data</i> i de 2 grupper. <i>"Efficacy analyses were conducted on the full analysis set, which included all randomised patients who received one or more doses of the study drug.</i> <i>For categorical efficacy endpoints, missing data unrelated to COVID-19 were handled by non-responder imputation, and missing data due to COVID-19 were handle by multiple imputation".</i>



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	ACR50 synes analyseret, som anført i protokollen, og der er ikke noget, der tyder på udvælgelse af resultater.
Andet bias	Lav	Balanceret baseline data. Ingen særlige forhold relateret til studiedesign.
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.



Table 9-20. Vurdering af risiko for bias KEEPSAKE 2

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseret 1:1 ved interaktiv respons teknologi.
Blinding af tildelingen	Lav	Interaktiv teknologi anvendt ved tildeling af blindet behandling. <i>Treatment with risankizumab 150 mg or matched placebo.</i>
Blinding af deltager og personale	Lav	Dobbelt-blindet indtil uge 24. <i>Double-blind treatment with risankizumab 150 mg or matched placebo for 24 weeks, administered subcutaneously at weeks 0, 4 and 16.</i>
Blinding af assessor	Lav	ACR bygger på CRP og en række vurdering/spørgeskema, som patienten og behandlende læge udfylder. Disse er blindet ved udfyldelse. <i>If possible, the investigator assessments should be performed by an independent and blinded assessor who should not perform any other study related procedures.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Alle patienter, undtagen 1 i hhv. interventions- og komparatorgruppen, indgår i analyserne. Flere patienter udgik af studiet i placebogruppen, ca. 10 %, og ca. 4 % i interventionsgruppe. Manglende data blev overvejende tolket som non-responders.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Som anført i protokollen, og der er ikke noget, der tyder på udvælgelse af resultater.
Andet bias	Uklar	Færre patienter i placebogruppen (90,5 %) end i interventionsgruppen fuldførte, (96,5 %) (trak samtykke tilbage eller stoppede pga. mangel på effekt). Generelt balanceret ved baseline, men enthesitis 65 % vs. 72 % og dactylitis 40 % vs. 57 % var mindre hyppigere i intervention sammenlignet med placebo, hvilket kan have været årsag til at flere dropouts i placebo.
Overordnet risiko for bias	Uklar	Der er overordnet set moderat risiko for bias.



Vurdering af studier, som også er vurderet af McInnes et al.

Table 9-21. Vurdering af risiko for bias SPIRIT P2

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseret ved computer teknologi <i>Patients were randomised 1:1:1 computer-generated random sequence with stratification by country and TNFinhibitor experience.</i>
Blinding af tildelingen	Uklar	Ikke angivet, hvordan blinding af allokering er sikret.
Blinding af deltager og personale	Lav	Angivet, at patient og personale er blindet. <i>Patients and investigators were masked to treatment assignment with doses every 2 weeks provided in identical prefilled syringes supplied by Eli Lilly and Company.</i> <i>The investigators, study site personnel, and patients were blinded to the inadequate response criteria.</i>
Blinding af assessor	Lav	Angivet, at sponsor er blindet (men ikke ved analysen). <i>Funder personnel remained masked until the week-24 analysis.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Uklar	Alle randomiserede er analyseret. Patienter, som ophører behandling, tolkes som non-responders. Men stort og ulige frafald i placebo og interventionsgrupper: 11/118, 14/122 og 24/123 (placebo). <i>Efficacy and health outcomes were analysed with the intention-to-treat population defined as all patients who were randomly assigned noted. Patients who had missing data, who were deemed inadequate responders at week 16, or who discontinued treatment early were imputed as nonresponders.</i> <i>No patients were excluded from the efficacy and safety analyses.</i>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	ACR50 synes analyseret som anført i protokollen, og der er ikke noget, der tyder på udvælgelse af resultater
Andet bias	Uklar	Overordnet balanceret baseline. Lidt flere i ixekizumab dosering hver 2. uge end hver 4 uge, og i placebo var samtidig i behandling med MTX hhv. 59 %, 49 % og 44 %.
Overordnet risiko for bias	Uklar	Der er overordnet set moderat risiko for bias.



Tabel 9-22. Vurdering af risiko for bias OPAL BROADEN

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseret ved computerteknologi. <i>An automated Web-based randomization system, to receive one of the following regimens</i>
Blinding af tildelingen	Lav	Passende allokeringsprocedure. <i>An automated Web-based randomization system, to receive one of the following regimens.</i>
Blinding af deltager og personale	Lav	Patient og investigator var blindet. <i>This study was patient-, investigator-, and sponsor-blinded. Placebo was provided as oral tablets and prefilled syringes matching those of tofacitinib and adalimumab, respectively. All patients received both tablets and injections to maintain the blind.</i>
Blinding af assessor	Lav	Assessor-blindet. <i>All rheumatological and dermatological assessments were performed by qualified, trained assessors who were blinded to the patient's safety data, previous efficacy data, and treatment randomization.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Uklar	Fleere i placebo stoppede (15-19 % vs. 8-11 %). Blev tolket som non-responders.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	ACR50 synes analyseret som anført i protokollen, og der er ikke noget, der tyder på udvælgelse af resultater. Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Andet bias	Uklar	Ubalance i baseline i gruppen. Adalimumab gruppen var 79 % i MTX behandling, hvilket var +12-13 % point lavere end de øvrige grupper. Adalimumabgruppen havde også mindre ledaffektion. Glucokortikoid svinger mellem 17 % i placebo til 27 % i tofacitinib 5 mg.
Overordnet risiko for bias	Uklar	Der er overordnet set moderat risiko for bias.



Tabel 9-23. Vurdering af risiko for bias DISCOVER 1

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseret ved computerteknologi. <i>Centrally randomly assigned using an interactive web response system (with computergenerated permuted-block randomization stratified by baseline non-biologic DMARD use [yes vs no] and previous.</i>
Blinding af tildelingen	Lav	Passende allokeringproces. <i>An interactive web response system. Placebo and guselkumab were provided in identical prefilled syringes with non-identifying labels, and patients in each treatment group received the same number of injections at the same timepoints masked to treatment assignment throughout the study.</i>
Blinding af deltager og personale	Lav	Blinding af patienter og personale. <i>Timepoints to ensure that patients and all study site personnel were masked to treatment assignment throughout the study.</i>
Blinding af assessor	Uklar	Uklart om blindet for assessor <i>Independent assessors evaluated joints for tenderness.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Udgået tolket som non-responders. Flere i placebo udgik 12 vers. 3 og 4.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Rapporteres efter 2 producer, men virker til at alle data er rapporteret.
Andet bias	Uklar	Lidt ubalance i baseline og en del protokolafvigelser. <i>Up to week 24, more patients in the placebo than in the guselkumab groups discontinued study treatment, most commonly because of inadequate efficacy. 362 (95 %) of 381 patients continued the study major protocol deviations occurred in the combined guselkumab groups (28 [11 %] of 255) and the placebo group (16 [13 %] of 126). Five patients (four guselkumab group and one placebo group) entered the study without satisfying all eligibility criteria and one patient (placebo group) received the incorrect treatment or dose. No deviation was considered to affect the overall results.</i>
Overordnet risiko for bias	Uklar	Der er overordnet set moderat risiko for bias.



Tabel 9-24. Vurdering af risiko for bias IMPACT 2

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseret, men det er ikke angivet hvordan. <i>Randomization was stratified by investigational site and baseline MTX use and was performed using a dynamic patient allocation algorithm.</i>
Blinding af tildelingen	Lav	Angiver en form for algoritme for allokering. <i>..using a blinded procedure that was part of an interactive patient allocation algorithm so that the option for early escape was not at the discretion of the patient or the physician.</i>
Blinding af deltager og personale	Lav	Angiver, at det er dobbeltblinded, og at begge fik infusioner, og at de blev indgivet af blindet personale, men ikke blindet farmaceut. <i>The study drug was prepared by an unblinded research pharmacist. Infliximab was supplied in single-use 20 ml vials containing 100 mg of the lyophilised powder. Placebo was identically formulated except that it did not contain infliximab. Study drug infusion was started within 3 hours of reconstitution. The infusion solution was administered by blinded investigators over 2 hours.</i>
Blinding af assessor	Uklar	Ikke angivet.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Ca. lige mange i hver gruppe falder fra. 11 % i placebo vs. 7 % i intervention. Alle synes analyseret. Early escapers og ophør tolkes som non-responders.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	ACR50 synes analyseret som anført i protokollen, og der er ikke noget, der tyder på udvælgelse af resultater.
Andet bias	Uklar	Balance i baseline bortset fra mange mænd i infliximabgruppen (91 % vs. 71 % i placebo). Uklart, hvordan fejlbehandlede blev analyseret. <i>Three patients in the placebo group received infliximab at the first infusion in error and were not included in the safety analysis in the placebo group.</i>
Overordnet risiko for bias	Uklar	Der er overordnet set moderat risiko for bias.



Tabel 9-25. Vurdering af risiko for bias SUMMIT 1

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Passende randomiseringsproces. <i>Dynamic central randomisation based on an algorithm implemented in the interactive voice–web response system used in the study minimised the imbalance in the distribution of patients across treatment groups within the levels of each stratification factor—ie, investigational site, baseline weight (≤ 100 kg or >100 kg), and baseline methotrexate use.</i>
Blinding af tildelingen	Lav	Passende allokeringprocedure. <i>On the basis of the algorithm, the interactive system assigned a unique treatment code, which dictated the treatment assignment and matching study drug kit.</i>
Blinding af deltager og personale	Lav	Personale og patienter var blindede. <i>All study site personnel with roles in the study and patients were masked to treatment assignment; study drug kits were identical irrespective of treatment. To maintain the masking, each administration of study agent comprised two subcutaneous injections (one placebo and one ustekinumab injection or two placebo injections), which were identical.</i>
Blinding af assessor	Uklar	Resultater var analyseret ublindet. Ingen information om assessor og analyse ublindet. <i>At the week 24 database lock, the data were unmasked to the sponsor for analysis.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Kun få i hver gruppe holdt op inden uge 24. Lidt flere i placebo. Alle tolket som non-responders. For early escapers blev værdi carried forward i alle grupper. <i>Patients who discontinued the study drug before week 24 or had missing data at week 24 were deemed non-responders for most of the week 24 binary endpoints.</i>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	ACR50 synes analyseret som beskrevet i protokol
Andet bias	Lav	Baseline velbalanceret, men lidt højere gennemsnitlig dosis af systemisk glukokortikoid i interventionsgrupperne vs. placebo 6.9 mg/5.9 mg.
Overordnet risiko for bias	Uklar	Der er overordnet set lav-moderat risiko for bias.



Tabel 9-26. Vurdering af risiko for bias SELECT PSA 2

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Passede randomiseringsproces. <i>An Interactive Response Technology system was used to assign patients, in a 2:2:1:1 ratio, to one of the following regimens: upadacitinib 15 mg once per day, upadacitinib 30 mg once perday or placebo.</i>
Blinding af tildelingen	Lav	Passende allokeringsproces. <i>An Interactive Response Technology system was used to assign.</i>
Blinding af deltager og personale (Lav	Angiver, at det er dobbeltblindt, men ikke hvem der var blindet
Blinding af assessor	Uklar	Ublindet analyse ved uge 24. Ingen information om assessor. <i>The trial is ongoing; data presented include the 24-week placebo-controlled period during which investigators and the sponsor were blinded to treatment assignment.</i> <i>An unblinded analyses was performed at week 24 (mease 2021).</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Uklar	Mange og flere ophørte i placebogrupeer (24 % og 13 % vs. 9 % og 11 % i intervention. Flere i placebo trak samtykke tilbage end andre grupper. Angiver, at patienter, som stopper, tolkes som non-responders.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	ACR50 synes analyseret som beskrevet i protokol.
Andet bias	Lav	Baseline velbalanceret.
Overordnet risiko for bias	Uklar	Der er overordnet set moderat risiko for bias.



