

Medicinrådets vurdering vedrørende guselkumab til behandling af psoriasisartrit



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	23. juni 2021
Dokumentnummer	113799
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	7
3.1	Psoriasisartrit	7
3.2	Guselkumab	8
3.3	Nuværende behandling	8
4.	Metode.....	9
5.	Resultater	10
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	10
5.1.1	Litteratur	10
5.1.2	Databehandling og analyse.....	16
5.1.3	Evidensens kvalitet	18
5.1.4	Effektestimer og kategorier	19
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	30
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	31
5.2.1	Litteratur	31
5.2.2	Databehandling og analyse.....	35
5.2.3	Evidensens kvalitet	36
5.2.4	Effektestimer og kategorier	36
5.2.5	Fagudvalgets konklusion.....	45
5.3	Klinisk spørgsmål 3 og 4.....	45
5.3.1	Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 3 og 4.....	46
6.	Andre overvejelser	46
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	46
8.	Referencer	47
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	51
10.	Versionslog	53
11.	Bilag.....	54
	Bilag 1: Metaanalyser.....	54
	Bilag 2: Cochrane – risiko for bias	58
	Bilag 3: GRADE.....	63



1. Medicinrådets konklusion

Guselkumab er blevet vurderet til fire patientpopulationer med psoriasisartrit. Medicinrådet vurderer:

- At til patienter med psoriasisartrit *uden* moderat til svær plaque psoriasis:
 - har guselkumab en negativ værdi til behandlingsnaive patienter sammenlignet med nuværende standardbehandling.
 - kan guselkumabs værdi til behandlingserfarne patienter ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder pga. brede konfidensintervaller.
- At til patienter med psoriasisartrit *og* moderat til svær plaque psoriasis:
 - kan guselkumabs værdi til hverken behandlingsnaive eller behandlingserfarne patienter ikke kategoriseres, fordi der ikke foreligger evidens på patientpopulationerne.

Vurderingen gælder for patienter uden og med samtidig moderat til svær plaque psoriasis, som har haft et utilstrækkeligt respons på, eller som har været intolerante over for, en forudgående behandling med et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD).

Forebyggelse af kroniske leddskader og kontrol af patienternes sygdomsaktivitet er de primære mål med behandlingen. På baggrund af fagudvalgets vurdering og klinisk erfaring, finder Medicinrådet det sandsynligt, at guselkumab er en mindre effektiv behandling til at forebygge kroniske skader i leddene, sammenlignet med nuværende standardbehandling, som er enten adalimumab eller ixekizumab. Derudover er guselkumab sandsynligvis også mindre effektivt til at kontrollere patienternes sygdomsaktivitet, sammenlignet med nuværende standardbehandling.

Medicinrådet fremhæver, at nye studier med direkte sammenligninger af guselkumab med nuværende standardbehandling muligvis kan ændre konklusionen.

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 23. juni 2021



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

ACR50:	<i>American College of Rheumatology 50 % response</i>
bDMARD:	<i>Biologisk Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
CRP:	C-Reaktivt Protein
csDMARD:	<i>Konventionel Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
DANBIO	Dansk Reumatologisk Database
DMARD:	<i>Sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug)</i>
EMA:	<i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	<i>System til at vurdere evidens (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)</i>
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IL-17:	Interleukin 17
IL-23:	Interleukin 23
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
mTSS:	<i>Modified Total Sharp Score</i>
MTX:	Methotrexat
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSAID	Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler
PASI:	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PsA:	Psoriasisartrit



- SF-36:** Short Form 36
- SMD:** *Standardized Mean Difference*
- tsDMARD:** Targeteret syntetisk *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*
- VAS:** *Visual Assessment/Analouge Scale*



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af guselkumab til psoriasisartrit er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Janssen-Cilag A/S. Medicinrådet modtog ansøgningen den 7. maj 2021.

De kliniske spørgsmål er:

1. *Hvilken værdi har guselkumab sammenlignet med adalimumab for behandlingsnaive patienter med PsA uden moderat til svær plaque psoriasis?*
2. *Hvilken værdi har guselkumab sammenlignet med ixekizumab for behandlingserfarne patienter med PsA uden moderat til svær plaque psoriasis?*
3. *Hvilken værdi har guselkumab sammenlignet med adalimumab for behandlingsnaive patienter med PsA og moderat til svær plaque psoriasis?*
4. *Hvilken værdi har guselkumab sammenlignet med ixekizumab for behandlingserfarne patienter med PsA og moderat til svær plaque psoriasis?*

3.1 Psoriasisartrit

Psoriasisartrit (PsA) er en kronisk inflammatorisk ledsygdom, der ofte (men ikke nødvendigvis) optræder sammen med den kroniske hudsygdom psoriasis [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- 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. PsA-patienter 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 baggrund af en objektiv undersøgelse af bevægeapparat og hud sammen med serologi og biokemi [8].



Prævalensen er svær at estimere grundet manglen på klare diagnostiske kriterier. Baseret på estimater fra et studie fra 2008 og beregninger fra Gigtforeningen finder Medicinrådet, at prævalensen formentlig er mellem 6.000 og 25.000 personer [14,15]. Det skønnes desuden, at op til ca. 15 % af patienter med psoriasis udvikler PsA [8]. Sygdommen debuterer oftest i alderen 40-50 år, og prævalensen er ens for mænd og kvinder.

3.2 Guselkumab

Guselkumab (Tremfya) er en systemisk biologisk antistofbehandling, der virker ved, at det aktive stof binder sig til IL-23. Herved bliver IL-23 forhindret i at bidrage til immunaktivering, og den inflammatoriske reaktion, der spiller en central rolle i udviklingen af PsA, begrænses.

Guselkumab har fået følgende indikation til PsA hos Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency (EMA)):

Tremfya® alene eller i kombination med methotrexat (MTX) er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, som har haft et utilstrækkeligt respons på, eller som har været intolerante over for, en forudgående behandling med et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD).

Guselkumab gives som subkutan injektion à 100 mg i uge 0 og 4 samt herefter hver 8. uge. For patienter med høj risiko for leddskade, i henhold til klinisk vurdering, kan der overvejes en dosis på 100 mg hver 4. uge.

Guselkumab er desuden indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis [16]. Guselkumab blev i 2018 anbefalet som mulig standardbehandling til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling.

3.3 Nuværende behandling

Der findes ingen behandling, som kan kurere PsA. Den nuværende behandling er i stedet målrettet patienternes smerter og symptomer, som beskrevet i afsnit 2.1.

Behandlingsmålet er, at patienterne opnår så lav sygdomsaktivitet som muligt og helst remission, så symptomer og inflammation er kontrollerede. Dette er blandt andet for at optimere patientens livskvalitet og sociale liv, forhindre progredierende strukturelle leddskader og bevare funktionsevne.

Sygdomsmodificerende behandling (disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs)) gives ved betydelig affektion af led. Til patienter med lav sygdomsaktivitet og lav risiko for progressiv leddsygdom (ledaffektion i mindre end fem led) anvendes monoterapi med lægemidler af typen konventionelle DMARDs (csDMARDs), hvor MTX sædvanligvis er førstevalg i dansk klinisk praksis [8].



Hos patienter med betydelig ledaffektion (mere end fire led) eller ved utilstrækkelig effekt af csDMARDs, eventuelt i kombination med lokale steroidinjektioner [17], kan biologisk behandling med antistoffer (bDMARDs) eller targeteret syntetisk behandling med små molekyler (tsDMARDs) indledes. Kriterierne for at indlede b/tsDMARD-behandling omfatter sygdomsaktivitet, fravær af kontraindikationer, og at beslutningen træffes på konference med speciallæger i reumatologi [8]. Af b/tsDMARDs-behandling benyttes på nuværende tidspunkt forskellige TNF-alfa-hæmmere, monoklonale antistoffer rettet mod IL-12, -17 og -23 samt en Janus kinase-hæmmer.

Den nuværende lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af PsA [18] er delt op i behandling til flere forskellige patientgrupper, afhængigt af om patienten har samtidig moderat til svær psoriasis, uveitis eller inflammatorisk tarmsygdom. Flere af lægemidlerne er godkendt til både PsA og en eller flere af de nævnte indikationer, hvilket har betydning for, hvilke lægemidler der anvendes til de relevante patientgrupper.

TNF-hæmmeren adalimumab er p.t. førstevalg for behandling af alle patientpopulationerne i Medicinrådets lægemiddelrekommandation [18]. Jf. RADS' baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af PsA udelukker behandlingssvigt ved anvendelse af en TNF-hæmmer ikke muligheden for effekt af en ny TNF-hæmmer eller lægemidler med anden virkningsprofil. Efter svigt af to effektfulde TNF-hæmmere (sekundært svigt) eller ved manglende respons fra start (primært svigt) kan lægemiddel med anden virkningsprofil overvejes [19]. Ixekizumab er p.t. andet valg efter forudgående behandling med TNF-hæmmer [18].

I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der ved udgangen af 2019 registreret ca. 2560 patienter i biologisk behandling for PsA, hvoraf ca. 330 patienter startede på biologisk behandling (behandlingsnaive), og ca. 860 patienter skiftede behandling (behandlingserfarne). Tallene dækker over alle PsA-patienter, inklusive dem der har følgesygdommene uveitis, Crohns sygdom og colitis ulcerosa.

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende guselkumab beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.



5. Resultater

De kliniske spørgsmål afspejler populationerne i lægemiddelrekommandationen. Da guselkumab imidlertid ikke er godkendt til behandling af uveitis, Crohns sygdom og colitis ulcerosa, vil Medicinrådets vurdering af guselkumab ikke omhandle patienter med PsA, der har en af disse sygdomme, men alene tage stilling til patienter med og uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis. Derudover afspejler de kliniske spørgsmål, at der i dansk klinisk praksis skelnes mellem behandlingsnaive patienter (der ikke tidligere har været behandlet med b/tsDMARDs og skal begynde behandling med en af disse) og behandlingserfarne patienter (der tidligere har været behandlet med b/tsDMARDs og skal skifte til en anden behandling).

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har guselkumab sammenlignet med adalimumab for behandlingsnaive patienter med PsA uden moderat til svær plaque psoriasis?

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt syv fuldtekstartikler fra fire kliniske studier, der stemmer overens med in- og eksklusionskriterierne fra Medicinrådets protokol. Artiklerne omhandler to kliniske studier for guselkumab (DISCOVER 1 og DISCOVER 2) [19–21] og to kliniske studier for adalimumab (ADEPT og SPIRIT-P1) [22–25] (se tabel 1). Derudover har ansøger tilføjet én publikation fra DISCOVER 1-studiet, som ikke blev identificeret i litteratursøgningen men blev vurderet af ansøger som værende relevant for det kliniske spørgsmål [26]. Desuden indgår EMAs EPAR og produktresuméerne for guselkumab [16,27] og adalimumab [28].

Tabel 1. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention vs. komparator
Deodhar et al. 2020 [19]	DISCOVER 1	NCT03162796	Behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter med aktiv psoriasisartrit	Guselkumab vs. placebo
Ritchlin et al. 2021 [26]				



Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention vs. komparator
Mease et al. 2020 [20] McInnes et al. 2020 [21]	DISCOVER 2	NCT03158285	Behandlingsnaive patienter med aktiv psoriasisartrit	Guselkumab vs. placebo
Mease et al. 2005 [22] Mease et al. 2009 [23]	ADEPT	NCT00195689	Behandlingsnaive patienter med aktiv psoriasisartrit	Adalimumab vs. placebo
Mease et al. 2017 [24] Gottlieb et al. 2018 [25]	SPIRIT-P1	NCT01695239	Behandlingsnaive patienter med aktiv psoriasisartrit	Ixekizumab vs. adalimumab eller placebo

DISCOVER 1

Dette er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af guselkumab sammenlignet med placebo hos behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter med aktiv PsA. Omkring 70 % af patienterne var behandlingsnaive og skulle tidligere have haft et utilstrækkeligt respons eller være intolerante overfor csDMARDs og/eller non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs). De øvrige ca. 30 % af patienterne var behandlingserfarne med fortsat sygdomsaktivitet trods behandling med ≤ 2 TNF-hæmmere. Patienterne skulle opfylde CASPAR-kriterierne (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*) og have aktiv sygdom defineret som ≥ 3 hævede led, ≥ 3 ømme led og C-reaktiv-protein (CRP)-niveau $\geq 0,3$ mg/dL. Derudover skulle patienterne have ≥ 1 PsA subtype og nuværende plaque psoriasis i hud (minimum 1 psoriasis plaque ≥ 2 cm i diameter) eller negle eller tidligere dokumenteret plaque psoriasis.

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til guselkumab 100 mg hver 4. uge (Q4W, n = 128), guselkumab 100 mg ved uge 0, 4 og derefter hver 8. uge (Q8W, n = 127) eller placebo (n = 126). Patienter kunne fortsætter deres behandling med NSAIDs (godkendte standard doser), orale kortikosteroider (tilsvarende ≤ 10 mg prednisolon /dag) og/eller csDMARDs (MTX ≤ 25 mg/uge, sulfasalazin ≤ 3 g dagligt, hydroxychloroquin ≤ 400 mg dagligt, eller leflunomid ≤ 20 mg dagligt). Hvis patienterne ikke modtog disse behandlinger ved baseline, skulle de være stoppet ≥ 4 uger (csDMARDs) eller ≥ 2 uger (NSAIDs og orale kortikosteroider) før første administration med studiemedicin. Randomiseringen var stratificeret efter csDMARDs ved baseline (ja eller nej) og tidligere behandling med TNF-hæmmere (ja eller nej). Efter 24-ugers dobbeltblindet periode krydsede patienter i placeboarmen over til guselkumab Q4W.



Effektanalyser blev udført efter opfølgningstid på 52 uger, mens sikkerhed havde en opfølgningstid på 60 uger.