Table 9-27. Vurdering af risiko for bias ASTREA

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Passende randomisering. <i>Using a central interactive voiceresponse system, patients were randomly assigned (1:1) in a double-blind manner to receive subcutaneous abatacept 125 mg weekly or matched placebo for 24 weeks.</i>
Blinding af tildelingen	Lav	Passende allokering. <i>Using a central interactive voice response system, patients were randomly assigned (1:1)</i>
Blinding af deltager og personale	Lav	Dobbeltblindet. <i>A double-blind manner to receive subcutaneous abatacept 125 mg weekly or matched placebo for 24 weeks.</i>
Blinding af assessor	Lav	Blindet assessor. <i>Assessors were blinded to patient identity, treatment and clinical data.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Kun få stoppede behandling, og årsagen var sammenlignelig i de 2 grupper.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	ACR50 synes analyseret som beskrevet i protokol.
Andet bias	Lav	Baseline velbalanceret.
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav-moderat risiko for bias.

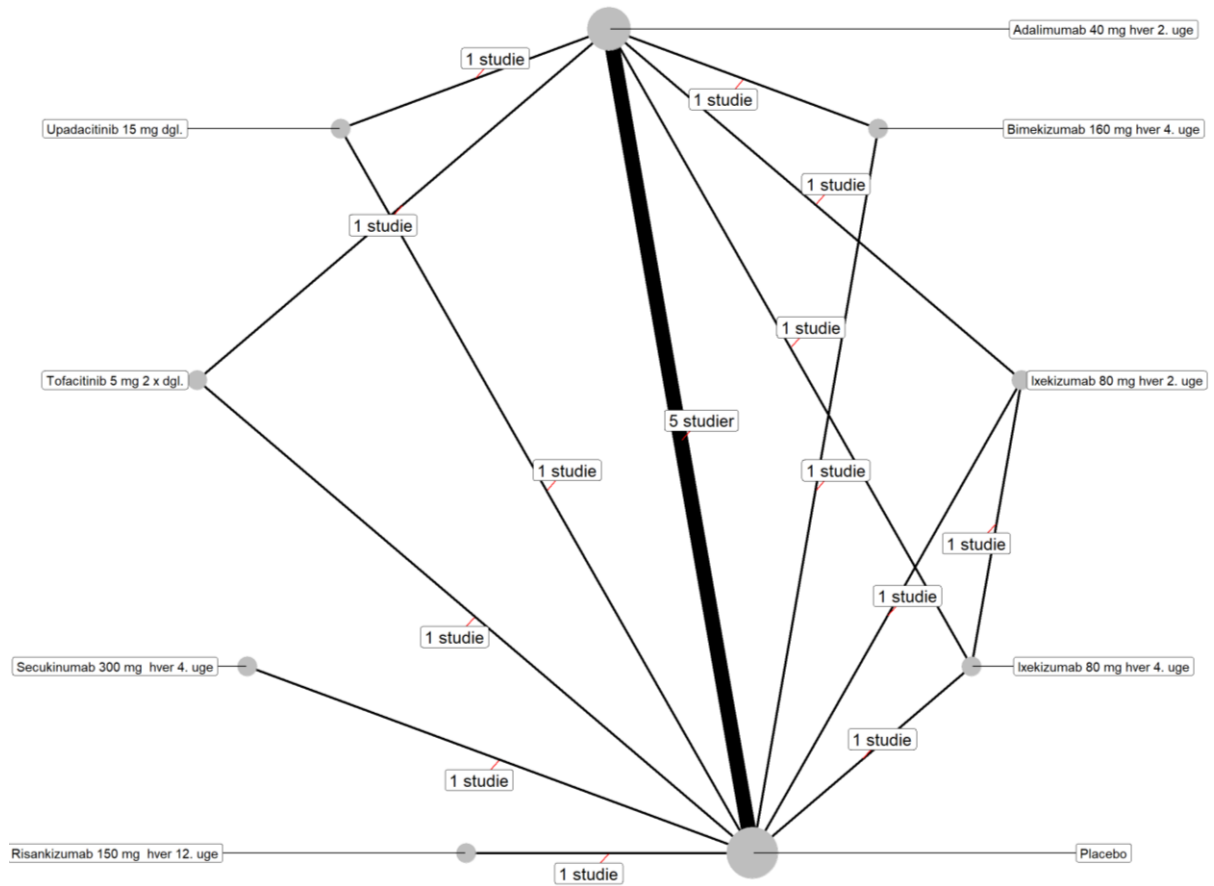


Tabel 9-28. Vurdering af risiko for bias FUTURE 3

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Passede randomiseringsproces.</p> <p><i>Randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel group.</i></p>
Blinding af tildelingen	Lav	<p>Anvendt interaktiv computerteknologi</p> <p><i>Eligible patients were randomized (1:1:1) by means of an interactive response technology (IRT) to one of two secukinumab dose groups (secukinumab 300 mg or 150 mg) or placebo.</i></p>
Blinding af deltager og personale	Lav	<p>Blinding af personale og patienter.</p> <p><i>Double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel group.</i></p> <p><i>Patients in the secukinumab groups received s.c. secukinumab at a dose of 300 mg (2 × 1.0 ml autoinjector) or 150 mg (1.0 ml autoinjector + 1.0 ml placebo autoinjector) at baseline, weeks 1, 2, 3, and 4, and every 4 weeks thereafter. Patients in the placebo group (2 × 1.0ml placebo autoinjector) were treated according to the same administration schedule as the active drug.</i></p>
Blinding af assessor	Lav	<p>Assessor angives blindet.</p> <p>Clinical trial gov: Masking: Quadruple (Participant Care Provider, investigator, outcomes, assessor)</p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<p>6-9 % ophørte behandling og antal og årsag ligeligt fordelt mellem grupperne.</p> <p><i>Evaluations of efficacy were performed on the full analysis set (FAS), which comprised all randomized patients to whom treatment had been assigned.</i></p> <p><i>Missing values, including those due to discontinuation of study treatment, were imputed as failures to achieve the given response (nonresponses).</i></p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>ACR50 synes analyseret som beskrevet i protokol.</p>
Andet bias	Lav	<p>Baseline var balanceret imellem grupperne.</p>
Overordnet risiko for bias	Lav	<p>Der er overordnet set lav risiko for bias.</p>



Bilag 7: NMA for livskvalitet



Figur 9-4. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 vitality (b/tsDMARDs-naive +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger, klinisk spørgsmål 1



Tabel 9-29. Netværksmetaanalyse for SF36 vitality (b/tsDMARD-naive +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	MD vs. placebo	P-score
Upadacitinib 15 mg dgl.	9,03 (4,17; 13,89) (*)	0,85
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	8,30 (2,25; 14,35) (*)	0,78
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	7,24 (0,40; 14,08) (*)	0,69
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	5,64 (-0,62; 11,90)	0,56
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	4,85 (2,28; 7,43) (*)	0,49
Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	3,95 (-0,87; 8,77)	0,40
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	3,65 (-0,80; 8,10)	0,36
Risankizumab 150 mg hver 12. uge	3,20 (-1,68; 8,08)	0,33
Placebo	Placebo	0,03

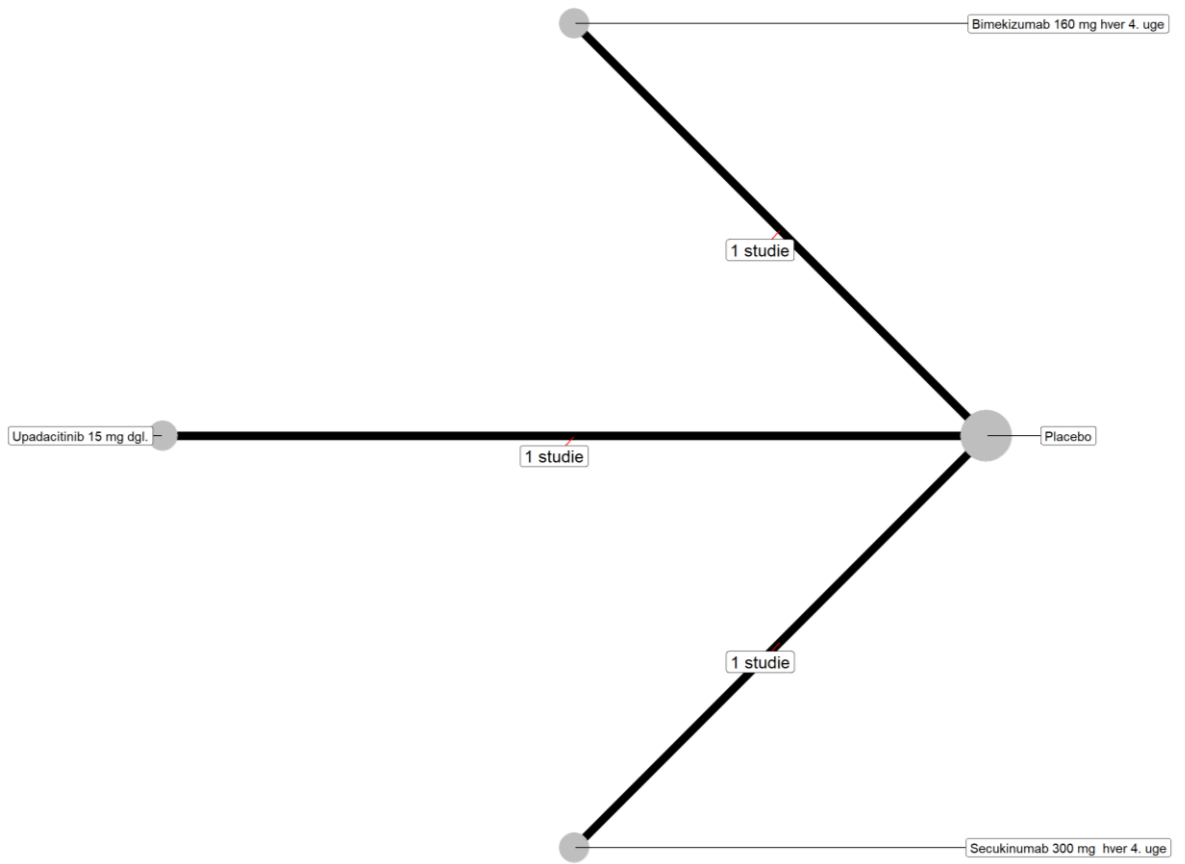


Tabel 9-30. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 vitality (b/tsDMARD-naive +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger, fuld NMA (indbyrdes sammenligninger)

Intervention	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	Placebo	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	Upadacitinib 15 mg dgl.
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	1,21 (-3,28; 5,70)	-0,79 (-7,13; 5,55)	-2,39 (-9,30; 4,52)	4,85 (2,28; 7,43) (*)	1,65 (-3,86; 7,17)	-3,45 (-10,02; 3,13)	0,90 (-3,91; 5,71)	-4,17 (-9,03; 0,69)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	-1,21 (-5,70; 3,28)	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	-1,99 (-9,50; 5,51)	-3,59 (-11,59; 4,40)	3,65 (-0,80; 8,10)	0,45 (-6,15; 7,05)	-4,65 (-12,16; 2,86)	-0,30 (-6,61; 6,01)	-5,38 (-11,72; 0,97)
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	0,79 (-5,55; 7,13)	1,99 (-5,51; 9,50)	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	-1,60 (-9,26; 6,06)	5,64 (-0,62; 11,90)	2,44 (-5,49; 10,38)	-2,66 (-11,36; 6,05)	1,69 (-6,03; 9,41)	-3,38 (-11,13; 4,36)
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	2,39 (-4,52; 9,30)	3,59 (-4,40; 11,59)	1,60 (-6,06; 9,26)	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	7,24 (0,40; 14,08) (*)	4,04 (-4,36; 12,44)	-1,06 (-10,19; 8,07)	3,29 (-4,90; 11,48)	-1,78 (-10,00; 6,43)
Placebo	-4,85 (-7,43; - 2,28) (*)	-3,65 (-8,10; 0,80)	-5,64 (-11,90; 0,62)	-7,24 (-14,08; - 0,40) (*)	Placebo	-3,20 (-8,08; 1,68)	-8,30 (-14,35; - 2,25) (*)	-3,95 (-8,77; 0,87)	-9,03 (-13,89; - 4,17) (*)
Risankizumab 150 mg hver 12. uge	-1,65 (-7,17; 3,86)	-0,45 (-7,05; 6,15)	-2,44 (-10,38; 5,49)	-4,04 (-12,44; 4,36)	3,20 (-1,68; 8,08)	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	-5,10 (-12,87; 2,67)	-0,75 (-7,61; 6,10)	-5,83 (-12,71; 1,06)
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	3,45 (-3,13; 10,02)	4,65 (-2,86; 12,16)	2,66 (-6,05; 11,36)	1,06 (-8,07; 10,19)	8,30 (2,25; 14,35) (*)	5,10 (-2,67; 12,87)	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	4,35 (-3,38; 12,08)	-0,73 (-8,49; 7,03)



Intervention	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	Placebo	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	Upadacitinib 15 mg dgl.
Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	-0,90 (-5,71; 3,91)	0,30 (-6,01; 6,61)	-1,69 (-9,41; 6,03)	-3,29 (-11,48; 4,90)	3,95 (-0,87; 8,77)	0,75 (-6,10; 7,61)	-4,35 (-12,08; 3,38)	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl,	-5,08 (-11,67; 1,52)
Upadacitinib 15 mg dgl.	4,17 (-0,69; 9,03)	5,38 (-0,97; 11,72)	3,38 (-4,36; 11,13)	1,78 (-6,43; 10,00)	9,03 (4,17; 13,89) (*)	5,83 (-1,06; 12,71)	0,73 (-7,03; 8,49)	5,08 (-1,52; 11,67)	Upadacitinib 15 mg dgl,



Figur 9-5. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 vitality (b/tsDMARDs-erfarne +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger, klinisk spørgsmål 2

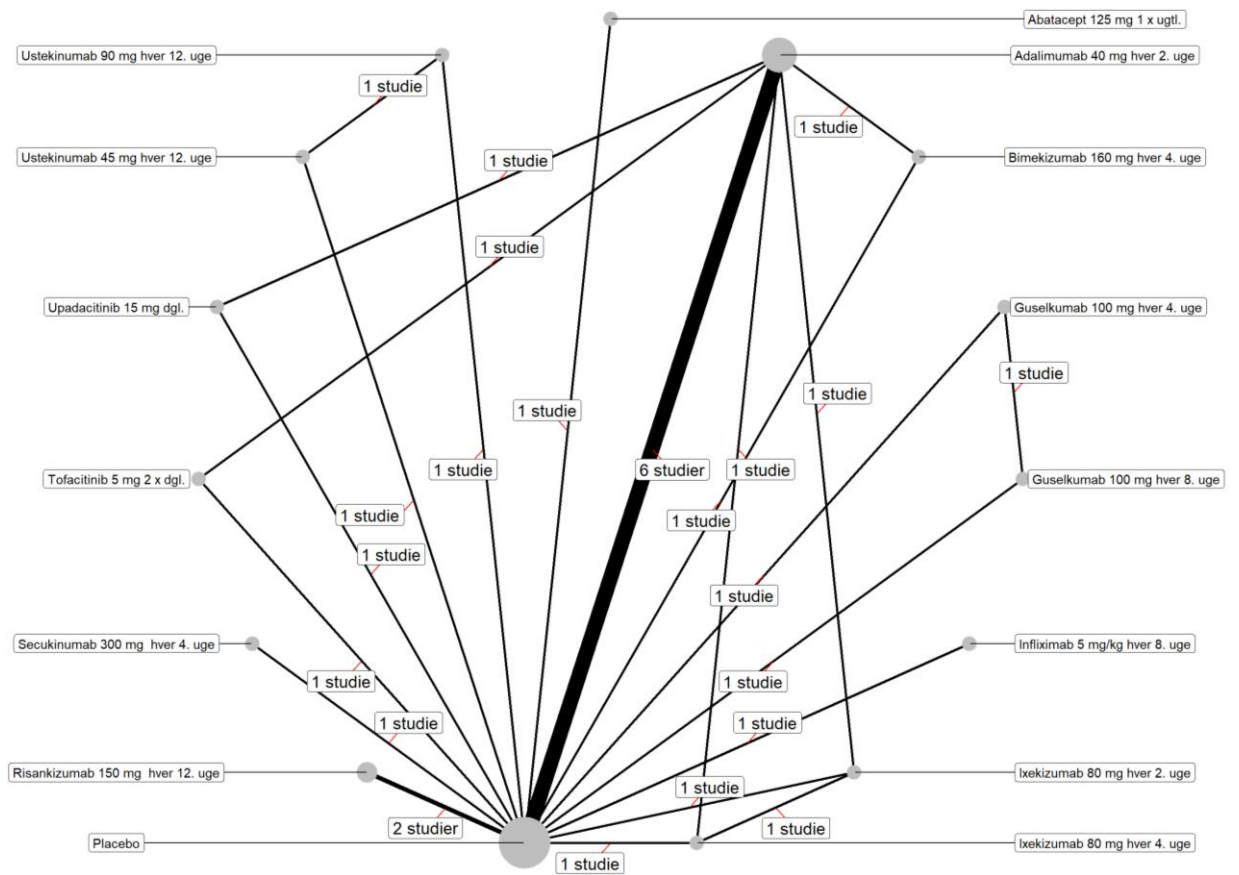


Tabel 9-31. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 vitality (b/tsDMARD erfarne +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger sammenlignet med placebo

Intervention	MD vs. placebo	P-score
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	10,80 (4,12; 17,48) (*)	0,91
Upadacitinib 15 mg dgl.	7,70 (3,99; 11,41) (*)	0,70
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	5,14 (3,39; 6,88) (*)	0,39
Placebo	Placebo	0,00

Tabel 9-32. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 vitality (b/tsDMARD-erfarne +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Placebo	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	Upadacitinib 15 mg dgl.
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	5,14 (3,39; 6,88) (*)	-5,66 (-12,56; 1,23)	-2,56 (-6,67; 1,54)
Placebo	-5,14 (-6,88; -3,39) (*)	Placebo	-10,80 (-17,48; -4,12) (*)	-7,70 (-11,41; -3,99) (*)
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	5,66 (-1,23; 12,56)	10,80 (4,12; 17,48) (*)	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	3,10 (-4,54; 10,74)
Upadacitinib 15 mg dgl.	2,56 (-1,54; 6,67)	7,70 (3,99; 11,41) (*)	-3,10 (-10,74; 4,54)	Upadacitinib 15 mg dgl.



Figur 9-6. Subnetværksmetaanalyse vedr. SF36 MCS (b/tsDMARDs-naive +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger for alt undtagen Etanercept og MTX



Tabel 9-33. Subnetværksmetaanalyse vedr. SF36 MCS (b/tsDMARD-naive +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger for alt undtagen etanercept og MTX sammenlignet med placebo

Intervention	MD vs. placebo	P-score
Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	3,50 (0,24; 6,76) (*)	0,78
Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	3,00 (0,03; 5,97) (*)	0,72
Ustekinumab 90 mg hver 12. uge	4,10 (-4,02; 12,22)	0,70
Upadacitinib 15 mg dgl.	2,14 (0,96; 3,33) (*)	0,62
Guselkumab 100 mg hver 4. uge	2,08 (0,57; 3,59) (*)	0,59
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	2,13 (-0,50; 4,76)	0,58
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	2,03 (0,52; 3,54) (*)	0,58
Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	2,40 (-5,65; 10,45)	0,55
Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	1,89 (-0,37; 4,16)	0,53
Risankizumab 150 mg hver 12. uge	1,81 (0,78; 2,85) (*)	0,52
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	1,42 (0,63; 2,21) (*)	0,40
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	1,25 (0,15; 2,34) (*)	0,35
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	0,63 (-1,79; 3,05)	0,25
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	0,70 (-0,99; 2,39)	0,24
Placebo	Placebo	0,08



Tabel 9-34. Subnetværksmetaanalyse vedr. SF36 MCS (b/tsDMARD-naive +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger for alt undtagen Etanercept og MTX