Effektanalyser op til uge 24 blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter (*intention-to-treat* (ITT)-population) og sikkerhedsanalyser på alle patienter, der modtog minimum én studiedosis. Studiets primære effektmål var andel patienter, der opnåede *American College of Rheumatology 20 % response* (ACR20) ved uge 24. Sekundære effektmål af relevans er andel patienter, der opnåede ACR50 ved uge 24, gennemsnitlig ændring fra baseline i livskvalitet målt ved *short form 36* (SF-36) ved uge 24, andel patienter, der opnåede 90 % reduktion i *Psoriasis Area Severity Index* (PASI)-score og sikkerhed.

DISCOVER 2

DISCOVER 2-studiet er sammenligneligt med DISCOVER 1-studiet. Det er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af guselkumab sammenlignet med placebo hos behandlingsnaive patienter med PsA (havde utilstrækkeligt respons eller var intolerante overfor csDMARDs (≥ 3 måneder), NSAIDs (≥ 4 uger) eller apremilast (≥ 4 måneder)). Patienterne skulle opfylde CASPAR-kriterierne og have aktiv sygdom defineret som ≥ 5 hævede led, ≥ 5 ømme led og CRP-niveau $\geq 0,6$ mg/dL. Derudover skulle patienterne opfylde samme kriterier som ved DISCOVER 1, hvad angår PsA subtype og plaque psoriasis.

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til guselkumab 100 mg hver 4. uge (Q4W, $n = 245$), guselkumab 100 mg ved uge 0, 4 og derefter hver 8. uge (Q8W, $n = 248$) eller placebo ($n = 246$). Randomiseringen var stratificeret efter csDMARDs ved baseline (ja eller nej) og seneste måling af høj-sensitivitet CRP før randomisering ($< 2,0$ mg/dL vs. $\geq 2,0$ mg/dL). Studiet indeholdt en placebo-kontrolleret periode fra uge 0-24, en aktiv blindet behandlingsperiode fra uge 24-100 efterfulgt af 12 ugers sikkerheds opfølgningstid efter administration af sidste studiemedicin. Efter 24-ugers dobbeltblindet periode krydsede patienter i placebo- armen over til guselkumab Q4W.

DISCOVER 2 ligner DISCOVER 1 i øvrige parametre (se ovenfor). I studiet blev det radiografiske effektmål *van der Heijde-Sharp* (vdHS)-score undersøgt fremfor *modified Total Sharp Score* (mTSS).

ADEPT

Dette er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af adalimumab sammenlignet med placebo hos behandlingsnaive patienter med moderat til svær aktiv PsA (havde utilstrækkeligt respons eller var intolerante overfor behandling med NSAIDs for PsA). Patienterne skulle have aktiv sygdom defineret som ≥ 3 hævede led, ≥ 3 ømme led og nuværende eller tidligere plaque psoriasis i hud.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til adalimumab 40 mg hver 2. uge (Q2W, $n = 151$), eller placebo Q2W ($n = 162$). Randomiseringen var stratificeret efter MTX-behandling ved baseline (ja eller nej) og deres grad af psoriasis involvering (≥ 3 % eller < 3 % af kroppen ved baseline). Patienter kunne fortsætter deres MTX-behandling under studiet, hvis patienterne havde modtaget MTX i over 3 måneder og i en stabil dosis 4 uger før



studiestart. Studiet havde en 24-ugers dobbeltblindet periode, hvorefter patienter fra begge arme kunne fortsætte i et ublindet ekstensionsstudie.

Effektanalyser op til uge 24 blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter (ITT-population) og sikkerhedsanalyser på alle patienter, der modtog minimum én studiedosis. Studiets primære effektmål var andel patienter, der opnåede ACR20 ved uge 12 samt ændring i mTSS ved uge 24. Sekundære effektmål af relevans er andel patienter, der opnåede ACR50 ved uge 24, gennemsnitlig ændring fra baseline i livskvalitet målt ved SF-36 ved uge 24, andel patienter, der opnåede 90 % reduktion i PASI-score (kun hos patienter, hvor ≥ 3 % af kroppen er ramt af psoriasis) og sikkerhed.

SPiRiT-P1

Dette er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af ixekizumab sammenlignet med adalimumab og placebo hos behandlingsnaive patienter med PsA (har ikke tidligere været behandlet med b/tsDMARDs). Patienterne skulle opfylde CASPAR-kriterierne og have aktiv sygdom defineret som ≥ 3 hævede led, ≥ 3 ømme led og ≥ 1 PsA-relateret hånd/fod-erosion på røntgen eller CRP-niveau $\geq 0,6$ mg/dL. Derudover skulle patienterne have nuværende eller tidligere plaque psoriasis.

Patienterne blev randomiseret 1:1:1:1 til ixekizumab 80 mg hver 2. uge (IXEQ2W, n = 103), ixekizumab 80 mg hver 4. uge (IXEQ4W, n = 107), adalimumab 40 mg hver 2. uge (Q2W, n = 101) eller placebo (n = 106). Randomiseringen var stratificeret efter region og tidligere/nuværende/ingen behandling med csDMARDs. Patienter kunne fortsætte deres stabile behandling med tilladte csDMARDs, orale kortikosteroider, opiater og/eller NSAIDs/cyclo-oxygenase-2-hæmmere under studiet. Studiet havde en 24-ugers dobbeltblindet periode, hvorefter patienter fra adalimumab- og placeboarmene blev re-randomiseret til enten IXEQ2W eller IXEQ4W i et ublindet ekstensionsstudie op til uge 52.

Effektanalyser op til uge 24 blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter (ITT-population) og sikkerhedsanalyser på alle patienter, der modtog minimum én studiedosis. Studiets primære effektmål var andel patienter, der opnåede ACR20 ved uge 24. Sekundære effektmål af relevans er andel patienter, der opnåede ACR50, gennemsnitlig ændring fra baseline i livskvalitet målt ved SF-36, andel patienter, der opnåede 90 % reduktion i PASI-score, ændring fra baseline i mTSS og sikkerhed.

Tabel 2. Baselinekarakteristika fra DISCOVER 1 og -2, ADEPT og SPiRiT-P1-studierne*

	DISCOVER 1	DISCOVER 2	ADEPT	SPiRiT-P1
	Guselkumab Q8W (n = 126)	Guselkumab Q8W (n = 248)	Adalimumab (n = 151)	Adalimumab (n = 101)
Alder, år	48,9 (11,5)	44,9 (11,9)	48,6 (12,5)	48,6 (12,4)
Mænd, antal (%)	68 (54 %)	129 (52 %)	85 (56,3 %)	51 (50,5)



	DISCOVER 1	DISCOVER 2	ADEPT	SPIRIT-P1
	Guselkumab Q8W (n = 126)	Guselkumab Q8W (n = 248)	Adalimumab (n = 151)	Adalimumab (n = 101)
Etnicitet, antal (%)				
Kaukasisk	116 (91 %)	240 (97 %)	147 (97,4 %)	95 (94,1 %)
Asiatisk	NA	8 (3 %)	NA	3 (3,0 %)
Andet	11 (9 %)		4 (2,6 %)	3 (3,0 %)
PsA sygdomsvarighed, år	6,4 (5,9)	5,1 (5,5)	9,8 (8,3)	6,9 (7,5)
Antal hævede led, 0-66	10,9 (9,3)	11,7 (6,8)	14,3 (12,2)	9,9 (6,5)
Antal ømme led, 0-68	20,2 (14,5)	19,8 (11,9)	23,9 (17,3)	19,3 (13,0)
Baseline CRP, mg/dL	0,7 (0,4–1,9)	1,3 (0,7–2,5)	1,4 (2,1)	1,3 (1,9)
Kropsoverflade berørt af psoriasis (BSA), gennemsnit	13,1 % (18,0)	17,0 % (21,0)	NA	14,8 % (19,2)
Psoriasis BSA ≥ 3 %, antal (%)	82 (65 %)	176 (71 %)	70 (46,4 %)	68 (72,3 %)
PASI-score, 0-72	8,4 (9,8)	9,7 (11,7)	7,4 (6,0)	5,5 (6,5)
IGA score ≥ 2 (dvs. mild til svær psoriasis), (%)	78,7 %	NA	NA	NA
IGA score 4 (dvs. svær psoriasis) (%)	NA	9,3 %	NA	NA
Patientens vurdering af smerte, 0-10 cm VAS	6,0 (2,1)	6,3 (2,0)	5,1 (2,1)	5,9 (2,0)
Patientens globale vurdering-gigt, 0-10 cm VAS	6,5 (2,0)	6,5 (1,9)	4,7 (2,3)**	5,9 (1,9)**
Lægens globale vurdering, 0-10 cm VAS	6,2 (1,7)	6,6 (1,6)	5,4 (1,6)**	5,5 (1,9)**
Baseline HAQ DI (fra 0-3)	1,2 (0,6)	1,3 (0,6)	1,0 (0,6)	1,1 (0,6)



	DISCOVER 1	DISCOVER 2	ADEPT	SPIRIT-P1
	Guselkumab Q8W (n = 126)	Guselkumab Q8W (n = 248)	Adalimumab (n = 151)	Adalimumab (n = 101)
Baseline SF-36				
PCS	34,1 (7,6)	32,6 (7,9)	NA	33,9 (8,8)
MCS	47,0 (11,1)	47,4 (10,8)	NA	NA
Tidligere behandling, antal (%)				
TNF-hæmmer	39 (31 %)	0	0	0
csDMARDs	115 (91,3 %)	221 (89,1 %)	NA	20 (19,8 %)
MTX	101 (80,3 %)	199 (80,2 %)	NA	NA
Behandling ved baseline, antal (%)				
csDMARD	83 (65 %)	170 (69 %)	NA	68 (63,6 %)
MTX	68 (54 %)	141 (57 %)	77 (51 %)	57 (56,4 %)
Orale kortikosteroider mod PsA	18 (14 %)	50 (20 %)	NA	NA
NSAIDs mod PsA	69 (54 %)	165 (67 %)	NA	NA

*Alle værdier er opgjort som gennemsnit (SD), medmindre andet er specificeret.

** Patient's/Physician's global assessment of disease activity (0–10 cm VAS).

PsA = psoriasisartrit, CRP = C-reaktiv protein, BSA = Body Surface Area, PASI = Psoriasis Area Severity Index, VAS = Visual Analogue Scale, SF-36 = Short Form 36, PCS = Physical Component Score, MCS = Mental Component Score, csDMARD = Konventionelt syntetisk Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug, MTX = methotrexat, NSAID = Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler, NA = Not Available.

Fagudvalget bemærker, at der er visse forskelle i studierne inklusionskriterier (f.eks. antal hævede og ømme led), men at der ikke er forskel i patienternes baselinekarakteristika ift. sygdomsbyrde, og at studierne patientpopulationer på den baggrund er sammenlignelige. Overordnet set har patienterne ikke moderat til svær psoriasis, da deres PASI-score er under 10, hvilket svarer til den efterspurgte patientpopulation i det kliniske spørgsmål. Patientpopulation er dog heterogen, hvor nogle patienter vil kunne klassificeres som havende moderat til svær psoriasis, og der foreligger ikke data på subpopulationsniveau, hvad angår sværhedsgraden af psoriasis. Dertil er alle patienterne behandlingsnaive, bortset fra ca. 30 % i DISCOVER 1-studiet. Der findes ikke en opgørelse af baselinekarakteristika på den behandlingsnaive subpopulation fra DISCOVER 1, og derfor fremgår karakteristika for den samlede ITT-population i tabellen. I de komparative analyser indgår imidlertid kun data for den behandlingsnaive subpopulation.



Der er andre mindre forskelle mellem studierne, f.eks. hvad angår baseline CRP, PASI-score og tidligere behandling med csDMARDs, men størrelsesorden af disse er små, således at det ikke forventes at påvirke effektestimaterne eller vurderingen. Fagudvalget bemærker desuden, at man i dansk klinisk praksis ikke behandler PsA-patienter med orale kortikosteroider, hvilket er tilfældet for hhv. 20 og 14 % af patienterne i DISCOVER 1 og 2. Dette har dog ikke stor betydning for effektestimaterne, da det gælder for begge studiearme i de to studier.

Fagudvalget påpeger, at patienter med PsA generelt er en heterogen patientpopulation med forskelle i sygdomsaktivitet, hvilket medfører usikkerhed i sammenligninger på tværs af studier. Baseret på studiepopulationernes baselinekarakteristika kan fagudvalget ikke påpege forskelle, der er af væsentlig betydning i sammenligningen af studierne. Dertil afviger patientkarakteristika i studierne ikke væsentligt fra den danske patientpopulation og patientpopulationen defineret i det kliniske spørgsmål, hvilket særligt skyldes deres manglende eller utilstrækkelige effekt af/intolerance over for csDMARDs.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål ved klinisk spørgsmål 1 beskrevet.

Da der ikke findes en direkte sammenligning af guselkumab og adalimumab til behandlingsnaive patienter med PsA, har ansøger lavet en indirekte komparativ analyse på baggrund af DISCOVER 1 og 2, ADEPT og SPIRIT-P1-studierne. Da der foreligger to studier på guselkumab og to på adalimumab, har ansøger udført en metaanalyse (se bilag 1) på baggrund af hhv. DISCOVER 1 (den behandlingsnaive subpopulation) og DISCOVER 2-studierne samt ADEPT og SPIRIT-P1-studierne ved de effektmål, hvor det har været muligt. Resultaterne fra metaanalysen indgår i den indirekte sammenligning, hvor de relative og absolutte forskelle er estimeret ved brug af Buchers metode. Dette begrundes i sammenligneligheden af studierne – både hvad angår studiepopulationerne og studiedesign. Se yderligere i nedenstående tabel.

Tabel 3. Oversigt over data, der indgår i den indirekte sammenligning *

Effektmål	Datagrundlag	Forklaring
ACR50	Metaanalyser for både guselkumab (på baggrund af DISCOVER 1 og 2) og adalimumab (på baggrund af ADEPT og SPIRIT-P1)	
mTSS	Guselkumab fra DISCOVER 2 og adalimumab fra SPIRIT-P1	Effektmålet indgik ikke i DISCOVER 1, og i ADEPT foreligger der ikke data på andel patienter uden progression jf. mTSS.



Effekt mål	Datagrundlag	Forklaring
Alvorlige bivirkninger	Metaanalyser for både guselkumab (på baggrund af DISCOVER 1 og 2) og adalimumab (på baggrund af ADEPT og SPIRIT-P1)	
SF-36, det fysiske funktion-subdomæne	Kvalitativ sammenligning. Guselkumab fra DISCOVER 2 og adalimumab fra SPIRIT-P1	Der foreligger ikke data på behandlingsnaive patienter i DISCOVER 1, og der foreligger ikke data på subdomænet i ADEPT. På grund af forskelle i dataopgørelse mellem studierne, kan data ikke indgå i en formel indirekte sammenligning.
SF-36, det fysiske smerte-subdomæne	Kvalitativ sammenligning. Guselkumab fra DISCOVER 2 og adalimumab fra SPIRIT-P1	Der foreligger ikke data kun på behandlingsnaive patienter fra DISCOVER 1, og der foreligger ikke data på subdomænet fra ADEPT. På grund af forskelle i dataopgørelse mellem studierne, kan data ikke indgå i en formel indirekte sammenligning.
SF-36, den fysiske komponent summary	Kvalitativ sammenligning Guselkumab fra DISCOVER 2 og adalimumab fra en metaanalyse fra ADEPT og SPIRIT-P1	Der foreligger ikke data kun på behandlingsnaive patienter fra DISCOVER 1. På grund af forskelle i dataopgørelse mellem studierne, kan data ikke indgå i en formel indirekte sammenligning.
SF-36, den mentale komponent summary	Kvalitativ sammenligning Guselkumab fra DISCOVER 2 og adalimumab fra en metaanalyse fra ADEPT og SPIRIT-P1	Der foreligger ikke data kun på behandlingsnaive patienter fra DISCOVER 1. På grund af forskelle i dataopgørelse mellem studierne, kan data ikke indgå i en formel indirekte sammenligning.

*Opfølgningstid på 24 uger

Medicinerådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Fagudvalget fremhæver følgende vedr. den indirekte sammenligning:

- Pga. sygdommens heterogenicitet er enhver sammenligning på tværs af studier forbundet med usikkerhed.
- For mange af effektmålene indgår der data i metaanalysen, hvor konfidensintervallet fra de to studier kun overlapper delvist, hvilket giver et bredt konfidensinterval i



metaanalysen (se bilag 1). Dette betyder, at der er væsentlig usikkerhed forbundet med resultaterne fra den indirekte sammenligning, i de tilfælde hvor metaanalysen ligger til grund, fordi der er stor spredning i konfidensintervallet fra metaanalysen.

- Ansøger har indsendt data på alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events* (SAE)) fremfor alvorlige bivirkninger (*serious adverse reactions* (SAR)) som specificeret i protokollen, da der ikke foreligger data på SAR fra DISCOVER 1 og 2. Fagudvalget tager højde for afvigelsen i vurderingen af evidensens kvalitet.
- Da data på livskvalitet ikke kan indgå i en formel statistisk sammenligning, vil fagudvalget kvalitativt gennemgå de data, der foreligger fra studierne. Fagudvalget fremhæver, at sammenligningen er forbundet med usikkerhed pga. forskelle i opgørelsen af data mellem studierne.
- Følgende data fra DISCOVER 1 og 2 er data-on-file og stammer fra studiets fortrolige *clinical study report* (CSR):
 - Data på *andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger* for behandlingsnaive og -erfarne patienter fra DISCOVER 1.
 - Den absolutte effektforskel for *SF-36, det fysiske funktion-subdomæne* og *SF-36, det fysiske smerte-subdomæne* fra DISCOVER 2.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Vurdering af risikoen for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#) ved de enkelte studier fremgår af bilag 2. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 3).

Indledningsvis blev lægemidlernes direkte sammenligninger med placebo vurderet.

- Overordnet var DISCOVER 1 og 2-studierne af guselkumab sammenlignet med placebo af lav kvalitet. Der foreligger en metaanalyse fra de to studier for ACR50 og SAE. Her er evidensen nedgraderet for indirekthed (data opgjort som alvorlige uønskede hændelser (SAE) fremfor alvorlige bivirkninger (SAR)) samt unøjagtighed (konfidensintervallet for SAE indeholder en beslutningsgrænse). For de øvrige effektmål indgår der data fra DISCOVER 2-studiet. Her er evidensen nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (konfidensintervallet for mTSS indeholder en beslutningsgrænse).
- Overordnet var ADEPT og SPIRIT-P1-studierne af adalimumab sammenlignet med placebo af lav kvalitet. Der foreligger en metaanalyse fra de to studier for ACR50, SAE og SF-36-den fysiske og mentale komponent summary. Her er evidensen nedgraderet for indirekthed (data opgjort som alvorlige uønskede hændelser (SAE) fremfor alvorlige bivirkninger (SAR)) samt unøjagtighed (konfidensintervallet for SAE indeholder en beslutningsgrænse). For de øvrige effektmål indgår der data fra SPIRIT-P1-studiet. Her er evidensen nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie).



Da den kliniske værdi af guselkumab sammenlignet med adalimumab er vurderet via indirekte sammenligninger, er der for alle effektmål yderligere nedjusteret for indirekte evidens. Den samlede evidens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 er vurderet ud fra det lavest vurderede kritiske effektmål (alvorlige uønskede hændelser ved både DISCOVER 1 og 2-studierne og ADEPT og SPIRIT-P1-studierne samt mTSS ved DISCOVER 2-studiet).

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Table 4. Resultater for klinisk spørgsmål 1 - guselkumab sammenlignet med adalimumab til behandlingsnaive patienter med PsA uden moderat til svær psoriasis

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Sygdomsaktivitet - ledaffektion	Andel patienter, der oplever respons på ACR50 (MKRF: 15 %-point)	Kritisk	-15,6 %-point [-29,8; 20,9]	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,6 [0,23-1,54]	Kan ikke kategoriseres	Negativ værdi
	Andel patienter uden progression, jf. mTSS (MKRF: 10 %-point)		-20,9 %-point [-33; -6,3]	Negativ værdi	RR: 0,77 [0,64-0,93]	Negativ værdi	
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	-2,5 %-point [-3,7; 3,5]	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,36 [0,07-1,89]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se nedenfor				
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, det fysiske funktion-subdomæne (MKRF: 7,1 point)*	Kritisk	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> ADA vs. PBO: 8,8 point [3,6; 14,0]	Kan ikke kategoriseres [§]	NA	Kan ikke kategoriseres [§]	Kan ikke kategoriseres [§]



Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, det fysiske smerte-subdomæne (MKRF: 4,9 point)*

[redacted]
ADA vs. PBO: 8,5 point
[2,9; 14,1]

Kan ikke kategoriseres[§]

NA

Kan ikke kategoriseres[§]

Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den fysiske komponent summary (MKRF: 7,2 point)**

GUS vs. PBO: 4,0 point
[2,8; 5,2]
ADA vs. PBO: 5,7 point
[1,5; 10,0]

Kan ikke kategoriseres[§]

NA

Kan ikke kategoriseres[§]

Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den mentale komponent summary (MKRF: 3,1 point)**

GUS vs. PBO: 2,0 point
[0,6; 3,5]
ADA vs. PBO: 1,9 point
[0,2; 3,6]

Kan ikke kategoriseres[§]

NA

Kan ikke kategoriseres[§]

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi

Negativ værdi

Kvalitet af den samlede evidens

Meget lav

CI = konfidensinterval, RR = relativ risiko, ACR50 = *American College of Rheumatology 50 % response*, mTSS = *modified Total Sharp Score*, SF-36 = *Short form-36*, GUS = guselkumab, ADA = adalimumab, PBO = placebo.

* Data for absolut effektforskel mellem guselkumab eller adalimumab og placebo. Data for guselkumab stammer fra DISCOVER 2 og for adalimumab fra SPIRIT-P1.

** Data for absolut effektforskel mellem guselkumab eller adalimumab og placebo. Data for guselkumab stammer fra DISCOVER 2 og for adalimumab fra en metaanalyse fra ADEPT og SPIRIT-P1.

§ Kategorisering ikke mulig pga. manglende komparative analyser.



Sygdomsaktivitet - ledaffektion

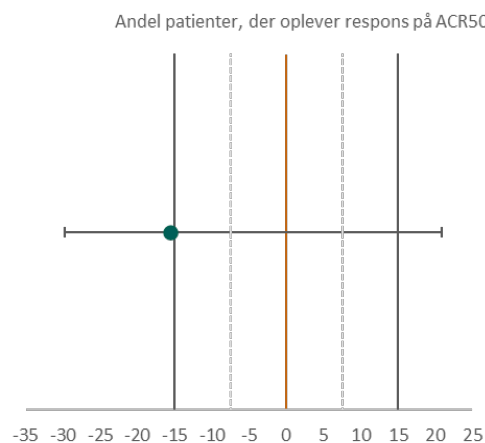
Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Sygdomsaktivitet – ledaffektion* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienter, der oplever nedsat sygdomsaktivitet, opnår forbedret funktionsniveau, livskvalitet og tilknytning til arbejdsmarkedet [29,30]. Fagudvalget ønsker effektmålet belyst ved data på andel patienter, der oplever respons på ACR50 og andel patienter uden progression, jf. mTSS.

ACR50

Det primære mål for effekt på sygdomsaktivitet er ACR50. Dette er defineret som en 50 %'s forbedring i både ømme og hævede led samt 50 %'s forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem domæner: patientens overordnede vurdering af, hvor meget gigten som helhed påvirker hverdagen (Visual Assessment Scale (VAS) global), patientens vurdering af smerte, lægens overordnede vurdering af patientens samlede sygdomsaktivitet (VAS doctor), HAQ-DI score, som måler patientens funktionsniveau, og C-Reaktivt Protein (CRP). Medicinrådet vurderer, at en 50 %'s forbedring er et patientrelevant effektmål og betragtes her som tilstrækkeligt for at definere respons.

Der foreligger data fra metaanalyser for både guselkumab (DISCOVER 1 og 2) og adalimumab (ADEPT og SPIRIT-P1), som indgår i en indirekte sammenligning.

Efter 24 ugers opfølgning havde 105 ud af 334 patienter (31,4 %) opnået ACR50 i guselkumab-armene i DISCOVER 1 og -2, hvilket var tilfældet for 98 ud af 252 patienter (38,9 %) i adalimumab-armene i ADEPT og SPIRIT-P1. For placeboarmene var andelen 13,2 % og 9,7 % i hhv. DISCOVER 1 og -2 samt ADEPT og SPIRIT P1 (se bilag 1). Den absolutte forskel er vist i figur 1 nedenfor.



Figur 1. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for *Andel patienter, der oplever respons på ACR50*. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.



Fagudvalget har i protokollen defineret MKRF til 15 %-point. Punktestimatet for den absolutte effektforskel på -15,6 %-point afspejler dermed en negativ klinisk relevant effektforskel. Konfidensintervallet er bredt, hvilket betyder, at det rummer muligheden for, at guselkumab har en positiv, ingen og negativ værdi. Derfor kan den foreløbige værdi af guselkumab vedr. delmålet *Andel patienter, der oplever respons på ACR50*, ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, opgjort som en relativ risiko på 0,6 [0,23-1,54] (fremgår af tabel 4), har guselkumab foreløbigt en værdi, som ikke kan kategoriseres vedr. delmålet *Andel patienter, der oplever respons på ACR50*, fordi konfidensintervallet inkluderer 1.

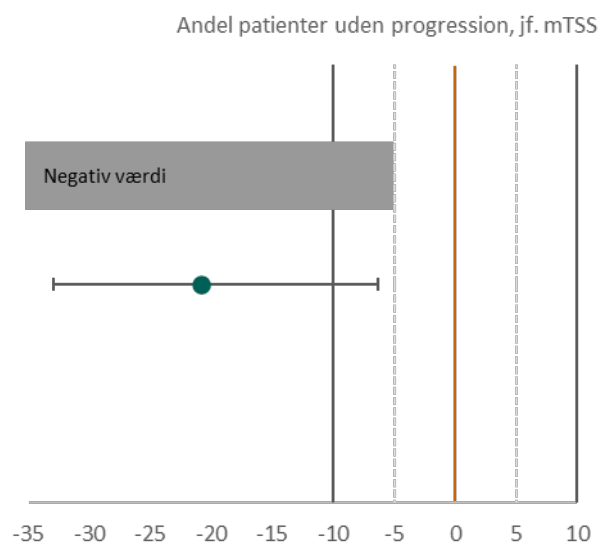
Fagudvalget fremhæver, at konfidensintervallet for både den absolutte og relative effektforskel er bredt og rummer muligheden for, at guselkumab har en positiv, ingen eller negativ værdi sammenlignet med adalimumab.

mTSS

Medicinrådet ønsker at benytte et radiografisk effektmål, der kan tolkes som udtryk for leddestruktion og dermed sygdomsprogression. Medicinrådet ønsker at benytte en modificeret udgave af Total Sharp Score (mTSS), som er udviklet til scoring af patienter med PsA [31].

Der indgår data på guselkumab fra DISCOVER 2 og på adalimumab fra SPIRIT-P1 i en indirekte sammenligning.

Efter 24 ugers opfølgning havde 157 ud af 248 patienter (63,5 %) opnået en ændring ≤ 0 i *modified van der Heijde-Sharp* score i guselkumab-armen (Q8W) i DISCOVER 2-studiet [32], hvilket var tilfældet for 93 ud af 101 patienter (91,6 %) i adalimumab-armen i SPIRIT-P1-studiet [24]. For placeboarmene var andelen 64,7 % og 72 % i hhv. DISCOVER 2- og SPIRIT P1-studiet. Den absolutte forskel er vist i figur 2 nedenfor.





Figur 2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for *Andel patienter uden progression, jf. mTSS*. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Fagudvalget har i protokollen defineret MKRF til 10 %-point. Punktestimatet for den absolutte effektforskel på -20,9 %-point afspejler dermed en negativ klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor har guselkumab foreløbigt en negativ værdi vedr. delmålet *Andel patienter uden progression, jf. mTSS*.

Baseret på den relative effektforskel, opgjort som en relativ risiko på 0,77 [0,64-0,93] (fremgår af tabel 4), har guselkumab foreløbigt en negativ værdi vedr. delmålet *Andel patienter uden progression, jf. mTSS*, fordi den øvre grænse af konfidensintervallet er under 1.