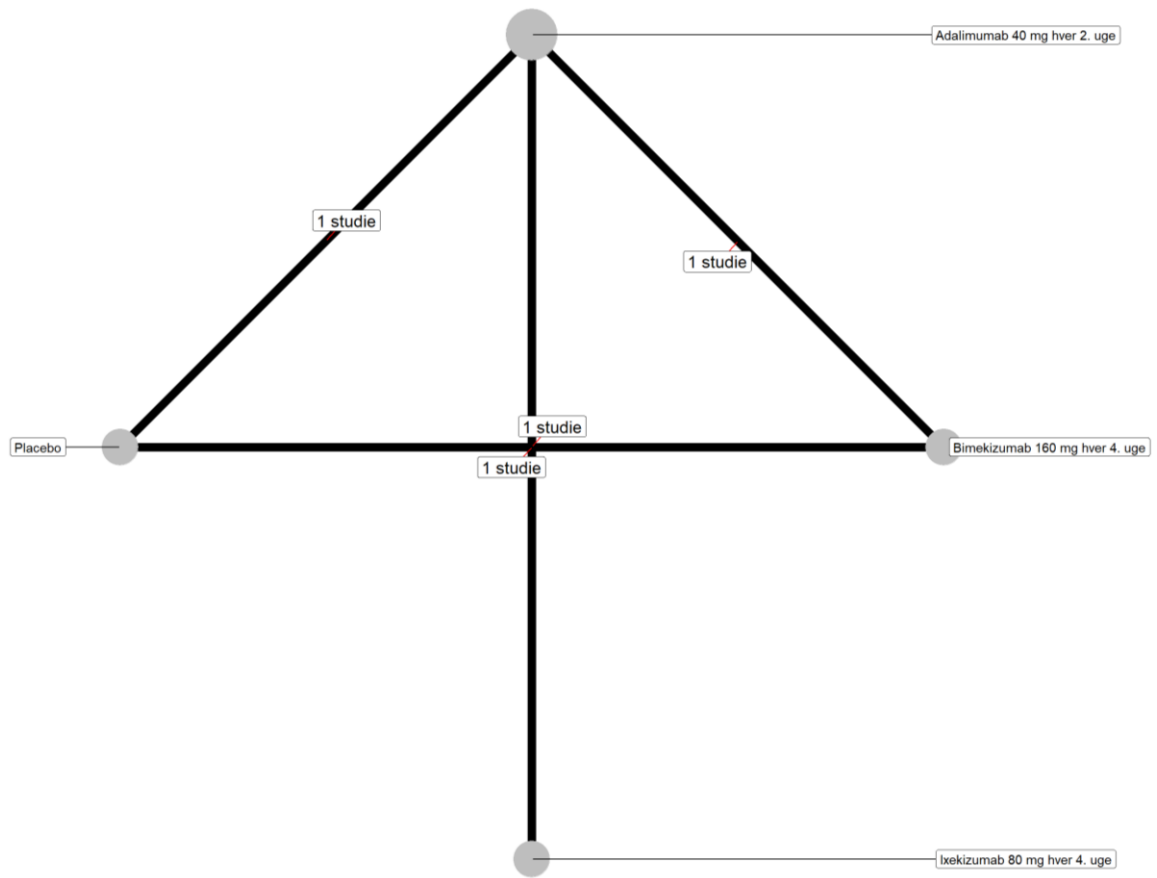
Intervention	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Bimekizu mab 160 mg hver 4. uge	Guselku mab 100 mg hver 4. uge	Guselku mab 100 mg hver 8. uge	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	Ixekizum ab 80 mg hver 2. uge	Ixekizum ab 80 mg hver 4. uge	Placebo	Risankizu mab 150 mg hver 12. uge	Secukinum ab 300 mg hver 4. uge	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	Upadacitinib 15 mg dgl.	Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	Ustekinumab 90 mg hver 12. uge
Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	Abatacept 125 mg 1 x ugtl,	1,58 (-1,49; 4,65)	1,75 (-1,41; 4,91)	0,92 (-2,41; 4,25)	0,97 (-2,36; 4,30)	-0,50 (-4,91; 3,91)	2,37 (-1,46; 6,20)	0,87 (-3,09; 4,84)	3,00 (0,03; 5,97) (*)	1,19 (-1,95; 4,33)	2,30 (-1,11; 5,71)	1,11 (-2,62; 4,84)	0,86 (-2,34; 4,05)	0,60 (-7,98; 9,18)
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	-1,58 (-4,65; 1,49)	Adalimum ab 40 mg hver 2, uge	0,17 (-1,02; 1,37)	-0,66 (-2,36; 1,05)	-0,61 (-2,32; 1,10)	-2,08 (-5,43; 1,27)	0,79 (-1,63; 3,22)	-0,71 (-3,34; 1,93)	1,42 (0,63; 2,21) (*)	-0,39 (-1,70; 0,91)	0,72 (-1,14; 2,58)	-0,47 (-2,73; 1,78)	-0,72 (-1,88; 0,43)	-0,98 (-9,07; 7,11)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	-1,75 (-4,91; 1,41)	-0,17 (-1,37; 1,02)	Bimekizu mab 160 mg hver 4, uge	-0,83 (-2,70; 1,03)	-0,78 (-2,65; 1,08)	-2,25 (-5,69; 1,18)	0,62 (-2,00; 3,24)	-0,88 (-3,69; 1,93)	1,25 (0,15; 2,34) (*)	-0,57 (-2,07; 0,94)	0,55 (-1,46; 2,56)	-0,65 (-3,12; 1,82)	-0,90 (-2,44; 0,64)	-1,15 (-9,28; 6,97)
Guselkumab 100 mg hver 4. uge	-0,92 (-4,25; 2,41)	0,66 (-1,05; 2,36)	0,83 (-1,03; 2,70)	Guselku mab 100 mg hver 4, uge	0,05 (-1,45; 1,55)	-1,42 (-5,01; 2,17)	1,45 (-1,40; 4,30)	-0,05 (-3,08; 2,98)	2,08 (0,57; 3,59) (*)	0,27 (-1,56; 2,09)	1,38 (-0,88; 3,64)	0,19 (-2,53; 2,91)	-0,06 (-1,98; 1,85)	-0,32 (-8,51; 7,87)
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	-0,97 (-4,30; 2,36)	0,61 (-1,10; 2,32)	0,78 (-1,08; 2,65)	-0,05 (-1,55; 1,45)	Guselkuma b 100 mg hver 8, uge	-1,47 (-5,06; 2,12)	1,40 (-1,45; 4,26)	-0,10 (-3,13; 2,94)	2,03 (0,52; 3,54) (*)	0,22 (-1,62; 2,05)	1,33 (-0,94; 3,60)	0,14 (-2,58; 2,86)	-0,11 (-2,04; 1,81)	-0,37 (-8,56; 7,82)
Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	0,50 (-3,91; 4,91)	2,08 (-1,27; 5,43)	2,25 (-1,18; 5,69)	1,42 (-2,17; 5,01)	1,47 (-2,12; 5,06)	Inflixima b 5 mg/kg hver 8, uge	2,87 (-1,19; 6,93)	1,37 (-2,81; 5,56)	3,50 (0,24; 6,76) (*)	1,69 (-1,73; 5,10)	2,80 (-0,87; 6,47)	1,61 (-2,36; 5,57)	1,36 (-2,11; 4,82)	1,10 (-7,58; 9,78)



Intervention	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	Placebo	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	Upadacitinib 15 mg dgl.	Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	Ustekinumab 90 mg hver 12. uge
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	-2,37 (-6,20; 1,46)	-0,79 (-3,22; 1,63)	-0,62 (-3,24; 2,00)	-1,45 (-4,30; 1,40)	-1,40 (-4,26; 1,45)	-2,87 (-6,93; 1,19)	Ixekizumab 80 mg hver 2, uge	-1,50 (-4,52; 1,52)	0,63 (-1,79; 3,05)	-1,19 (-3,82; 1,45)	-0,07 (-3,02; 2,88)	-1,27 (-4,53; 2,00)	-1,52 (-4,15; 1,11)	-1,77 (-10,18; 6,63)
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	-0,87 (-4,84; 3,09)	0,71 (-1,93; 3,34)	0,88 (-1,93; 3,69)	0,05 (-2,98; 3,08)	0,10 (-2,94; 3,13)	-1,37 (-5,56; 2,81)	1,50 (-1,52; 4,52)	Ixekizumab 80 mg hver 4, uge	2,13 (-0,50; 4,76)	0,31 (-2,51; 3,14)	1,43 (-1,70; 4,55)	0,23 (-3,19; 3,66)	-0,02 (-2,84; 2,81)	-0,27 (-8,74; 8,19)
Placebo	-3,00 (-5,97; 0,03) (*)	-1,42 (-2,21; 0,63) (*)	-1,25 (-2,34; 0,15) (*)	-2,08 (-3,59; 0,57) (*)	-2,03 (-3,54; 0,52) (*)	-3,50 (-6,76; 0,24) (*)	-0,63 (-3,05; 1,79)	-2,13 (-4,76; 0,50)	Placebo	-1,81 (-2,85; 0,78) (*)	-0,70 (-2,39; 0,99)	-1,89 (-4,16; 0,37)	-2,14 (-3,33; 0,96) (*)	-2,40 (-10,45; 5,65)
Risankizumab 150 mg hver 12. uge	-1,19 (-4,33; 1,95)	0,39 (-0,91; 1,70)	0,57 (-0,94; 2,07)	-0,27 (-2,09; 1,56)	-0,22 (-2,05; 1,62)	-1,69 (-5,10; 1,73)	1,19 (-1,45; 3,82)	-0,31 (-3,14; 2,51)	1,81 (0,78; 2,85) (*)	Risankizumab 150 mg hver 12, uge	1,11 (-0,86; 3,09)	-0,08 (-2,57; 2,41)	-0,33 (-1,90; 1,24)	-0,59 (-8,70; 7,53)
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	-2,30 (-5,71; 1,11)	-0,72 (-2,58; 1,14)	-0,55 (-2,56; 1,46)	-1,38 (-3,64; 0,88)	-1,33 (-3,60; 0,94)	-2,80 (-6,47; 0,87)	0,07 (-2,88; 3,02)	-1,43 (-4,55; 1,70)	0,70 (-0,99; 2,39)	-1,11 (-3,09; 0,86)	Secukinumab 300 mg hver 4, uge	-1,19 (-4,01; 1,63)	-1,44 (-3,51; 0,62)	-1,70 (-9,92; 6,52)
Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	-1,11 (-4,84; 2,62)	0,47 (-1,78; 2,73)	0,65 (-1,82; 3,12)	-0,19 (-2,91; 2,53)	-0,14 (-2,86; 2,58)	-1,61 (-5,57; 2,36)	1,27 (-2,00; 4,53)	-0,23 (-3,66; 3,19)	1,89 (-0,37; 4,16)	0,08 (-2,41; 2,57)	1,19 (-1,63; 4,01)	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	-0,25 (-2,73; 2,23)	-0,51 (-8,87; 7,85)
Upadacitinib 15 mg dgl.	-0,86 (-4,05; 2,34)	0,72 (-0,43; 1,88)	0,90 (-0,64; 2,44)	0,06 (-1,85; 1,98)	0,11 (-1,81; 2,04)	-1,36 (-4,82; 2,11)	1,52 (-1,11; 4,15)	0,02 (-2,81; 2,84)	2,14 (0,96; 3,33) (*)	0,33 (-1,24; 1,90)	1,44 (-0,62; 3,51)	0,25 (-2,23; 2,73)	Upadacitinib 15 mg dgl.	-0,26 (-8,39; 7,88)



Intervention	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Bimekizu mab 160 mg hver 4. uge	Guselku mab 100 mg hver 4. uge	Guselku mab 100 mg hver 8. uge	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	Ixekizum ab 80 mg hver 2. uge	Ixekizum ab 80 mg hver 4. uge	Placebo	Risankizu mab 150 mg hver 12. uge	Secukinum ab 300 mg hver 4. uge	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	Upadacitinib 15 mg dgl.	Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	Ustekinumab 90 mg hver 12. uge
Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	-0,60 (-9,18; 7,98)	0,98 (- 7,11; 9,07)	1,15 (- 6,97; 9,28)	0,32 (- 7,87; 8,51)	0,37 (- 7,82; 8,56)	-1,10 (- 9,78; 7,58)	1,77 (- 6,63; 10,18)	0,27 (- 8,19; 8,74)	2,40 (- 5,65; 10,45)	0,59 (- 7,53; 8,70)	1,70 (-6,52; 9,92)	0,51 (-7,85; 8,87)	0,26 (-7,88; 8,39)	Ustekinumab 45 mg hver 12, uge
Ustekinumab 90 mg hver 12. uge	1,10 (-7,55; 9,75)	2,68 (- 5,48; 10,84)	2,85 (- 5,34; 11,05)	2,02 (- 6,24; 10,28)	2,07 (- 6,19; 10,33)	0,60 (- 8,15; 9,35)	3,47 (- 5,00; 11,95)	1,97 (- 6,57; 10,51)	4,10 (- 4,02; 12,22)	2,29 (- 5,90; 10,48)	3,40 (-4,90; 11,70)	2,21 (-6,23; 10,64)	1,96 (-6,26; 10,17)	1,70 (-7,00; 10,40)



Figur 9-7. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 MCS (b/tsDMARDs-naive uden moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger, klinisk spørgsmål 1

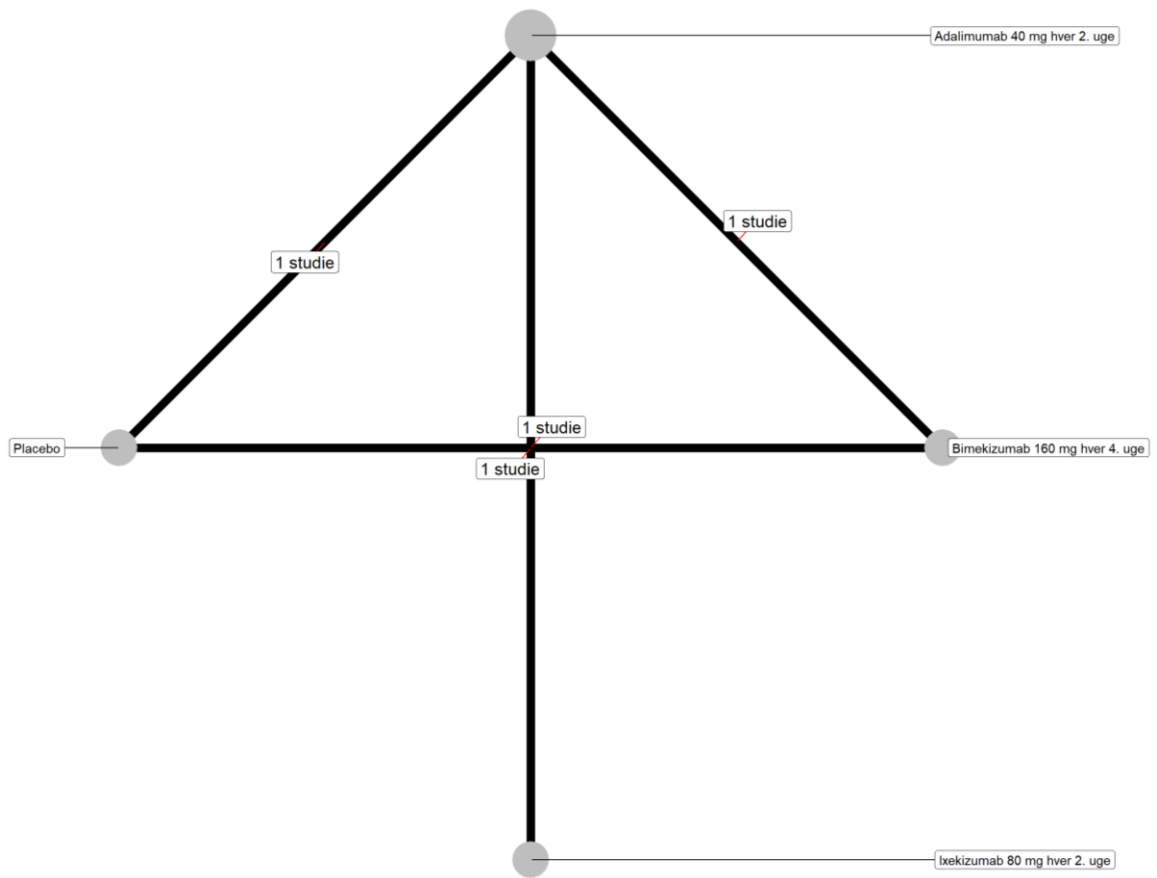


Tabel 9-35. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 MCS (b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger sammenlignet med placebo

Intervention	MD vs. placebo	P-score
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	1,31 (-0,40; 3,02)	0,72
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	1,21 (-1,34; 3,76)	0,62
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	0,93 (-0,31; 2,17)	0,56
Placebo	Placebo	0,10

Tabel 9-36. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 MCS (b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	Placebo
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Adalimumab 40 mg hver 2, uge	0,38 (-1,25; 2,00)	0,10 (-1,79; 1,99)	1,31 (-0,40; 3,02)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	-0,38 (-2,00; 1,25)	Bimekizumab 160 mg hver 4, uge	-0,28 (-2,77; 2,22)	0,93 (-0,31; 2,17)
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	-0,10 (-1,99; 1,79)	0,28 (-2,22; 2,77)	Ixekizumab 80 mg hver 4, uge	1,21 (-1,34; 3,76)
Placebo	-1,31 (-3,02; 0,40)	-0,93 (-2,17; 0,31)	-1,21 (-3,76; 1,34)	Placebo



Figur 9-8. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 MCS (b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger, klinisk spørgsmål 3

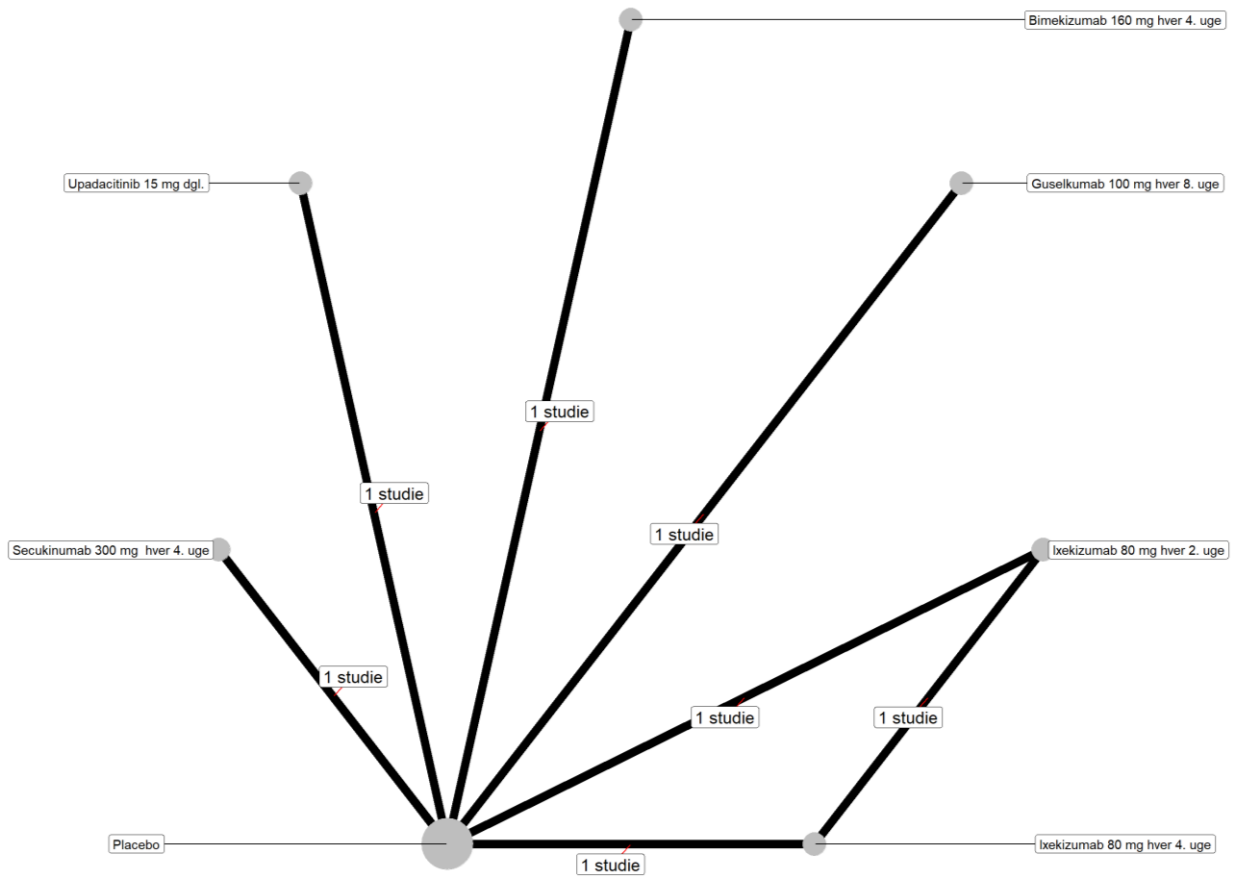


Tabel 9-37. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 MCS (b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	MD vs. placebo	P-score
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	3,16 (-0,89; 7,20)	0,89
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	0,91 (-6,26; 8,08)	0,59
Placebo	Placebo	0,43
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	-2,59 (-8,21; 3,03)	0,08

Tabel 9-38. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 MCS (b/tsDMARD naive med moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	Placebo
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Adalimumab 40 mg hver 2, uge	-5,75 (-10,45; -1,05) (*)	-3,50 (-7,96; 0,96)	-2,59 (-8,21; 3,03)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	5,75 (1,05; 10,45) (*)	Bimekizumab 160 mg hver 4, uge	2,25 (-4,23; 8,72)	3,16 (-0,89; 7,20)
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	3,50 (-0,96; 7,96)	-2,25 (-8,72; 4,23)	Ixekizumab 80 mg hver 2, uge	0,91 (-6,26; 8,08)
Placebo	2,59 (-3,03; 8,21)	-3,16 (-7,20; 0,89)	-0,91 (-8,08; 6,26)	Placebo



Figur 9-9. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 MCS (b/tsDMARDs-erfarne +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger



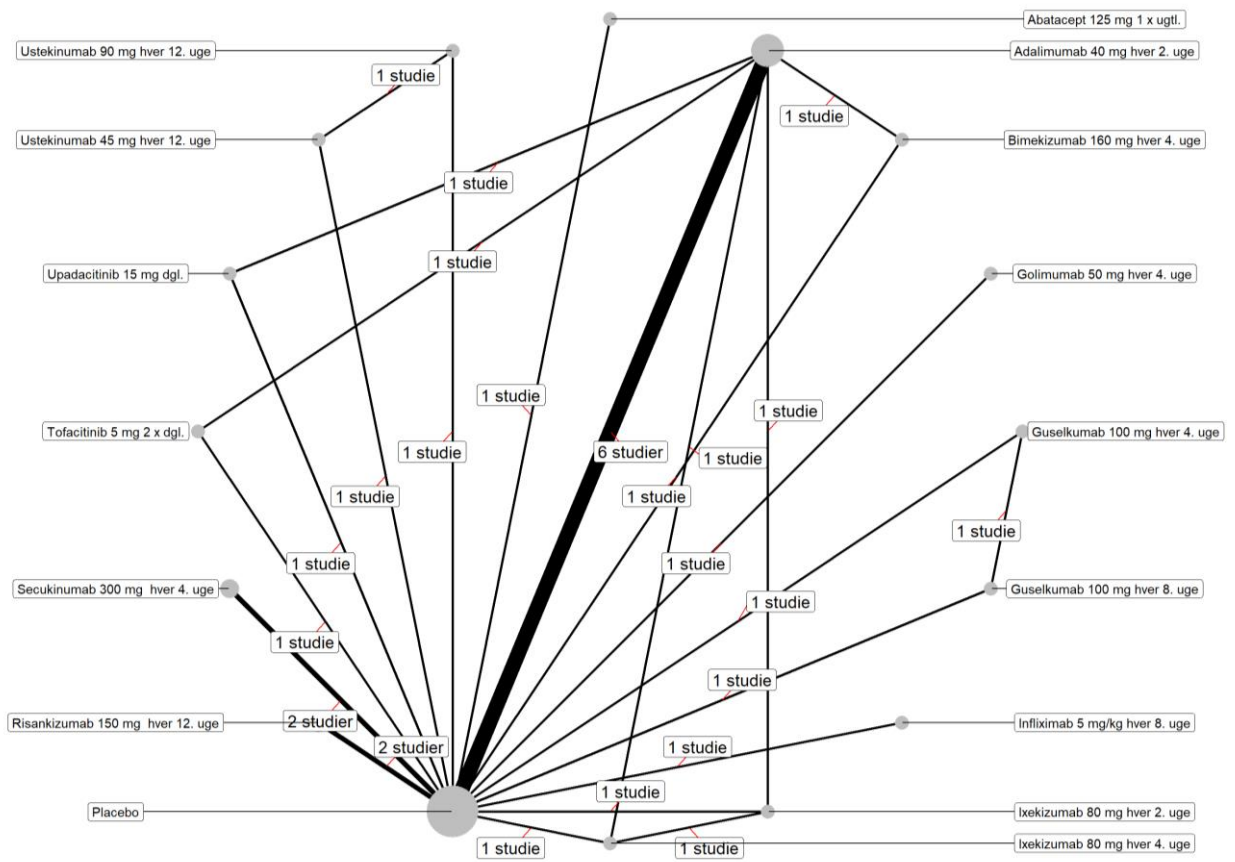
Tabel 9-39. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 MCS (b/tsDMARD-erfarne +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger sammenlignet med placebo