Samlet for effektmålet *Sygdomsaktivitet - ledaffektion*

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets to delmål vurderer fagudvalget, at guselkumab aggregeret har **negativ værdi** vedr. effektmålet *Sygdomsaktivitet - ledaffektion*.

For delmålet ACR50 kan hverken den absolutte eller relative effektforskel kategoriseres efter Medicinrådets metoder pga. af de brede konfidensintervaller som følge af den indirekte sammenligning. For delmålet mTSS har guselkumab negativ værdi for både den absolutte og relative effektforskel. I den samlede konklusion lægger fagudvalget vægt på den negative værdi ved mTSS, og at det for ACR50 ligeledes tyder på en negativ værdi, om end det ikke kan kategoriseres grundet brede konfidensintervaller i analysen. Fagudvalget finder det bekymrende, at signifikant flere patienter i guselkumab behandling havde radiologisk progression efter 24 uger sammenlignet med patienter behandlet med adalimumab, hvilket tyder på et markant ringere behandlingsrespons, særligt set i lyset af at den radiologiske progression er målbar med en kort behandlingstid på 24 uger.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Bivirkninger* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Effektmålet er delt op på to delmål: alvorlige bivirkninger og en kvalitativ gennemgang af de to lægemidlers bivirkningsprofiler.

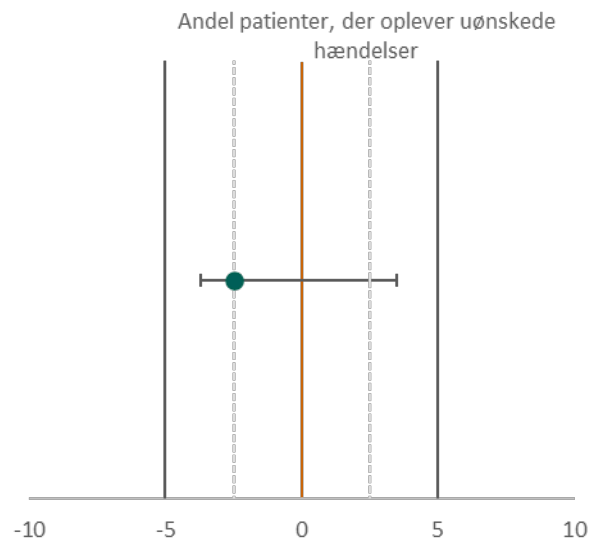
Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger

Medicinrådet ønsker data på alvorlige bivirkninger (SAR), da disse særligt frygtes af patienter og klinikere, siden de kan forårsage pauser i behandlingen med risiko for forværring af symptomer og sygdomsprogression.

Der foreligger data fra metaanalyser for både guselkumab (DISCOVER 1 og 2) og adalimumab (ADEPT og SPIRIT-P1), som indgår i en indirekte sammenligning. Ansøger har indsendt data på andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser (SAE), da der ikke foreligger data på SAR fra DISCOVER 1 og 2.



Efter 24 ugers opfølgning havde [redacted] oplevet alvorlige uønskede hændelser i guselkumab-armene i DISCOVER 1 og -2, hvilket var tilfældet for 10 ud af 252 patienter (4,0 %) i adalimumab-armene i ADEPT og SPIRIT-P1. For placeboarmene var andelen [redacted] og 3,4 % i hhv. DISCOVER 1 og 2 samt ADEPT og SPIRIT P1 (se bilag 1). Den absolutte forskel er vist i figur 3 nedenfor.



Figur 3. Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for *Andel patienter, der oplever uønskede hændelser*. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Fagudvalget har i protokollen defineret MKRF til 5 %-point. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel på -2,5 %-point afspejler dermed ikke en klinisk relevant effektforskel. Konfidensintervallet er bredt, hvilket betyder, at det rummer muligheden for, at guselkumab har en positiv, ingen og negativ værdi. Derfor kan den foreløbige værdi af guselkumab vedr. delmålet *Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser*, ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, opgjort som en relativ risiko på 0,36 [0,07-1,89] (fremgår af tabel 4), har guselkumab foreløbigt en værdi, som ikke kan kategoriseres vedr. delmålet *Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser*, fordi konfidensintervallet inkluderer 1.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Gennemgangen af bivirkningsprofilerne for guselkumab og adalimumab tager udgangspunkt i lægemidlernes produktresuméer [16,28], hvor bivirkningsprofilerne er sammenlagt fra de underliggende kliniske studier. Derudover sammenligner fagudvalget udvalgte bivirkninger mellem de to lægemidler fra de underliggende studier.



Guselkumab

Den hyppigst rapporterede bivirkning er øvre luftvejsinfektioner. Behandling med guselkumab kan øge risikoen for infektioner og forhøjede levertal. Ved brug af guselkumab er der rapporteret alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi [16].

Adalimumab

De hyppigst rapporterede bivirkninger er øvre luftvejsinfektioner, reaktioner på injektionsstedet (udslæt (erytem), kløe, blødning, smerter eller hævelse), hovedpine og muskuloskeletal smerte. Ved brug af adalimumab er der rapporteret om dødelige og livstruende infektioner (inkl. blodforgiftning, opportunistiske infektioner og tuberkulose), hepatitis B-reakivering og leverenzymforhøjelse. Dertil kan en øget risiko for malignt melanom og non-melanom hudkræft ikke udelukkes. Der er også rapporteret om alvorlige hæmatologiske (blodmangel, leukopeni og pancytopeni), neurologiske (Guillain-Barrés syndrom) og autoimmune reaktioner. Sjældne bivirkninger er bl.a. tarmperforation, lungefibrose, Stevens-Johnson syndrom og dissemineret sklerose [28].

Nedenstående tabel giver et overblik over de rapporterede uønskede hændelser i de underliggende studier.



Tabel 5. Oversigt over uønskede hændelser ved 24 uger fra DISCOVER 1 og 2, ADEPT og SPIRIT-P1

	DISCOVER 1		DISCOVER 2		ADEPT		SPIRIT-P1	
	Placebo (n = 126)	Guselkumab Q8W (n = 127)	Placebo (n = 246)	Guselkumab Q8W (n = 248)	Placebo (n = 162)	Adalimumab (n = 151)	Placebo (n = 106)	Adalimumab (n = 101)
Uønskede hændelser (AE)	59,5 %	53,5 %	40,7 %	46 %	80,2 %	80,8 %	47,2 %	64,4 %
Alvorlige uønskede hændelser (SAE)	4,0 %	3,1 %	2,8 %	1,2 %	4,3 %	3,3 %	1,9 %	5,0 %
Infektioner	25,4 %	26,0 %	18,3 %	16,1 %	39,5 %	45 %	25,5 %	25,7 %
Alvorlige infektioner	1,6 %	0 %	0,4 %	0,4 %	0,6 %	0,7 %	0 %	2,0 %
Behandlingsophør	9,5 %	3,1 %	2,4 %	3,2 %	8,0 %	7,3 %	14,2 %	4,0 %
Grundet AE	1,6 %	2,4 %	1,6 %	0,8 %	0,6 %	2,0 %	1,9 %	2,0 %
Forhøjet alanin aminotransferase	2 %	6 %	4 %	6 %	NA	NA	0 %	3 %
Forhøjet aspartat aminotransferase	2 %	7 %	2 %	6 %	NA	NA	0 %	2 %
Nasopharyngitis	6 %	13 %	4 %	4 %	9,3 %	9,9 %	4,7 %	6,9 %
Øvre luftvejsinfektion	6 %	6 %	3 %	2 %	14,8 %	12,6 %	6,6 %	5,0 %



Sammenligning af opgørelser over uønskede hændelser i forskellige studier skal tages med forbehold, da der kan være forskel på, hvordan uønskede hændelser bliver opgjort i forskellige studier. Overordnet kan fagudvalget ikke konkludere, at der er forskel i bivirkninger mellem guselkumab og adalimumab til patienter med PsA på baggrund af ovenstående data.

Samlet vurdering af bivirkningsprofiler

Fagudvalget bemærker, at på baggrund af guselkumabs og adalimumabs produktresuméer ser behandling med guselkumab ud til at være forbundet med færre bivirkninger. I den forbindelse understreger fagudvalget, at den klinisk erfaring med adalimumab er langt mere omfattende end med guselkumab, hvilket kan være med til at forklare denne forskel. Overordnet finder fagudvalget, at guselkumabs og adalimumabs bivirkningsprofiler er forskellige, hvor begge lægemidler kan medføre en række uønskede hændelser. Fagudvalget finder dog, at lægemidlerne er sammenlignelige, hvad angår bivirkningernes sværhedsgrad, og at potentielle risikofyldte bivirkninger bliver fremhævet i lægemidlernes produktresuméer.

Samlet for effektmålet Bivirkninger

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets to delmål vurderer fagudvalget, at guselkumab aggregeret har en værdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet *Bivirkninger*.

Hverken den absolutte og relative effektforskel for delmålet *Andel patienter, der oplever uønskede hændelser*, kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder pga. brede konfidensintervaller. Fagudvalget understreger, at den absolutte effektforskel ikke er af klinisk betydning, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel.

Guselkumabs og adalimumabs bivirkningsprofiler er forskellige, men lægemidlerne er sammenlignelige, hvad angår bivirkningernes sværhedsgrad. Fagudvalget understreger, at der, grundet den korte opfølgningstid i guselkumab-studierne og den manglende klinisk erfaring med guselkumab, ikke er kendskab til potentielle langtidsbivirkninger, som der er ved adalimumab.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Livskvalitet* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det giver et indblik i sygdomsbyrden og kan indikere, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet. Patienter med PsA er ofte mærket af deres sygdom både fysisk og mentalt, og det er derfor af stor betydning, om et nyt lægemiddel kan afhjælpe dette. Effektmålet ønskes opgjort med det generiske instrument SF-36 som gennemsnitlig ændring fra baseline i følgende domæner: det fysiske funktion-subdomæne, det fysiske smerte-subdomæne, den fysiske komponent summary og den mentale komponent summary.

På grund af forskelle i dataopgørelse mellem studierne kan data ikke indgå i en formel indirekte sammenligning. Den foreløbige værdi af guselkumab vedr. delmålet kan dermed ikke kategoriseres. Fagudvalget vil kvalitativt gennemgå det data, der foreligger,



fra de to studier. Fagudvalget fremhæver, at forskellen i opgørelsen af data mellem studierne medfører, at sammenligningen er forbundet med usikkerhed.

Det fysiske funktion-subdomæne

Der foreligger data for guselkumab fra DISCOVER 2 og for adalimumab fra SPIRIT-P1.

Den gennemsnitlige forbedring i det fysiske funktion-subdomæne var 6,7 point i guselkumab-armen (Q8W) i DISCOVER 2-studiet [32] sammenlignet med 14,4 point i adalimumab-armen i SPIRIT-P1-studiet [24]. I placeboarmene var den gennemsnitlige forbedring på 3,3 og 5,6 point i hhv. DISCOVER 2- og SPIRIT-P1-studierne. Den absolutte effektforskel mellem guselkumab og placebo var således [redacted] point, mens det for adalimumab og placebo var 8,8 [3,6-14,0] point.

Fagudvalget bemærker, at data indikerer, at guselkumabs effekt på patienternes funktionsniveau er lavere end for adalimumab. På baggrund af datagrundlaget er det dog ikke muligt at konkludere, om der er en klinisk relevant forskel mellem de to lægemidler, hvad angår delmålet.

Det fysiske smerte-subdomæne

Der foreligger data for guselkumab fra DISCOVER 2 og for adalimumab fra SPIRIT-P1.

Den gennemsnitlige forbedring i det fysiske smerte-subdomæne var 7,8 point i guselkumab-armen (Q8W) i DISCOVER 2-studiet [32] sammenlignet med 16,8 point i adalimumab-armen i SPIRIT-P1-studiet [24]. I placeboarmene var den gennemsnitlige forbedring på 3,5 og 8,3 point i hhv. DISCOVER 2- og SPIRIT-P1-studierne. Den absolutte effektforskel mellem guselkumab og placebo var således [redacted] point, mens det for adalimumab og placebo var 8,5 [2,9-14,1] point.

Fagudvalget bemærker, at data indikerer, at guselkumabs effekt på patienternes smerteniveau er lavere end for adalimumab. På baggrund af datagrundlaget er det dog ikke muligt at konkludere, om der er en klinisk relevant forskel mellem de to lægemidler, hvad angår delmålet.

Den fysiske komponent summary

Der foreligger data for guselkumab fra DISCOVER 2 og for adalimumab fra en metaanalyse fra ADEPT og SPIRIT-P1.

Efter 24-ugers opfølgning var den gennemsnitlige forbedring i den fysiske komponent summary 7,4 point i guselkumab-armen (Q8W) i DISCOVER 2-studiet [20] sammenlignet med 9,3 og 6,3 point i adalimumab-armen i hhv. ADEPT og SPIRIT-P1-studierne [22,24]. I placeboarmene var den gennemsnitlige forbedring på 3,4, 1,4 og 2,7 point i hhv. DISCOVER 2-, ADEPT- og SPIRIT-P1-studierne. Den absolutte effektforskel mellem guselkumab og placebo var således 4,0 [2,8-5,2] point, mens det for adalimumab (på baggrund af metaanalysen) og placebo var 5,7 [1,5-10,0] point.

Baseret på ovenstående gennemgang samt klinisk erfaring vurderer fagudvalget, at det er sandsynligt, at der ikke er betydende forskel mellem guselkumab og adalimumab, hvad angår delmålet *Den fysiske komponent summary*.



Den mentale komponent summary

Der foreligger data for guselkumab fra DISCOVER 2 og for adalimumab fra en metaanalyse fra ADEPT og SPIRIT-P1.