Intervention	MD vs. placebo	P-score
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	3,40 (0,34; 6,46) (*)	0,75
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	3,10 (-0,37; 6,57)	0,69
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	2,70 (-0,77; 6,17)	0,61
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	2,16 (0,54; 3,78) (*)	0,52
Upadacitinib 15 mg dgl.	1,90 (0,06; 3,74) (*)	0,46
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	1,74 (-0,70; 4,18)	0,43
Placebo	Placebo	0,04



Table 9-40. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 MCS (b/tsDMARD-erfarne +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	Placebo	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	Upadacitinib 15 mg dgl.
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	0,42 (-2,51; 3,35)	-0,94 (-4,77; 2,89)	-0,54 (-4,37; 3,29)	2,16 (0,54; 3,78) (*)	-1,24 (-4,70; 2,22)	0,26 (-2,19; 2,71)
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	-0,42 (-3,35; 2,51)	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	-1,36 (-5,60; 2,88)	-0,96 (-5,20; 3,28)	1,74 (-0,70; 4,18)	-1,66 (-5,58; 2,26)	-0,16 (-3,22; 2,90)
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	0,94 (-2,89; 4,77)	1,36 (-2,88; 5,60)	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	0,40 (-2,93; 3,73)	3,10 (-0,37; 6,57)	-0,30 (-4,93; 4,33)	1,20 (-2,73; 5,13)
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	0,54 (-3,29; 4,37)	0,96 (-3,28; 5,20)	-0,40 (-3,73; 2,93)	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	2,70 (-0,77; 6,17)	-0,70 (-5,33; 3,93)	0,80 (-3,13; 4,73)
Placebo	-2,16 (-3,78; -0,54) (*)	-1,74 (-4,18; 0,70)	-3,10 (-6,57; 0,37)	-2,70 (-6,17; 0,77)	Placebo	-3,40 (-6,46; -0,34) (*)	-1,90 (-3,74; -0,06) (*)
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	1,24 (-2,22; 4,70)	1,66 (-2,26; 5,58)	0,30 (-4,33; 4,93)	0,70 (-3,93; 5,33)	3,40 (0,34; 6,46) (*)	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	1,50 (-2,07; 5,07)
Upadacitinib 15 mg dgl.	-0,26 (-2,71; 2,19)	0,16 (-2,90; 3,22)	-1,20 (-5,13; 2,73)	-0,80 (-4,73; 3,13)	1,90 (0,06; 3,74) (*)	-1,50 (-5,07; 2,07)	Upadacitinib 15 mg dgl.



Figur 9-10. Subnetværksmetaanalyse vedr. SF36 PCS (b/tsDMARDs-naive +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger for alt undtagen Etanercept og MTX



Tabel 9-41. Subnetværksmetaanalyse vedr. SF36 PCS (b/tsDMARD-naive +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger for alt undtagen etanercept og MTX sammenlignet med placebo

Intervention	MD vs. placebo	P-score
Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	6,40 (3,39; 9,41) (*)	0,82
Upadacitinib 15 mg dgl.	5,91 (4,08; 7,75) (*)	0,79
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	5,84 (4,47; 7,20) (*)	0,78
Golimumab 50 mg hver 4. uge	5,90 (3,28; 8,52) (*)	0,77
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	5,33 (2,83; 7,84) (*)	0,68
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	5,33 (2,69; 7,97) (*)	0,68
Ustekinumab 90 mg hver 12. uge	4,60 (-1,99; 11,19)	0,55
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	4,31 (3,25; 5,38) (*)	0,50
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	3,97 (1,87; 6,07) (*)	0,45
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	3,93 (2,02; 5,83) (*)	0,43
Guselkumab 100 mg hver 4. uge	3,62 (1,52; 5,72) (*)	0,38
Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	2,70 (-4,57; 9,97)	0,36
Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	3,22 (0,86; 5,59) (*)	0,32
Risankizumab 150 mg hver 12. uge	3,21 (1,65; 4,78) (*)	0,30
Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	1,58 (-1,42; 4,58)	0,15
Placebo	Placebo	0,03



Tabel 9-42. Subnetværksmetaanalyse vedr. SF36 PCS (b/tsDMARD-naive +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger for alt undtagen etanercept og MTX

Intervention	Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Golimumab 50 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	Plac ebo	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	Upadacitinib 15 mg dgl.	Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	Ustekinumab 90 mg hver 12. uge
Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	Abatacept 125 mg 1 x ugtl,	-2,73 (-5,92; 0,45)	-2,35 (-5,90; 1,21)	-4,32 (-8,30; 0,34) (*)	-2,04 (-5,70; 1,62)	-2,39 (-6,05; 1,27)	-4,82 (-9,07; -0,57) (*)	-3,75 (-7,66; 0,16)	-3,75 (-7,75; 0,24)	1,58 (-1,42; 4,58)	-1,63 (-5,02; 1,75)	-4,26 (-7,55; 0,96) (*)	-1,64 (-5,46; 2,18)	-4,33 (-7,85; 0,82) (*)	-1,12 (-8,99; 6,75)	-3,02 (-10,26; 4,22)
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	2,73 (-0,45; 5,92)	Adalimumab 40 mg hver 2, uge	0,38 (-1,59; 2,36)	-1,59 (-4,42; 1,24)	0,69 (-1,66; 3,04)	0,34 (-2,01; 2,69)	-2,09 (-5,28; 1,11)	-1,02 (-3,54; 1,50)	-1,02 (-3,68; 1,63)	4,31 (-3,25; 5,38) (*)	1,10 (-0,79; 2,99)	-1,52 (-3,25; 0,21)	1,09 (-1,27; 3,44)	-1,60 (-3,43; 0,23)	1,61 (-5,74; 8,96)	-0,29 (-6,96; 6,38)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	2,35 (-1,21; 5,90)	-0,38 (-2,36; 1,59)	Bimekizumab 160 mg hver 4, uge	-1,97 (-5,21; 1,27)	0,31 (-2,53; 3,14)	-0,04 (-2,87; 2,79)	-2,47 (-6,03; 1,09)	-1,41 (-4,49; 1,68)	-1,41 (-4,60; 1,79)	3,93 (-2,02; 5,83) (*)	0,72 (-1,75; 3,18)	-1,91 (-4,25; 0,44)	0,71 (-2,26; 3,67)	-1,99 (-4,55; 0,58)	1,23 (-6,29; 8,74)	-0,67 (-7,53; 6,18)
Golimumab 50 mg hver 4. uge	4,32 (0,34; 8,30) (*)	1,59 (-1,24; 4,42)	1,97 (-1,27; 5,21)	Golimumab 50 mg hver 4, uge	2,28 (-1,08; 5,64)	1,93 (-1,43; 5,29)	-0,50 (-4,49; 3,49)	0,57 (-3,06; 4,19)	0,57 (-3,15; 4,29)	5,90 (-3,28; 8,52) (*)	2,69 (-0,36; 5,74)	0,06 (-2,89; 3,02)	2,68 (-0,85; 6,20)	-0,01 (-3,21; 3,18)	3,20 (-4,53; 10,93)	1,30 (-5,79; 8,39)



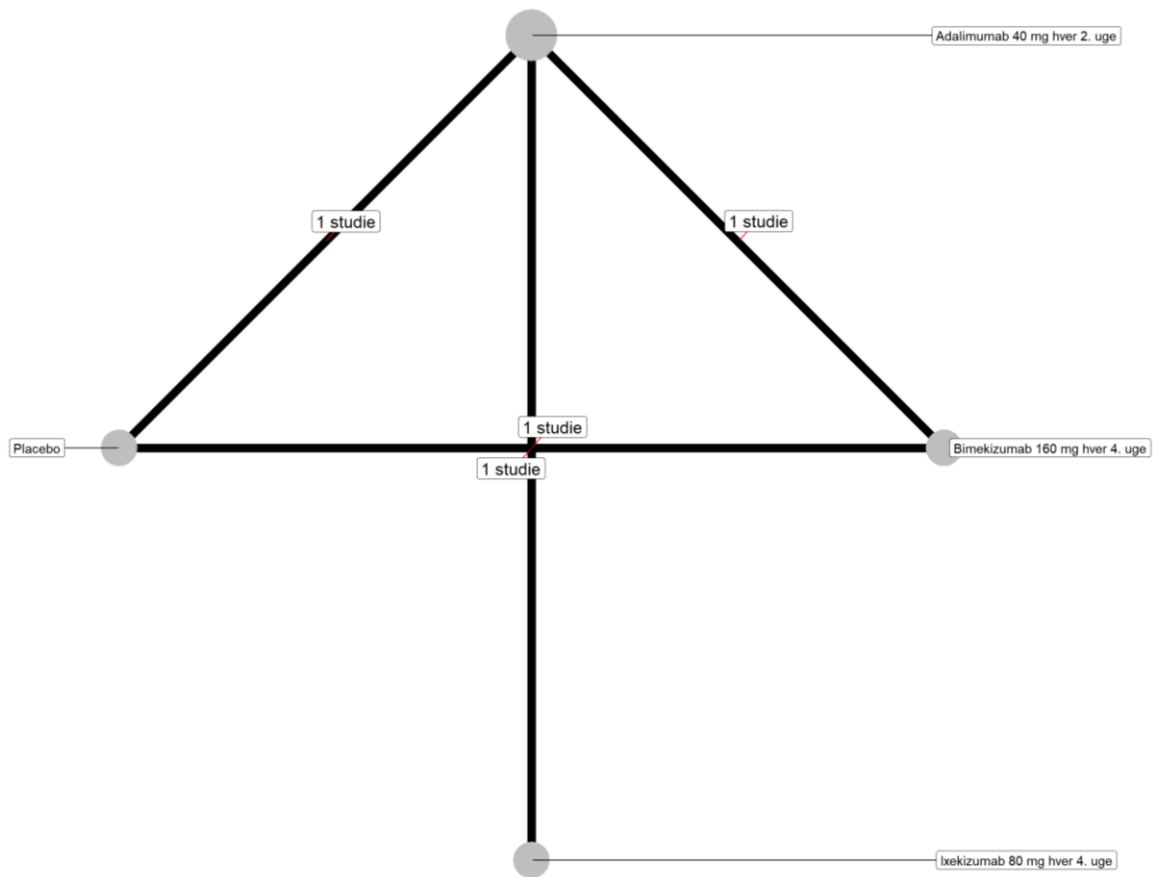
Intervention	Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Golimumab 50 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	Plac ebo	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	Upadacitinib 15 mg dgl.	Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	Ustekinumab 90 mg hver 12. uge
Guselkumab 100 mg hver 4. uge	2,04 (-1,62; 5,70)	-0,69 (-3,04; 1,66)	-0,31 (-3,14; 2,53)	-2,28 (-5,64; 1,08)	Guselkumab 100 mg hver 4, uge	-0,35 (-2,45; 1,75)	-2,78 (-6,45; 0,89)	-1,71 (-4,98; 1,55)	-1,71 (-5,09; 1,66)	3,62 (1,52; 5,72) (*)	0,41 (-2,21; 3,02)	-2,22 (-4,72; 0,29)	0,40 (-2,76; 3,56)	-2,29 (-5,08; 0,49)	0,92 (-6,65; 8,49)	-0,98 (-7,89; 5,93)
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	2,39 (-1,27; 6,05)	-0,34 (-2,69; 2,01)	0,04 (-2,79; 2,87)	-1,93 (-5,29; 1,43)	0,35 (-1,75; 2,45)	Guselkumab 100 mg hver 8, uge	-2,43 (-6,10; 1,24)	-1,36 (-4,63; 1,90)	-1,36 (-4,73; 2,01)	3,97 (1,87; 6,07) (*)	0,76 (-1,86; 3,37)	-1,87 (-4,37; 0,63)	0,75 (-2,41; 3,90)	-1,94 (-4,73; 0,84)	1,27 (-6,30; 8,84)	-0,63 (-7,54; 6,28)
Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	4,82 (0,57; 9,07) (*)	2,09 (-1,11; 5,28)	2,47 (-1,09; 6,03)	0,50 (-3,49; 4,49)	2,78 (-0,89; 6,45)	2,43 (-1,24; 6,10)	Infliximab 5 mg/kg hver 8, uge	1,07 (-2,85; 4,98)	1,07 (-2,94; 5,07)	6,40 (3,39; 9,41) (*)	3,19 (-0,20; 6,58)	0,56 (-2,74; 3,87)	3,18 (-0,65; 7,00)	0,49 (-3,04; 4,01)	3,70 (-4,17; 11,57)	1,80 (-5,44; 9,04)
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	3,75 (-0,16; 7,66)	1,02 (-1,50; 3,54)	1,41 (-1,68; 4,49)	-0,57 (-4,19; 3,06)	1,71 (-1,55; 4,98)	1,36 (-1,90; 4,63)	-1,07 (-4,98; 2,85)	Ixekizumab 80 mg hver 2, uge	0,00 (-3,00; 3,00)	5,33 (2,83; 7,84) (*)	2,12 (-0,83; 5,08)	-0,50 (-3,36; 2,35)	2,11 (-1,25; 5,47)	-0,58 (-3,60; 2,44)	2,63 (-5,06; 10,32)	0,73 (-6,31; 7,78)