Efter 24-ugers opfølgning var den gennemsnitlige forbedring i den mentale komponent summary 4,2 point i guselkumab-armen (Q8W) i DISCOVER 2-studiet [20] sammenlignet med 1,8 og 4,6 point i adalimumab-armen i hhv. ADEPT og SPIRIT-P1-studierne [22,24]. I placeboarmene var den gennemsnitlige forbedring på 2,1, 0,6 og 1,8 point i hhv. DISCOVER 2-, ADEPT- og SPIRIT-P1-studierne. Den absolutte effektforskel mellem guselkumab og placebo var således 2,0 [0,6-3,5] point, mens det for adalimumab (på baggrund af metaanalysen) og placebo var 1,9 [0,2-3,6] point.

Baseret på ovenstående gennemgang samt klinisk erfaring vurderer fagudvalget, at det er sandsynligt, at der ikke er betydende forskel mellem guselkumab og adalimumab, hvad angår delmålet *Den mentale komponent summary*.

Samlet for effektmålet *Livskvalitet*

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets fire delmål vurderer fagudvalget, at guselkumab aggregeret har en værdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet *Livskvalitet*.

Det skyldes, at der ikke foreligger komparative analyser for nogen af de fire deeffekt mål. Fagudvalget bemærker, at data indikerer, at guselkumabs effekt på patienternes funktions- og smerteniveau er lavere end adalimumabs. Hvad angår den fysiske og mentale komponent summary, er guselkumabs og adalimumabs effekt sammenlignet med placebo sammenlignelig.

Overordnet vurderer fagudvalget, at det på baggrund af det sparsomme datagrundlag ikke er muligt at konkludere, om der er en klinisk relevant forskel mellem de to lægemidler, hvad angår effektmålet *Livskvalitet*.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at guselkumab til behandlingsnaive patienter med PsA uden moderat til svær plaque psoriasis har en **negativ værdi** sammenlignet med adalimumab.

Fagudvalget lægger i sin konklusion særligt vægt på, at guselkumab ved det kritiske effektmål *Sygdomsaktivitet – ledaffektion*, har negativ værdi sammenlignet med adalimumab. Effektmålet blev belyst ved data på andel patienter, der oplever respons på ACR50 og andel patienter uden progression, jf. mTSS. Data på mTSS viser, at guselkumab er mindre effektivt til at forebygge kroniske skader i leddene end nuværende standardbehandling med adalimumab. Der var signifikant flere patienter, der havde radiologisk progression efter 24 ugers behandling med guselkumab sammenlignet med adalimumab, hvilket ifølge fagudvalget er bekymrende efter så kort opfølgningstid. Derudover ser guselkumab til at være mindre effektivt end nuværende standardbehandling til at kontrollere patienternes sygdomsaktivitet, målt ved det kompositte værktøj ACR50.



Fagudvalget fremhæver, at der er usikkerhed forbundet med vurderingen pga. forskelle i de underliggende studier, hvilket betyder, at nye studier med en direkte sammenligning af guselkumab og adalimumab med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

5.2.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning. Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har guselkumab sammenlignet med ixekizumab for behandlingserfarne patienter med PsA uden moderat til svær plaque psoriasis?

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt fem fuldtekstartikler fra to kliniske studier, der stemmer overens med in- og eksklusionskriterierne fra Medicinrådets protokol. Artiklerne omhandler ét klinisk studie for guselkumab (DISCOVER 1) [19] og ét klinisk studie for ixekizumab (SPIRIT-P2) [33–35] (se tabel 8). Derudover har ansøger tilføjet én publikation fra DISCOVER 1-studiet, som ikke blev identificeret i litteratursøgningen men blev vurderet af ansøger som værende relevant for det kliniske spørgsmål [26]. Desuden indgår EMAs EPAR og produktresuméerne for guselkumab [16,27] og ixekizumab [36,37].

Tabel 6. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention vs. komparator
Deodhar et al. 2020 [19] Ritchlin et al. 2021 [26]	DISCOVER 1	NCT03162796	Behandlingsnaive og -erfarne patienter med aktiv psoriasisartrit	Guselkumab vs. placebo
Nash et al. 2017 [33] Orbai et al. 2021 [34] Kavanaugh et al. 2019 [35]	SPIRIT-P2	NCT02349295	Behandlingserfarne patienter med aktiv psoriasisartrit	Ixekizumab vs. placebo

DISCOVER 1

Se studiebeskrivelse i afsnit 5.1.1. Ca. 30 % af ITT-populationen havde tidligere modtaget TNF-hæmmere og var dermed behandlingserfarne.



SPIRIT-P2

Dette er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af ixekizumab sammenlignet med placebo hos behandlingserfarne (fortsat sygdomsaktivitet trods behandling med TNF-hæmmere) med aktiv PsA. Patienterne skulle opfylde CASPAR-kriterierne og have aktiv sygdom defineret som ≥ 3 hævede led og ≥ 3 ømme led trods tidligere behandling (1-2 præparater) eller intolerance overfor TNF-hæmmere. Derudover skulle patienterne have nuværende eller tidligere plaque psoriasis.

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til ixekizumab 80 mg hver 2. uge (IXEQ2W, n = 123), ixekizumab 80 mg hver 4. uge (IXEQ4W, n = 122) eller placebo (n = 118). Randomiseringen var stratificeret efter region og tidligere behandling med TNF-hæmmere (utilstrækkelig respons efter behandling med én TNF-hæmmer, to TNF-hæmmere eller intolerance overfor TNF-hæmmere). Patienterne skulle tidligere have været behandlet med ≥ 1 csDMARDs. Under studiets dobbeltblindede 24-ugers periode (eller op til uge 16 hos patienter, der ikke responderede på behandlingen) kunne patienter fortsætte deres stabile behandling, dog uden justering, med csDMARDs, topikale kortikosteroider (*WHO group 1 classification*), orale kortikosteroider, opiater, NSAIDs og cyclo-oxygenase-2-hæmmere. Studiet havde en 24-ugers dobbeltblindet periode, hvorefter patienter fra placeboarmene blev re-randomiseret 1:1 til enten IXEQ2W eller IXEQ4W i et ublindet ekstensionsstudie op til uge 156.

Effektanalyser op til uge 24 blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter (*intention-to-treat* (ITT)-population) og sikkerhedsanalyser på alle patienter, der modtog minimum én studiedosis. Studiets primære effektmål var andel patienter, der opnåede ACR20 ved uge 24. Sekundære effektmål af relevans er andel patienter, der opnåede ACR50, gennemsnitlig ændring fra baseline i livskvalitet målt ved *short form 36* (SF-36), andel patienter, der opnåede 90 % reduktion i *PASI*-score og sikkerhed.

Tabel 7. Baselinekarakteristika fra DISCOVER 1 og SPIRIT-P2-studierne*

	DISCOVER 1	SPIRIT-P2
	Guselkumab Q8W (n = 126)	Ixekizumab Q4W (n = 122)
Alder, år	48,9 (11,5)	52,6 (13,6)
Mænd, antal (%)	68 (54 %)	63 (52 %)
Etnicitet, antal (%)		
Kaukasisk	116 (91 %)	111 (91 %)
Asiatisk	NA	7 (6 %)
Andet	11 (9 %)	4 (3,0 %)
PsA sygdomsvarighed, år	6,4 (5,9)	11,0 (9,6)



	DISCOVER 1	SPIRIT-P2
	Guselkumab Q8W (n = 126)	Ixekizumab Q4W (n = 122)
Antal hævede led, 0-66	10,9 (9,3)	13,1 (11,2)
Antal ømme led, 0-68	20,2 (14,5)	22,0 (14,1)
Baseline CRP, mg/dL	0,7 (0,4–1,9)	1,7 (2,8)
Kropsoverflade berørt af psoriasis (BSA), gennemsnit	13,1 % (18,0)	12,5 % (17,0)
Psoriasis BSA ≥ 3 %, antal (%)	NA	68 (56 %)
PASI-score, 0-72	8,4 (9,8)	6,4 (7,9)
IGA-score ≥ 2 (dvs. mild til svær psoriasis), (%)	78,7 %	NA
IGA-score 4 (dvs. svær psoriasis) (%)	NA	NA
Patientens vurdering af smerte, 0-10 cm VAS	6,0 (2,1)	6,4 (2,1)
Patientens globale vurdering-gigt, 0-10 cm VAS	6,5 (2,0)	6,6 (2,1)
Lægens globale vurdering, 0-10 cm VAS	6,2 (1,7)	6,0 (2,1)
Baseline HAQ DI (fra 0-3)	1,2 (0,6)	1,2 (0,6)
Baseline SF-36		
PCS	34,1 (7,6)	34,8 (8,8)
MCS	47,0 (11,1)	49,6 (11,3)
Tidligere behandling med TNF-hæmmer, antal (%)	41 (32 %)	122 (100 %)
Én TNF-hæmmer	34 (27 %)	71 (58 %)
To TNF-hæmmere	7 (6 %)	41 (34 %)
Ingen respons ved tidligere behandling med TNF-hæmmer	15 (12 %)	10 (8 %)



	DISCOVER 1	SPIRIT-P2
	Guselkumab Q8W (n = 126)	Ixekizumab Q4W (n = 122)
Behandling ved baseline, antal (%)		
csDMARDs	83 (65 %)	60 (49 %)
MTX	68 (54 %)	48 (39 %)
Orale kortikosteroider mod PsA	18 (14 %)	NA
NSAIDs mod PsA	69 (54 %)	NA

*Alle værdier er opgjort som gennemsnit (SD), medmindre andet er specificeret.

PsA = psoriasisartrit, CRP = C-reaktiv protein, BSA = Body Surface Area, PASI = Psoriasis Area Severity Index, SF-36 = Short Form 36, PCS = Physical Component Score, MCS = Mental Component Score, csDMARD = Konventionelt syntetisk Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug, MTX = methotrexat, NSAID = Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler, NA = Not Available.

Fagudvalget bemærker, at der ikke er betydende forskel i patienternes baselinekarakteristika ift. sygdomsbyrde, og at studierne patientpopulationer på den baggrund er sammenlignelige. Overordnet set har patienterne ikke moderat til svær psoriasis, da deres PASI-score er under 10, hvilket svarer til den efterspurgte patientpopulation i det kliniske spørgsmål. Patientpopulation er dog heterogen, hvor nogle patienter vil kunne klassificeres som havende moderat til svær psoriasis, og der foreligger ikke data på subpopulationsniveau, hvad angår sværhedsgraden af psoriasis. Dertil er kun ca. 30 % af patienterne i DISCOVER 1 behandlingserfarne. Der findes ikke en opgørelse af baselinekarakteristika på den behandlingserfarne subpopulation fra DISCOVER 1, og derfor fremgår karakteristika for den samlede ITT-population i tabellen. I de komparative analyser indgår imidlertid kun data for den behandlingserfarne subpopulation.

Der er andre mindre forskelle mellem studierne, f.eks. hvad angår baseline PsA, sygdomsvarighed, CRP- og PASI-score, men størrelsesorden af disse er små, således at det ikke forventes at påvirke effektestimaterne eller vurderingen. Fagudvalget bemærker desuden, at man i dansk klinisk praksis ikke behandler PsA-patienter med orale kortikosteroider, hvilket er tilfældet for 20 % af patienterne i DISCOVER 1. Dette har dog ikke stor betydning for effektestimaterne, da det gælder for begge studiearme.

Fagudvalget påpeger, at patienter med PsA generelt er en heterogen patientpopulation med forskelle i sygdomsaktivitet, hvilket medfører usikkerhed i sammenligninger på tværs af studier. Baseret på studiepopulationernes baselinekarakteristika kan fagudvalget ikke påpege forskelle, der er af væsentlig betydning i sammenligningen af studierne. Dertil afviger patientkarakteristika i studierne ikke væsentligt fra den danske patientpopulation og patientpopulationen defineret i det kliniske spørgsmål, hvilket særligt skyldes deres manglende eller utilstrækkelige effekt af/intolerance over for TNF-alfa hæmmere.



5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål ved klinisk spørgsmål 2 beskrevet.

Da der ikke findes en direkte sammenligning af guselkumab og ixekizumab til behandlingserfarne patienter med PsA, har ansøger lavet en indirekte komparativ analyse på baggrund af DISCOVER 1 (den behandlingserfarne subpopulation) og SPIRIT-P2-studierne, hvor den relative og absolutte forskel er estimeret ved brug af Buchers metode. Dette begrundes i sammenligneligheden af studierne – både hvad angår studiepopulationerne og studiedesign.

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Fagudvalget fremhæver følgende vedr. den indirekte sammenligning:

- Fagudvalget vurderer, at den indirekte sammenligning er forbundet med stor usikkerhed, pga. sygdommens heterogenitet, hvilket medfører usikkerhed ved sammenligning af data på tværs af studier. Derudover baserer den indirekte sammenligning sig på en relativ lille subpopulation fra DISCOVER 1-studiet (n = 41 i guselkumab-armen) sammenlignet med Q4W i ixekizumab-armen (n = 122) fra SPIRIT-P2, hvilket ligeledes medfører en vis usikkerhed til resultaterne.
- Der foreligger kun data på ACR50 og alvorlige bivirkninger fra den indirekte sammenligning.
- Der foreligger ikke data på mTSS, da effektmålet ikke indgik i de to studier.
- Ansøger har indsendt data på alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events* (SAE)) fremfor alvorlige bivirkninger (*serious adverse reactions* (SAR)), som specificeret i protokollen, da der ikke foreligger data på SAR fra DISCOVER 1. Fagudvalget tager højde for afvigelsen i vurderingen af evidensens kvalitet.
- For begge studier foreligger der data på de 4 livskvalitetsdelmål, men på grund af forskelle i dataopgørelsen mellem studierne kan data ikke indgå i en formel statistisk sammenligning. Fagudvalget vil kvalitativt gennemgå de data, der foreligger, fra de to studier.
- Livskvalitetsdata fra DISCOVER 1 er ikke opgjort på subpopulationsniveau. Data på ITT ligger dermed til grund for vurderingen. Da kun 30 % af patienterne var behandlingserfarne, afviger studiepopulationen fra patientpopulationen i det kliniske spørgsmål. Fagudvalget kan ikke udelukke, at denne afvigelse har betydning for effektestimaterne, og tager derfor resultaterne med forbehold. Dertil tager fagudvalget højde for afvigelsen i vurderingen af evidensens kvalitet.
- Fra SPIRIT-P2 foreligger der kun data fra ixekizumab-armen for livskvalitetsdelmålene *SF-36, det fysiske funktion-subdomæne* og *SF-36, det fysiske smerte-subdomæne*. Dermed kan den absolutte effektforskel mod placebo ikke beregnes.
- Følgende data fra DISCOVER 1 er data-on-file og stammer fra studiets fortrolige CSR:



- Data på *andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger* for behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter fra DISCOVER 1.
- Den absolutte effektforskel for *SF-36, det fysiske funktion-subdomæne* og *SF-36, det fysiske smerte-subdomæne* fra DISCOVER 1.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Vurdering af risikoen for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#) ved de enkelte studier fremgår af bilag 2. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 3).

Indledningsvis blev lægemidlernes direkte sammenligninger med placebo vurderet.

- Overordnet var DISCOVER 1-studiet af guselkumab sammenlignet med placebo af meget lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie), indirekthed (data opgjort som alvorlige uønskede hændelser (SAE) fremfor alvorlige bivirkninger (SAR), og for livskvalitet er data opgjort på ITT, som består både af behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter), samt unøjagtighed (konfidensintervallet for SAE indeholder en beslutningsgrænse).
- Overordnet var SPIRIT-P2-studiet af ixekizumab sammenlignet med placebo af meget lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie), indirekthed (data opgjort som alvorlige uønskede hændelser (SAE) fremfor alvorlige bivirkninger (SAR)) samt unøjagtighed (konfidensintervallet for SAE indeholder en beslutningsgrænse).

Da merværdien af guselkumab sammenlignet med ixekizumab er vurderet via indirekte sammenligninger, er der for alle effektmål yderligere nedjusteret for indirekte evidens. Den samlede evidenskvalitet for klinisk spørgsmål 2 er vurderet ud fra det lavest vurderede kritiske effektmål (alvorlige uønskede hændelser ved både DISCOVER 1- SPIRIT-P2-studierne).

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2.



Tabel 8. Resultater for klinisk spørgsmål 2 - guselkumab sammenlignet med ixekizumab til behandlingserfarne patienter med PsA uden moderat til svær psoriasis

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Sygdomsaktivitet - ledaffektion	Andel patienter, der oplever respons på ACR50 (MKRF: 15 %-point)	Kritisk	-8,6 %-point [-30,2; 104,1]	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,75 [0,14-3,95]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter uden progression, jf. mTSS (MKRF: 10 %-point)		NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	0,8 %-point [-2,1; 24,7]	Kan ikke kategoriseres	RR: 1,31 [0,16-11,06]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se nedenfor				
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, det fysiske funktion-subdomæne (MKRF: 7,1 point)*	Kritisk	██████████ IXE vs. PBO: NA	Kan ikke kategoriseres ⁵	NA	Kan ikke kategoriseres ⁵	Kan ikke kategoriseres
	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, det fysiske smerte-subdomæne (MKRF: 4,9 point)*		██████████ IXE vs. PBO: NA	Kan ikke kategoriseres ⁵	NA	Kan ikke kategoriseres ⁵	



Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den fysiske komponent summary (MKRF: 7,2 point)**

GUS vs. PBO: 4,1 point [2,4; 5,9]

Kan ikke kategoriseres[§]

NA

Kan ikke kategoriseres[§]

IXE vs. PBO: 5,6 point [3,2; 8,0]

Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den mentale komponent summary (MKRF: 3,1 point)**

GUS vs. PBO: 0,8 point [-1,1; 2,8]

Kan ikke kategoriseres[§]

NA

Kan ikke kategoriseres[§]

IXE vs. PBO: 2,7 point (0,4; 5,0]

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi

Kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder

Kvalitet af den samlede evidens

Meget lav

CI = konfidensinterval, RR = relativ risiko, ACR50 = *American College of Rheumatology 50 % response*, mTSS = *modified Total Sharp Score*, SF-36 = *Short form-36*, GUS = guselkumab, IXE = ixekizumab; PBO = placebo.

* Data for absolut effektforskel mellem guselkumab og placebo. Data for guselkumab stammer fra DISCOVER 1.

** Data for absolut effektforskel mellem guselkumab eller ixekizumab og placebo. Data for guselkumab stammer fra DISCOVER 1 og for ixekizumab fra SPIRIT-P2.

§ Kategorisering ikke mulig pga. manglende komparative analyser.



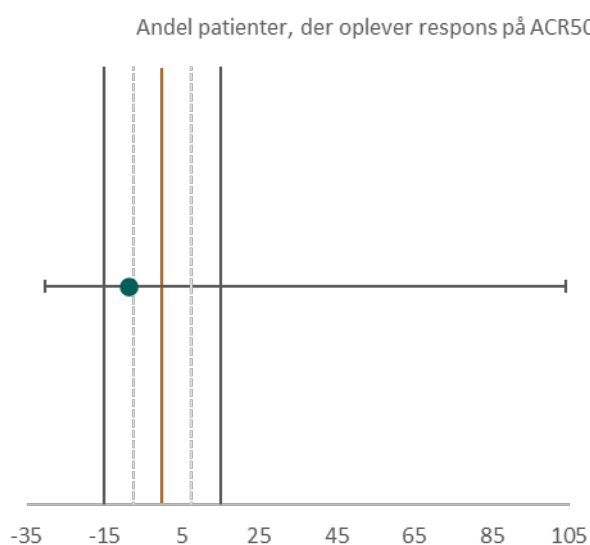
Sygdomsaktivitet-ledaffektion

Se afsnit 5.1.4 for definition af effektmålet *Sygdomsaktivitet-ledaffektion*.

ACR50

Efter 24 ugers opfølgning havde 11 ud af 41 patienter (27 %) opnået ACR50 i guselkumab-armen (Q8W) i DISCOVER 1-studiet [19], hvilket var tilfældet for 43 ud af 122 patienter (35 %) i ixekizumab-armen i SPIRIT-P2-studiet [33]. For placeboarmene var andelen 5 % i begge studier.

Den absolutte forskel fra den indirekte sammenligning er vist i figur 4 nedenfor.



Figur 4. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for *Andel patienter, der oplever respons på ACR50*. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Fagudvalget har i protokollen defineret MKRF til 15 %-point. Punktestimatet for den absolutte effektforskel på -8,6 %-point afspejler dermed ikke en klinisk relevant effektforskel. Konfidensintervallet er meget bredt, hvilket betyder, at det rummer muligheden for, at guselkumab har en positiv, ingen og negativ værdi. Derfor kan den foreløbige værdi af guselkumab vedr. delmålet *Andel patienter, der oplever respons på ACR50*, ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, opgjort som en relativ risiko på 0,75 [0,14-3,95] (fremgår af tabel 8), har guselkumab foreløbigt en værdi, som ikke kan kategoriseres vedr. delmålet *Andel patienter, der oplever respons på ACR50*, fordi konfidensintervallet inkluderer 1.

mTSS

An søger har ikke indsendt en analyse på delmålet, da mTSS ikke indgik i de to studier. Den foreløbige værdi af guselkumab vedr. delmålet kan dermed ikke kategoriseres.



Samlet for effektmålet *Sygdomsaktivitet-ledaffektion*

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets to delmål vurderer fagudvalget, at guselkumab aggregeret har en værdi, der **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder vedr. effektmålet *Sygdomsaktivitet-ledaffektion*.

Der foreligger kun data på delmålet ACR50, da mTSS ikke indgik i studierne. For delmålet ACR50 kan hverken den absolutte eller relative effektforskel kategoriseres efter Medicinrådets metoder pga. de brede konfidensintervaller som følge af den indirekte sammenligning. Imidlertid viser data, at effekten af guselkumab peger i negativ retning sammenlignet med ixekizumab, om end den absolutte effektforskel ikke er af klinisk betydning (punkttestimat på -8,6 %-point og MKRF er 15 %-point).

På baggrund af det sparsomme datagrundlag, kan fagudvalget ikke konkludere, om der er en klinisk betydende forskel mellem de to lægemidler hvad angår effektmålet *Sygdomsaktivitet-ledaffektion*.

Bivirkninger

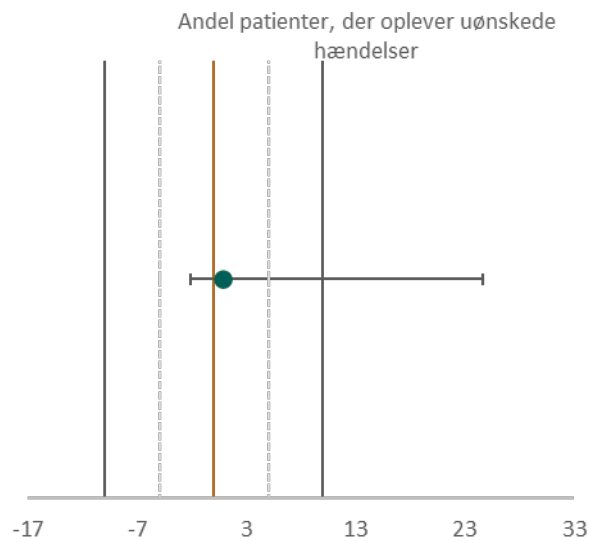
Se afsnit 5.1.4 for definition af effektmålet *Bivirkninger*.

Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger

Ansøger har indsendt data på andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser (SAE), da der ikke foreligger data på SAR fra DISCOVER 1.

Efter 24 ugers opfølgning havde [REDACTED] oplevet en uønsket hændelse i guselkumab-armen (Q8W) i DISCOVER 1-studiet, hvilket var tilfældet for 3 ud af 122 patienter (2 %) i ixekizumab-armen i SPIRIT-P2-studiet [33]. For placeboarmene var andelen [REDACTED] og 3 % i hhv. DISCOVER 1- og SPIRIT-P2-studierne.

Den absolutte forskel er vist i figur 5 nedenfor.



Figur 5. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for *Andel patienter, der oplever uønskede hændelser*. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Fagudvalget har i protokollen defineret MKRF til 5 %-point. Punktestimatet for den absolutte effektforskel på 0,8 %-point afspejler dermed ikke en klinisk relevant effektforskel. Konfidensintervallet er bredt, hvilket betyder, at det rummer muligheden for, at guselkumab har ingen og negativ værdi. Derfor kan den foreløbige værdi af guselkumab vedr. delmålet *Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser*, ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, opgjort som en relativ risiko på 1,31 [0,16-11,06] (fremgår af tabel 8), har guselkumab foreløbigt en værdi, som ikke kan kategoriseres vedr. delmålet *Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser*, fordi konfidensintervallet inkluderer 1.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Gennemgangen af bivirkningsprofilerne for guselkumab og ixekizumab tager udgangspunkt i lægemidlernes produktresuméer [16,37], hvor bivirkningsprofilerne er sammenlagt fra de underliggende kliniske studier. Derudover sammenligner fagudvalget udvalgte bivirkninger mellem de to lægemidler fra de underliggende studier.

Guselkumab

Se gennemgangen af bivirkningsprofilen ved klinisk spørgsmål 1, afsnit 5.1.4.

Ixekizumab

De hyppigst rapporterede bivirkninger er reaktioner på injektionsstedet (udslæt (erytem) og smerte) og øvre luftvejsinfektioner (oftest forkølelse (nasopharyngitis)). Behandling med ixekizumab er forbundet med en øget forekomst af infektioner, f.eks. infektion i øvre luftveje, svamp i munden (oral candidiasis), øjenbetændelse (konjunktivitis) og



svampeinfektioner i huden (dermatofytose). Alvorlige overfølsomhedsreaktioner er rapporteret, og der er blevet rapporteret om tilfælde af nyopstået eller forværret inflammatorisk tarmsygdom ved behandling med ixekizumab, hvilket, fagudvalget bemærker, er alvorligt for patienten [37].

Nedenstående tabel giver et overblik over de rapporterede bivirkninger fra de to studier.

Tabel 9. Oversigt over bivirkninger ved 24 uger fra DISCOVER 1 og SPIRIT-P2

	DISCOVER 1		SPIRIT-P2	
	Placebo	Guselkumab Q8W	Placebo	Ixekizumab Q4W
Uønskede hændelser (AE)	59,5 %	53,5 %	64 %	68 %
Alvorlige uønskede hændelser (SAE)	4,0 %	3,1 %	3 %	2 %
Infektioner	25,4 %	26,0 %	30 %	39 %
Alvorlige infektioner	1,6 %	0 %	0 %	0 %
Behandlingsophør	9,5 %	3,1 %	20,3 %	9,0 %
Grundet AE	1,6 %	2,4 %	5,0 %	4,0 %
Forhøjet alanin aminotransferase	2 %	6 %	NA*	NA*
Forhøjet aspartat aminotransferase	2 %	7 %	NA*	NA*
Nasopharyngitis	6 %	13 %	3 %	7 %
Øvre luftvejsinfektion	6 %	6 %	8 %	9 %

*Hepatic events 2 % i både placebo- og ixekizumab-armene.

Sammenligning af opgørelser over uønskede hændelser i forskellige studier skal tages med forbehold, da der kan være forskel på, hvordan uønskede hændelser bliver opgjort i forskellige studier. Overordnet kan fagudvalget ikke konkludere, at der er forskel i bivirkninger mellem guselkumab og ixekizumab til patienter med PsA på baggrund af ovenstående data.

Samlet vurdering af bivirkningsprofiler

Overordnet finder fagudvalget, at guselkumabs og ixekizumabs bivirkningsprofiler er forskellige, hvor begge lægemidler kan medføre en række uønskede hændelser. Fagudvalget finder dog, at lægemidlerne er sammenlignelige, hvad angår bivirkningernes sværhedsgrad og at potentielle risikofyldte bivirkninger bliver fremhævet i lægemidlernes produktresuméer. Fagudvalget understreger, at den kliniske erfaring med ixekizumab er mere omfattende end med guselkumab.



Samlet for effektmålet *Bivirkninger*

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets to delmål vurderer fagudvalget, at guselkumab aggregeret har en værdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet *Bivirkninger*.

Hverken den absolutte og relative effektforskel for delmålet *Andel patienter, der oplever uønskede hændelser*, kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder pga. brede konfidensintervaller. Fagudvalget understreger, at den absolutte effektforskel ikke er af klinisk betydning, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel.

Guselkumabs og ixekizumabs bivirkningsprofiler er forskellige, men lægemidlerne er sammenlignelige, hvad angår bivirkningernes sværhedsgrad. Fagudvalget understreger, at der, grundet den korte opfølgningstid i guselkumab-studierne og den manglende kliniske erfaring med guselkumab, ikke er kendskab til potentielle langtidsbivirkninger, som der er ved ixekizumab.

Livskvalitet

Se afsnit 5.1.4 for definition af effektmålet *Livskvalitet*.

Der foreligger data for guselkumab fra ITT-populationen (30 % behandlingserfarne) i DISCOVER 1 og for ixekizumab fra SPIRIT-P2. På grund af forskelle i dataopgørelse mellem studierne, kan data ikke indgå i en formel indirekte sammenligning. De foreløbige værdier af guselkumab vedr. delmålene kan dermed ikke kategoriseres. Fagudvalget vil kvalitativt gennemgå det data, der foreligger fra de to studier.

Det fysiske funktion-subdomæne

Den gennemsnitlige forbedring i det fysiske funktion-subdomæne var 5,8 point i guselkumab-armen (Q8W) i DISCOVER 1-studiet [32] sammenlignet med 17,1 point i ixekizumab-armen i SPIRIT-P2-studiet [35]. I placeboarmen var den gennemsnitlige forbedring på 1,6 point i DISCOVER 1-studiet. Der foreligger ikke data på placeboarmen fra SPIRIT-P2-studiet. Dermed kan den absolutte effektforskel kun opgøres mellem guselkumab og placebo, hvor den ligger på [REDACTED]

Fagudvalget bemærker, at data indikerer, at ixekizumab giver patienterne et bedre funktionsniveau end guselkumab. Fordi den absolutte effektforskel ikke kendes fra SPIRIT-P2, er det ikke muligt at konkludere, om der er en klinisk relevant forskel mellem de to lægemidler hvad angår delmålet *Det fysiske funktion-subdomæne*.

Det fysiske smerte-subdomæne

Den gennemsnitlige forbedring i det fysiske smerte-subdomæne var 6,8 point i guselkumab-armen (Q8W) i DISCOVER 1-studiet [32] sammenlignet med 17,1 point i ixekizumab-armen i SPIRIT-P2-studiet [35]. I placeboarmen var den gennemsnitlige forbedring på 2,9 point i DISCOVER 1-studiet. Der foreligger ikke data på placeboarmen fra SPIRIT-P2-studiet. Dermed kan den absolutte effektforskel kun opgøres mellem guselkumab og placebo, hvor den ligger på [REDACTED]



Fagudvalget bemærker, at data indikerer, at ixekizumab er bedre til at behandle patienternes smerter sammenlignet med guselkumab. Fordi den absolutte effektforskel ikke kendes fra SPIRIT-P2, er det ikke muligt at konkludere, om der er en klinisk relevant forskel mellem de to lægemidler hvad angår delmålet *Det fysiske smerte-subdomæne*.

Den fysiske komponent summary

Efter 24-ugers opfølgning var den gennemsnitlige forbedring i den fysiske komponent summary 6,1 point i guselkumab-armen (Q8W) i DISCOVER 1-studiet [19] sammenlignet med 8,9 point i ixekizumab-armen i SPIRIT-P2-studiet [33]. I placeboarmene var den gennemsnitlige forbedring på 2,0 og 3,3 point i hhv. DISCOVER 1- og SPIRIT-P2-studierne. Den absolutte effektforskel mellem guselkumab og placebo var således 4,1 point [2,4-5,9], mens det for ixekizumab og placebo var 5,6 point [3,2-8,0].

Baseret på ovenstående gennemgang samt klinisk erfaring vurderer fagudvalget, at det er sandsynligt, at der ikke er betydende forskel mellem guselkumab og ixekizumab, hvad angår delmålet *Den fysiske komponent summary*.

Den mentale komponent summary

Efter 24-ugers opfølgning var den gennemsnitlige forbedring i den mentale komponent summary 3,2 point i guselkumab-armen (Q8W) i DISCOVER 1-studiet [19] sammenlignet med 3,6 point i ixekizumab-armen i SPIRIT-P2-studiet [33]. I placeboarmene var den gennemsnitlige forbedring på 2,4 og 0,9 point i hhv. DISCOVER 1- og SPIRIT-P2-studierne. Den absolutte effektforskel mellem guselkumab og placebo var således 0,8 point [-1,1-2,8], mens det for ixekizumab og placebo var 2,7 point [0,4-5,0].

Baseret på ovenstående gennemgang samt klinisk erfaring vurderer fagudvalget, at det er sandsynligt, at der ikke er betydende forskel mellem guselkumab og ixekizumab, hvad angår delmålet *Den mentale komponent summary*.

Samlet for effektmålet *Livskvalitet*

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets fire delmål vurderer fagudvalget, at guselkumab aggregeret har en værdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet *Livskvalitet*.

Det skyldes, at der ikke foreligger komparative analyser for nogen af de fire delmål. Fagudvalget bemærker, at data indikerer, at guselkumabs effekt på patienternes funktions- og smerteniveau er lavere end ixekizumabs. Hvad angår den fysiske og mentale komponent summary, er guselkumabs og adalimumabs effekt sammenlignet med placebo sammenlignelig.

Overordnet vurderer fagudvalget, at på baggrund af det sparsomme datagrundlag, er det ikke muligt at konkludere, om der er en klinisk relevant forskel mellem de to lægemidler hvad angår effektmålet *Livskvalitet*.



5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af guselkumab sammenlignet med ixekizumab til behandlingserfarne patienter med PsA uden moderat til svær plaque psoriasis **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

I den samlede vurdering lægger fagudvalget vægt på, at den absolutte effektforskel ved delmålet ACR50 peger i negativ retning sammenlignet med ixekizumab. Der foreligger ikke data på delmålet mTSS men hos behandlingsnaive patienter (klinisk spørgsmål 1), var der signifikant flere patienter, der havde radiologisk progression efter 24 ugers behandling med guselkumab sammenlignet med adalimumab. Fagudvalget skønner, at evidensen rimeligvis kan ekstrapoleres til de behandlingserfarne patienter.

Overordnet vurderer fagudvalget, at guselkumab er en mindre effektiv behandling til at forebygge kroniske skader i leddene samt kontrollere patienternes sygdomsaktivitet sammenlignet med den behandling, de får i dag.

Fagudvalget fremhæver, at der er usikkerhed forbundet med vurderingen pga. forskelle i de underliggende studier, hvilket betyder, at nye studier med en direkte sammenligning af guselkumab og ixekizumab med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.3 Klinisk spørgsmål 3 og 4

Jf. protokollen er de kliniske spørgsmål:

Hvilken værdi har guselkumab sammenlignet med adalimumab for behandlingsnaive patienter med PsA og moderat til svær plaque psoriasis?

Hvilken værdi har guselkumab sammenlignet med adalimumab for behandlingserfarne patienter med PsA og moderat til svær plaque psoriasis?

Ansøger har ikke søgt ny litteratur til besvarelse af de to kliniske spørgsmål, da patienter med PsA og moderat til svær plaque psoriasis indgår i de studier, der er anvendt til at besvare klinisk spørgsmål 1 og 2 (se yderligere i afsnit 5.1.1 og 5.2.1). Overordnet set har patienterne i studierne imidlertid ikke moderat til svær psoriasis, da deres PASI-score er under 10, hvilket således ikke svarer til den efterspurgte patientpopulation i de kliniske spørgsmål. Dertil foreligger der ikke data på subpopulationsniveau, hvad angår sværhedsgraden af psoriasis. Der er således ikke et solidt datagrundlag til at besvare klinisk spørgsmål 3 og 4.

Fagudvalget påpeger, at Medicinrådet har anbefalet guselkumab til behandling af patienter med moderat til svær plaque psoriasis og ligestillet det til 2. linjebehandling med de øvrige lægemidler [38]. Der er således evidens for, at guselkumab har betydningsfuld effekt på patienternes hudaffektioner, hvilket fagudvalget formoder også vil gælde for patienter med PsA og moderat til svær plaque psoriasis.



5.3.1 Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 3 og 4

Fagudvalget vurderer, at guselkumab til behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter med PsA og moderat til svær plaque psoriasis har en værdi, der **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder sammenlignet med hhv. adalimumab og ixekizumab.

Fagudvalget vurderer, at evidensen ved kliniske spørgsmål 1 og 2 kan ekstrapoleres til patienter med psoriasisartrit og moderat til svær plaque psoriasis, da der ikke er noget biologisk plausibelt rationale, der tilsiger, at guselkumabs effekt adskiller sig mellem de to patientgrupper. Her vurderer fagudvalget overordnet, at guselkumab sandsynligvis er en mindre effektiv behandling til at forebygge kroniske skader i leddene samt kontrollere patienternes sygdomsaktivitet sammenlignet med den behandling, de får i dag. Da det netop er patienternes ledaffektioner, der primært ønskes behandlet, tillægger fagudvalget dette større vægt, end guselkumabs behandlingseffekt på PsA-patienternes hudaffektioner.

Fagudvalget fremhæver, at nye studier med direkte sammenligninger af guselkumab med adalimumab eller ixekizumab med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

6. Andre overvejelser

Ustekinumab er en IL-12/23 hæmmer, der ikke er ligestillet med de øvrige lægemidler i RADS' behandlingsvejledning for anvendelse af biologisk behandling af psoriasisartrit [39], da det er mindre effektivt. Ustekinumab er i stedet placeret under *overvej* i anbefalingstabellerne og er dermed indplaceret som sidste valg i den tilhørende lægemiddelrekommandation [18]. Ustekinumab bliver derfor i klinisk praksis kun brugt til de patienter med PsA, hvor andre behandlingsmuligheder er udtømte.

7. Relation til behandlingsvejledning

Fagudvalget har vurderet, at guselkumab ikke har sammenlignelig effekt med adalimumab og ixekizumab. Medicinrådet vil derfor foreløbig placere guselkumab efter adalimumab og ixekizumab i RADS' behandlingsvejledning for anvendelse af biologisk behandling af psoriasisartrit [39]. Det kan få betydning for lægemiddelrekommandationen.

Fagudvalget vurderer, at guselkumab bør have samme placering i behandlingsskaden (under *overvej*) som ustekinumab.



8. Referencer

1. Giannelli A. A Review for Physician Assistants and Nurse Practitioners on the Considerations for Diagnosing and Treating Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther* [internet]. 2019;6(1):5–21. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s40744-018-0133-3>
2. McArdle A, Pennington S, FitzGerald O. Clinical Features of Psoriatic Arthritis: a Comprehensive Review of Unmet Clinical Needs. *Clin Rev Allergy Immunol* [internet]. 2018;55(3):271–94. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-017-8630-7>
3. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum* [internet]. 2016;46(3):291–304. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017216300646>
4. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev* [internet]. 2014;13(4–5):496–502. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997214000627>
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. Szodoray P, red. *PLoS One* [internet]. 2015;10(6):e0128262. Tilgængelig fra: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0128262>
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. *Int J Mol Sci* [internet]. 2018;19(2):530. Tilgængelig fra: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/2/530>
7. Karlsmark, Tonny; Sachs Camilla; Kjeldsen HC. Psoriasisartrit [internet]. *Lægehåndbogen*. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/artritter/psoriasisartrit/>
8. Asmussen, Karsten Heller; Horn, Hans Christian; Stoltenberg, Michael Bo, Huynh, Tuan Khai; Lindhardsen, Jesper, Skov, Lone; Deleuran B. NBV/Psoriasisarthritis [internet]. 2015. Tilgængelig fra: <http://www.danskreumatologiskelskab.dk/index.php?id=111>
9. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. Longo DL, red. *N Engl J Med* [internet]. 2017;376(10):957–70. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1505557>
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 Res (Hoboken)* [internet]. 2017;69(11):1692–9. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.23249>
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. *J Rheumatol* [internet]. 2018;45(10):1389–96. Tilgængelig fra: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.171094>
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* [internet]. 2016;3(1):91–102. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s40744-016-0029-z>
 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. *J Rheumatol* [internet]. 2018;45(5):638–47. Tilgængelig fra: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.170500>
 14. Pedersen OBV, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. The occurrence of psoriatic arthritis in Denmark. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1422–6.
 15. Gigtforeningen. Nøgletal for gigtsygdomme. Gigtforeningen [internet]. 2018; Tilgængelig fra: <https://www.gigtforeningen.dk/media/3434/gigtforeningens-noegletalspublikation-2017.pdf>
 16. European Medicines Agency E. Produktresumé - guselkumab. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_da.pdf
 17. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af Psoriasis Arthritis (PsA) [internet]. 2016. Tilgængelig fra: http://www.medicinraadet.dk/media/5811/rev-lmr_psa_33.pdf
 18. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af psoriasisartrit. 2019; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/xmiigaf0/laegemiddelrekommandation-for-biologisk-behandling-af-psoriasis_adlegacy.pdf
 19. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke W-H, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2020;395(10230):1115–25. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620302658>
 20. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2020;395(10230):1126–36. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620302634>
 21. McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, Hsia EC, Kollmeier AP, Chakravarty SD, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Interleukin-23p19–Specific Monoclonal Antibody, Through One Year in Biologic-Naive Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* [internet]. 2021;73(4):604–16. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41553>



22. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, 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 Rheum* [internet]. 2005;52(10):3279–89. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.21306>
23. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* [internet]. 2009;68(5):702–9. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2008.092767>
24. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, 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, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of t. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2017;76(1):79–87. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-209709>
25. Gottlieb AB, Strand V, Kishimoto M, Mease P, Thaçi D, Birt J, et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes up to 52 weeks in bDMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1). *Rheumatology* [internet]. 2018;57(10):1777–88. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/57/10/1777/5045107>
26. Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke W-H, Soriano ER, Hsia EC, Kollmeier AP, et al. Guselkumab, an inhibitor of the IL-23p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 1 year results of a phase III randomised study of patients who were biologic-naïve or TNF α inhibitor-experienced. *RMD Open* [internet]. 2021;7(1):e001457. Tilgængelig fra: <https://rmdopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/rmdopen-2020-001457>
27. European Medicines Agency. EPAR-guselkumab-PsA. 2020; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tremfya-h-c-4271-ii-17-epar-assessment-report-variation_en.pdf
28. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - adalimumab [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_da.pdf
29. Wervers K, Luime JJ, Tchetverikov I, Gerards AH, Kok MR, Appels CWY, et al. Time to minimal disease activity in relation to quality of life, productivity, and radiographic damage 1 year after diagnosis in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):1–7.
30. Coates LC, Orbai AM, Morita A, Benichou O, Kerr L, Adams DH, et al. Achieving minimal disease activity in psoriatic arthritis predicts meaningful improvements in patients' health-related quality of life and productivity. *BMC Rheumatol*. 2018;2(1):1–8.
31. Wassenberg S. Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:55–9.
32. Janssen-Cilag A/S. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab



Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis [internet]. clinicaltrials.gov. 2020. Tilgængelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03158285?term=NCT03158285&draw=2&rank=1>

33. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester G-R, 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. *Lancet* [internet]. 2017;389(10086):2317–27. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617314290>
34. Orbai A-M, Gratacós J, Turkiewicz A, Hall S, Dokoupilova E, Combe B, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to TNF Inhibitors: 3-Year Follow-Up (SPIRIT-P2). *Rheumatol Ther* [internet]. 2021;8(1):199–217. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s40744-020-00261-0>
35. Kavanaugh A, Marzo-Ortega H, Vender R, Wei C-C, Birt J, Adams DH, et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: SPIRIT-P2 results to 52 weeks. *Clin Exp Rheumatol* [internet]. 2019;37(4):566–74. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30557128>
36. European Medicines Agency E. EPAR-ixekizumab-PsA. 2018; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-3943-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf
37. European Medicines Agency E. Produktresumé ixekizumab. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_da.pdf
38. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis. 2020; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/0q5lwnsy/medicinraadets-lagemiddelrek-og-beh-vej-til-moderat-til-svaer-plaque-psoriasis-vers-1-0_adlegacy.pdf
39. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af psoriasis arthritis (PsA). 2017; Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/4358/psa-beh-31-267934.pdf>



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Annemarie Lyng Svensson <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Salome Kristensen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Lars Erik Bartels <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Hanne M. Lindegaard <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Syddanmark
Thomas Adelsten <i>Uddannelsesansvarlig overlæge</i>	Region Sjælland
Maria Krogstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Per Damkier <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Dorte Vendelbo Jensen <i>Overlæge, sekretariatsleder</i>	DANBIO
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Annette de Thurah <i>Klinisk sygeplejespecialist</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Connie Ziegler <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Lene Mandrup Thomsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

**Tidligere medlemmer,
som har bidraget til arbejdet**

Udpeget af

Thomas Loof Hedegård
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. juni 2021	Godkendt af Medicinrådet



11. Bilag

Bilag 1: Metaanalyser



Meta-analyses used in the application for the assessment of Tremfya for psoriatic arthritis

1. Meta-analysis of ACR50 response amongst treatment naïve patients receiving guselkumab Q8W

Weights

study names	weights
DISCOVER-2:	78.970%
DISCOVER-1:	21.030%

Summary

Binary Random-Effects Model
Metric: Relative Risk

Model Results

Estimate	Lower bound	Upper bound	p-Value
2.363	1.720	3.247	< 0.001

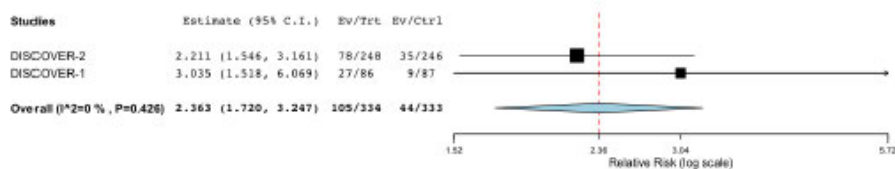
Heterogeneity

tau ²	I ²	Q(df=1)	Het. p-Value
0.000	0.634	0.426	0

Results (log scale)

Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error
0.860	0.542	1.178	0.162

Forest plot





2. Meta-analysis of SAE experience amongst treatment naïve patients receiving guselkumab Q8W

Weights

study names	weights
DISCOVER-2:	75.933%
DISCOVER-1:	24.067%

Summary

Binary Random-Effects Model
Metric: Relative Risk

Model Results

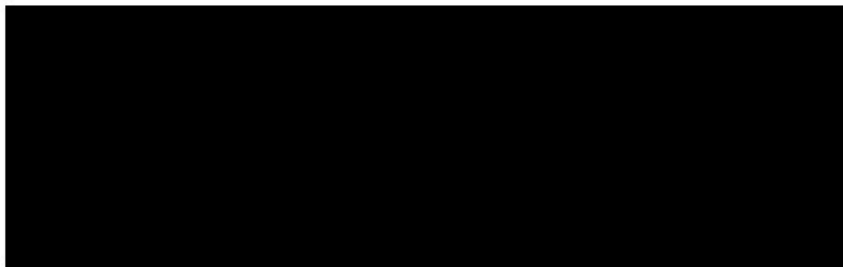
Estimate	Lower bound	Upper bound	p-Value
0.443	0.138	1.426	0.172

Heterogeneity

tau ²	Q(df=1)	Het. p-Value	I ²
0.000	0.016	0.901	0

Results (log scale)

Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error
-0.814	-1.982	0.355	0.596





4. Meta-analysis of ACR50 response amongst treatment naïve patients receiving adalimumab Q2W

Weights

study names	weights
ADEPT:	47.847%
SPIRIT-1:	52.153%

Summary

Binary Random-Effects Model
Metric: Relative Risk

Model Results

Estimate	Lower bound	Upper bound	p-Value
3.946	1.625	9.581	0.002

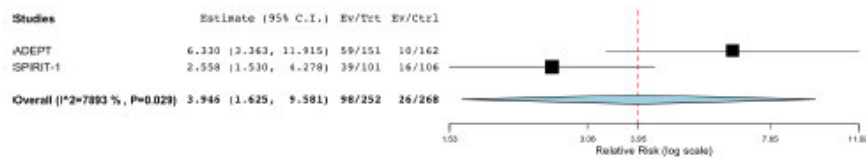
Heterogeneity

tau ²	Q(df=1)	Het. p-Value	I ²
0.324	4.746	0.029	78.928

Results (log scale)

Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error
1.373	0.486	2.260	0.453

Forest plot



5. Meta-analysis of SAE experience amongst treatment naïve patients receiving adalimumab Q2W

Weights

study names	weights
ADEPT:	61.573%
SPIRIT-1:	38.427%

Summary

Binary Random-Effects Model
Metric: Relative Risk

Model Results

Estimate	Lower bound	Upper bound	p-Value
1.230	0.380	3.976	0.730

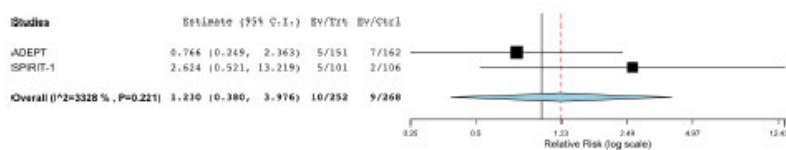
Heterogeneity

tau ²	Q(df=1)	Het. p-Value	I ²
0.252	1.499	0.221	33.276

Results (log scale)

Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error
0.207	-0.967	1.380	0.599

Forest plot





7. Meta-analysis of mean change from baseline in SF-36 PCS amongst treatment naïve patients receiving adalimumab Q2W

Weights

study names	weights
SPIRIT-1:	50.275%
ADEPT :	49.725%

Summary

Continuous Random-Effects Model
Metric: Mean Difference

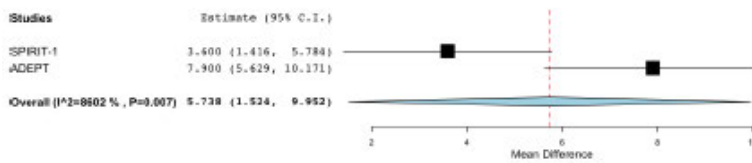
Model Results

Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error	p-Value
5.738	1.524	9.952	2.150	0.008

Heterogeneity

tau ²	Q(df=1)	Het. p-Value	I ²
7.953	7.154	0.007	86.022

Forest plot



8. Meta-analysis of mean change from baseline in SF-36 MCS amongst treatment naïve patients receiving adalimumab Q2W

Weights

study names	weights
SPIRIT-1:	43.241%
ADEPT :	56.759%

Summary

Continuous Random-Effects Model
Metric: Mean Difference

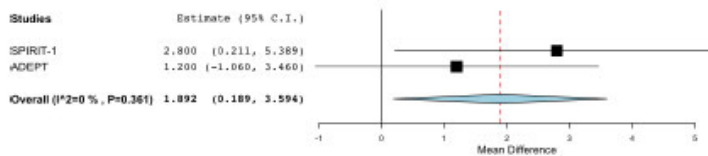
Model Results

Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error	p-Value
1.892	0.189	3.594	0.869	0.029

Heterogeneity

tau ²	Q(df=1)	Het. p-Value	I ²
0.000	0.833	0.361	0

Forest plot





Bilag 2: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 10. Vurdering af risiko for bias Deodhar et al., 2020, DISCOVER 1, NCT03162796

Bias	Risiko for bias	Uddykning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering foretaget med et interaktivt web-responssystem ved brug af en computer-genereret permuted-block randomisering. Randomiseringen var stratificeret efter csDMARDs ved baseline (ja eller nej) og seneste måling af høj-sensitivitet CRP før randomisering (< 2,0 mg/dL vs. ≥ 2,0 mg/dL). Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til guselkumab 100 mg hver 4. uge, guselkumab 100 mg ved uge 0, 4 og derefter hver 8. uge eller placebo.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie, hvor både investigator, site personale og deltagere var blindede til den allokerede behandling. Guselkumab og placebo blev uddelt i forudfyldte sprøjter, og patienter i hver behandlingsarm modtog samme antal sprøjter på samme tidspunkt for at sikre, at både patienter og site personale forblev blindede. Efter 24-ugers dobbeltblindet periode krydsede patienter i placeboarmen over til guselkumab Q4W. Effektanalyser blev udført efter opfølgningstid på 52 uger, mens sikkerhed havde en opfølgningstid på 60 uger.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen. Manglende data blev imputeret som non-responder for binære endepunkter. For kontinuerlige endepunkter blev <i>multiple imputation</i> brugt ved manglende data.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
Overordnet risiko for bias	Lav	Den overordnede risiko for bias er lav, da alle domæner har lav risiko for bias.



Table 11. Vurdering af risiko for bias Mease et al., 2020, DISCOVER 2, NCT03158285

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering foretaget med et interaktivt web-responssystem ved brug af en computer-genereret permuted-block randomisering. Randomiseringen var stratificeret efter csDMARDs ved baseline (ja eller nej) og tidligere behandling med TNF-hæmmere (ja eller nej). Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til guselkumab 100 mg hver 4. uge, guselkumab 100 mg ved uge 0, 4 og derefter hver 8. uge eller placebo.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie, hvor både investigator, site personale og deltagere var blindede til den allokerede behandling. Guselkumab og placebo blev uddelt i forudfyldte sprøjter, og patienter i hver behandlingsarm modtog samme antal sprøjter på samme tidspunkt for at sikre, at både patienter og site personale forblev blindede. Studiet indeholdt en placebo-kontrolleret periode fra uge 0-24, en aktiv blindet behandlingsperiode fra uge 24-100 efterfulgt af 12 ugers sikkerhedsopfølgningstid efter administration af sidste studiemedicin. Efter 24-ugers dobbeltblindet periode krydsede patienter i placeboarmen over til guselkumab Q4W.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen. Manglende data blev imputeret som non-responder for binære endepunkter. For kontinuerlige endepunkter blev <i>multiple imputation</i> brugt ved manglende data.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
Overordnet risiko for bias	Lav	Den overordnede risiko for bias er lav, da alle domæner har lav risiko for bias.



Tabel 12. Vurdering af risiko for bias Mease et al., 2005, ADEPT, NCT00195689

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	Forbehold	<p>Der foreligger ikke information om, hvordan randomisering blev foretaget. Randomiseringen var stratificeret efter MTX-behandling ved baseline (ja eller nej) og deres grad af psoriasis involvering ($\geq 3\%$ eller $< 3\%$ af kroppen ved baseline). Patienterne blev randomiseret 1:1 til adalimumab 40 mg hver 2. uge eller placebo.</p> <p>Baselinekarakteristika er sammenlignelige mellem studiearme, hvilket indikerer, at der ikke var bias i randomiseringen.</p>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<p>Dobbeltblindet studie, men det er ikke beskrevet, hvordan blinding blev overholdt. Der er dog ikke indikation på, at blinding ikke var overholdt eller brudt (ingen mistænkelige afvigelser fra den allokerede behandling).</p> <p>Studiet havde en 24-ugers dobbeltblindet periode, hvorefter patienter fra begge arme kunne fortsætte i et ublindt ekstension-studie.</p>
Manglende data for effektmål	Lav	<p>Data er opgjort på ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen. Non-responder imputation blev brugt ved manglende data.</p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<p>Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie.</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.</p>
Overordnet risiko for bias	Lav	<p>Den overordnede risiko for bias er lav.</p>



Table 13. Vurdering af risiko for bias Mease et al., 2017, SPIRIT-P1, NCT01695239

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering foretaget med et interaktivt voice-responssystem ved brug af en computer-genereret randomiseringskode. Randomiseringen var stratificeret efter region og tidligere/nuværende/ingen behandling med csDMARDs. Patienterne blev randomiseret 1:1:1:1 til ixekizumab 80 mg hver 2. uge, ixekizumab 80 mg hver 4. uge, adalimumab 40 mg hver 2. uge eller placebo.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie, hvor både investigator, site personale og deltagere var blinde til den allokerede behandling. Pga. de forskellige behandlinger er blevet administreret på forskellige tidspunkter med forudfyldte