Intervention	Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Golimumab 50 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	Plac ebo	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	Upadacitinib 15 mg dgl.	Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	Ustekinumab 90 mg hver 12. uge
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	3,75 (-0,24; 7,75)	1,02 (-1,63; 3,68)	1,41 (-1,79; 4,60)	-0,57 (-4,29; 3,15)	1,71 (-1,66; 5,09)	1,36 (-2,01; 4,73)	-1,07 (-5,07; 2,94)	-0,00 (-3,00; 3,00)	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	5,33 (2,69; 7,97) (*)	2,12 (-0,95; 5,19)	-0,50 (-3,47; 2,47)	2,11 (-1,35; 5,57)	-0,58 (-3,71; 2,55)	2,63 (-5,10; 10,37)	0,73 (-6,36; 7,83)
Placebo	-1,58 (-4,58; 1,42)	-4,31 (-5,38; 3,25) (*)	-3,93 (-5,83; -2,02) (*)	-5,90 (-8,52; -3,28) (*)	-3,62 (-5,72; -1,52) (*)	-3,97 (-6,07; -1,87) (*)	-6,40 (-9,41; -3,39) (*)	-5,33 (-7,84; -2,83) (*)	-5,33 (-7,97; -2,69) (*)	Plac ebo	-3,21 (-4,78; 1,65) (*)	-5,84 (-7,20; 4,47) (*)	-3,22 (-5,59; -0,86) (*)	-5,91 (-7,75; 4,08) (*)	-2,70 (-9,97; 4,57)	-4,60 (-11,19; 1,99)
Risankizumab 150 mg hver 12. uge	1,63 (-1,75; 5,02)	-1,10 (-2,99; 0,79)	-0,72 (-3,18; 1,75)	-2,69 (-5,74; 0,36)	-0,41 (-3,02; 2,21)	-0,76 (-3,37; 1,86)	-3,19 (-6,58; 0,20)	-2,12 (-5,08; 0,83)	-2,12 (-5,19; 0,95)	3,21 (1,65; 4,78) (*)	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	-2,62 (-4,70; 0,55) (*)	-0,01 (-2,84; 2,82)	-2,70 (-5,11; 0,29) (*)	0,51 (-6,92; 7,95)	-1,39 (-8,16; 5,38)
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	4,26 (0,96; 7,55) (*)	1,52 (-0,21; 3,25)	1,91 (-0,44; 4,25)	-0,06 (-3,02; 2,89)	2,22 (-0,29; 4,72)	1,87 (-0,63; 4,37)	-0,56 (-3,87; 2,74)	0,50 (-2,35; 3,36)	0,50 (-2,47; 3,47)	5,84 (4,47; 7,20) (*)	2,62 (0,55; 4,70) (*)	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	2,61 (-0,12; 5,34)	-0,08 (-2,37; 2,21)	3,14 (-4,26; 10,53)	1,24 (-5,49; 7,96)
Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	1,64 (-2,18; 5,46)	-1,09 (-3,44; 1,27)	-0,71 (-3,67; 2,26)	-2,68 (-6,20; 0,85)	-0,40 (-3,56; 2,76)	-0,75 (-3,90; 2,41)	-3,18 (-7,00; 0,65)	-2,11 (-5,47; 1,25)	-2,11 (-5,57; 1,35)	3,22 (0,86; 5,59) (*)	0,01 (-2,82; 2,84)	-2,61 (-5,34; 0,12)	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	-2,69 (-5,58; 0,20)	0,52 (-7,12; 8,17)	-1,38 (-8,37; 5,62)



Intervention	Abatacept 125 mg 1 x ugtl.	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Golimumab 50 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	Infliximab 5 mg/kg hver 8. uge	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	Plac ebo	Risankizumab 150 mg hver 12. uge	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	Upadacitinib 15 mg dgl.	Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	Ustekinumab 90 mg hver 12. uge
Upadacitinib 15 mg dgl.	4,33 (0,82; 7,85) (*)	1,60 (-0,23; 3,43)	1,99 (-0,58; 4,55)	0,01 (-3,18; 3,21)	2,29 (-0,49; 5,08)	1,94 (-0,84; 4,73)	-0,49 (-4,01; 3,04)	0,58 (-2,44; 3,60)	0,58 (-2,55; 3,71)	5,91 (4,08; 7,75) (*)	2,70 (0,29; 5,11) (*)	0,08 (-2,21; 2,37)	2,69 (-0,20; 5,58)	Upadacitinib 15 mg dgl, 3,21 (-4,28; 10,71)	3,21 (-4,28; 10,71)	1,31 (-5,52; 8,15)
Ustekinumab 45 mg hver 12. uge	1,12 (-6,75; 8,99)	-1,61 (-8,96; 5,74)	-1,23 (-8,74; 6,29)	-3,20 (-10,93; 4,53)	-0,92 (-8,49; 6,65)	-1,27 (-8,84; 6,30)	-3,70 (-11,57; 4,17)	-2,63 (-10,32; 5,06)	-2,63 (-10,37; 5,10)	2,70 (-4,57; 9,97)	-0,51 (-7,95; 6,92)	-3,14 (-10,53; 4,26)	-0,52 (-8,17; 7,12)	-3,21 (-10,71; 4,28)	Ustekinumab 45 mg hver 12, uge	-1,90 (-9,98; 6,18)
Ustekinumab 90 mg hver 12. uge	3,02 (-4,22; 10,26)	0,29 (-6,38; 6,96)	0,67 (-6,18; 7,53)	-1,30 (-8,39; 5,79)	0,98 (-5,93; 7,89)	0,63 (-6,28; 7,54)	-1,80 (-9,04; 5,44)	-0,73 (-7,78; 6,31)	-0,73 (-7,83; 6,36)	4,60 (-1,99; 11,19)	1,39 (-5,38; 8,16)	-1,24 (-7,96; 5,49)	1,38 (-5,62; 8,37)	-1,31 (-8,15; 5,52)	1,90 (-6,18; 9,98)	Ustekinumab 90 mg hver 12, uge



Figur 9-11. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 PCS (b/tsDMARDs-naive uden moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger, klinisk spørgsmål 1

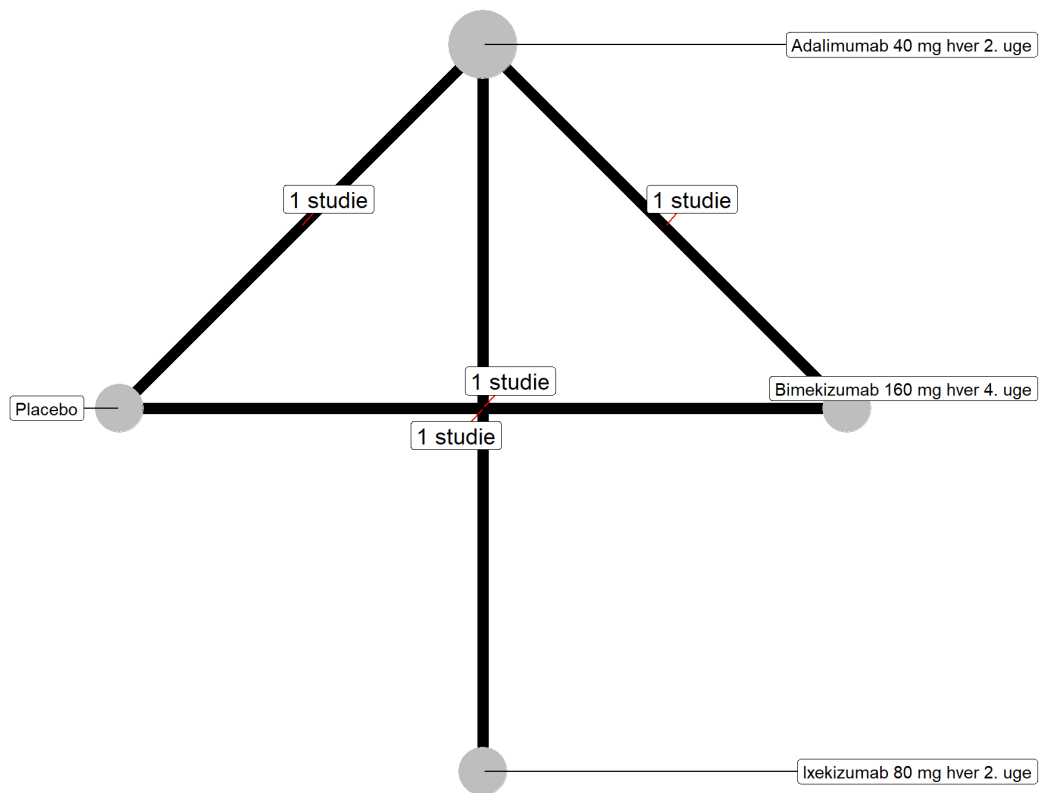


Tabel 9-43. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 PCS (b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger sammenlignet med placebo

Intervention	MD vs. placebo	P-score
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	4,95 (2,55; 7,35) (*)	0,81
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	4,55 (2,75; 6,36) (*)	0,66
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	4,20 (2,91; 5,48) (*)	0,54
Placebo	Placebo	0,00

Tabel 9-44. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 PCS (b/tsDMARD-naive uden moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	Placebo
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Adalimumab 40 mg hver 2, uge	0,36 (-1,36; 2,08)	-0,40 (-1,98; 1,18)	4,55 (2,75; 6,36) (*)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	-0,36 (-2,08; 1,36)	Bimekizumab 160 mg hver 4, uge	-0,76 (-3,09; 1,58)	4,20 (2,91; 5,48) (*)
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	0,40 (-1,18; 1,98)	0,76 (-1,58; 3,09)	Ixekizumab 80 mg hver 4, uge	4,95 (2,55; 7,35) (*)
Placebo	-4,55 (-6,36; -2,75) (*)	-4,20 (-5,48; -2,91) (*)	-4,95 (-7,35; -2,55) (*)	Placebo



Figur 9-12. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 PCS (b/tsDMARDs-naive med moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger, klinisk spørgsmål 3

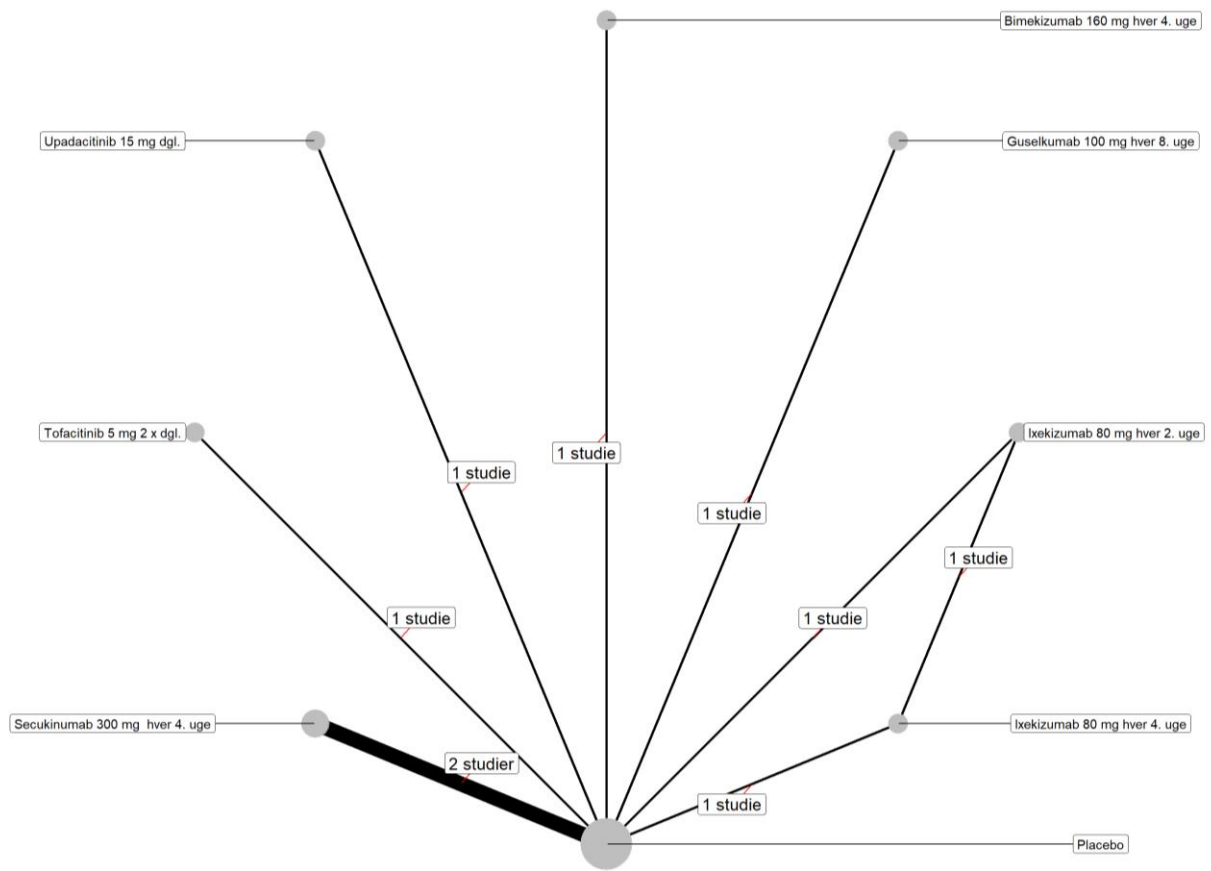


Tabel 9-45. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 PCS (b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

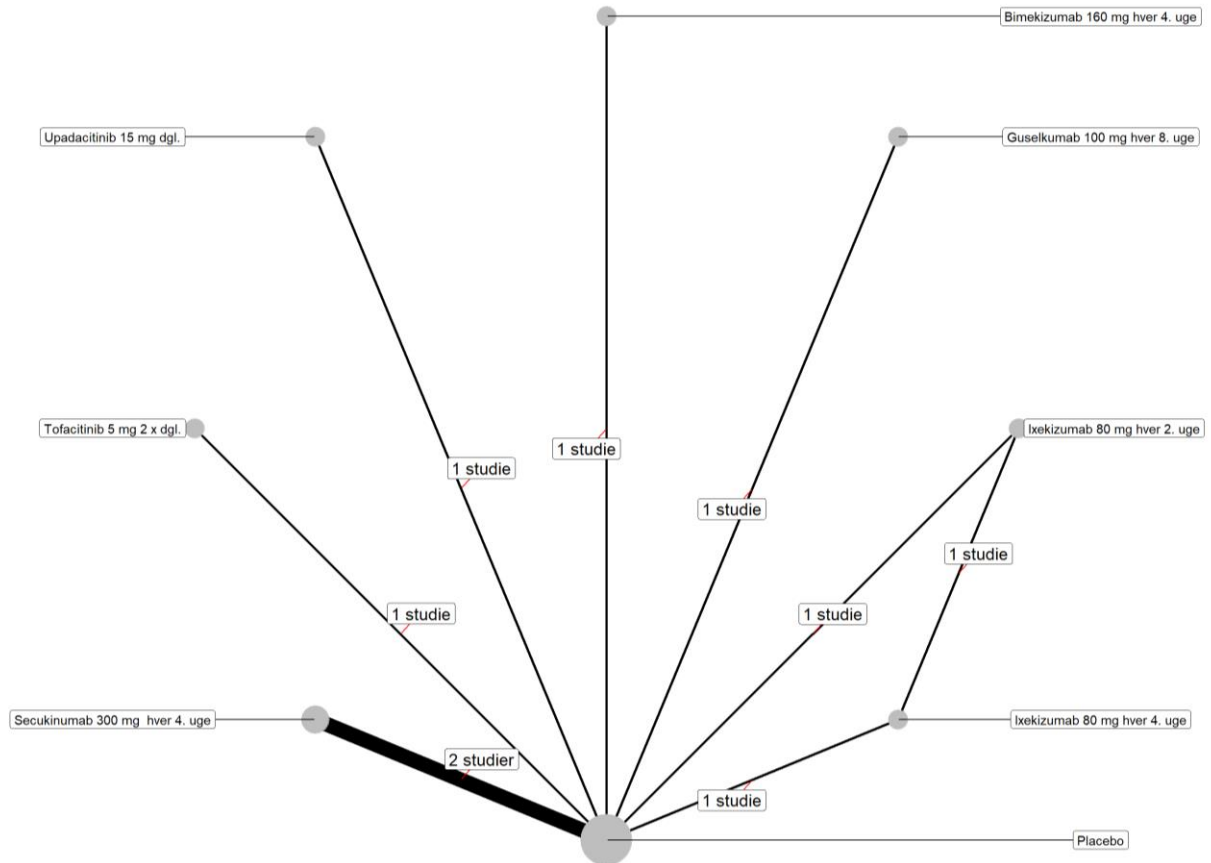
Intervention	MD vs. placebo	P-score
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	4,98 (-3,56; 13,52)	0,72
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	4,48 (-3,18; 12,15)	0,65
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	2,76 (-0,85; 6,38)	0,52
Placebo	Placebo	0,11

Tabel 9-46. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 PCS (b/tsDMARD-naive med moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	Placebo
Adalimumab 40 mg hver 2. uge	Adalimumab 40 mg hver 2, uge	1,72 (-5,87; 9,31)	-0,50 (-4,28; 3,28)	4,48 (-3,18; 12,15)
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	-1,72 (-9,31; 5,87)	Bimekizumab 160 mg hver 4, uge	-2,22 (-10,69; 6,26)	2,76 (-0,85; 6,38)
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	0,50 (-3,28; 4,28)	2,22 (-6,26; 10,69)	Ixekizumab 80 mg hver 2, uge	4,98 (-3,56; 13,52)
Placebo	-4,48 (-12,15; 3,18)	-2,76 (-6,38; 0,85)	-4,98 (-13,52; 3,56)	Placebo



Figur 9-13. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 PCS (b/tsDMARDs-erfarne +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger



Tabel 9-47. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 PCS (b/tsDMARD-erfarne +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger sammenlignet med placebo

Intervention	MD vs. placebo	P-score
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	5,90 (2,53; 9,27) (*)	0,73
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	5,60 (0,85; 10,35) (*)	0,68
Upadacitinib 15 mg dgl.	5,10 (1,77; 8,43) (*)	0,62
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	4,85 (2,48; 7,22) (*)	0,58
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	4,90 (0,25; 9,55) (*)	0,58
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	3,90 (0,33; 7,47) (*)	0,44



Intervention	MD vs. placebo	P-score
Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	3,30 (-0,21; 6,81)	0,36
Placebo	Placebo	0,01



Tabel 9-48. Netværksmetaanalyse vedr. SF36 PCS (b/tsDMARD erfarne +/- moderat til svær psoriasis) ved 12-24 uger

Intervention	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	Placebo	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	Upadacitinib 15 mg dgl.
Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	Bimekizumab 160 mg hver 4. uge	2,00 (-2,91; 6,91)	1,00 (-4,74; 6,74)	0,30 (-5,52; 6,12)	5,90 (2,53; 9,27) (*)	1,05 (-3,07; 5,17)	2,60 (-2,26; 7,46)	0,80 (-3,94; 5,54)
Guselkumab 100 mg hver 8. uge	-2,00 (-6,91; 2,91)	Guselkumab 100 mg hver 8. uge	-1,00 (-6,86; 4,86)	-1,70 (-7,64; 4,24)	3,90 (0,33; 7,47) (*)	-0,95 (-5,23; 3,33)	0,60 (-4,40; 5,60)	-1,20 (-6,08; 3,68)
Ixekizumab 80 mg hver 2. uge	-1,00 (-6,74; 4,74)	1,00 (-4,86; 6,86)	Ixekizumab 80 mg hver 2, uge	-0,70 (-5,23; 3,83)	4,90 (0,25; 9,55) (*)	0,05 (-5,16; 5,26)	1,60 (-4,22; 7,42)	-0,20 (-5,91; 5,51)
Ixekizumab 80 mg hver 4. uge	-0,30 (-6,12; 5,52)	1,70 (-4,24; 7,64)	0,70 (-3,83; 5,23)	Ixekizumab 80 mg hver 4, uge	5,60 (0,85; 10,35) (*)	0,75 (-4,56; 6,05)	2,30 (-3,60; 8,20)	0,50 (-5,30; 6,30)
Placebo	-5,90 (-9,27; - 2,53) (*)	-3,90 (-7,47; - 0,33) (*)	-4,90 (-9,55; - 0,25) (*)	-5,60 (-10,35; -0,85) (*)	Placebo	-4,85 (-7,22; - 2,48) (*)	-3,30 (-6,81; 0,21)	-5,10 (-8,43; - 1,77) (*)
Secukinumab 300 mg hver 4. uge	-1,05 (-5,17; 3,07)	0,95 (-3,33; 5,23)	-0,05 (-5,26; 5,16)	-0,75 (-6,05; 4,56)	4,85 (2,48; 7,22) (*)	Secukinumab 300 mg hver 4. uge	1,55 (-2,68; 5,78)	-0,25 (-4,33; 3,83)
Tofacitinib 5 mg 2 x dgl.	-2,60 (-7,46; 2,26)	-0,60 (-5,60; 4,40)	-1,60 (-7,42; 4,22)	-2,30 (-8,20; 3,60)	3,30 (-0,21; 6,81)	-1,55 (-5,78; 2,68)	Tofacitinib 5 mg 2 x dgl,	-1,80 (-6,63; 3,03)
Upadacitinib 15 mg dgl.	-0,80 (-5,54; 3,94)	1,20 (-3,68; 6,08)	0,20 (-5,51; 5,91)	-0,50 (-6,30; 5,30)	5,10 (1,77; 8,43) (*)	0,25 (-3,83; 4,33)	1,80 (-3,03; 6,63)	Upadacitinib 15 mg dgl,

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk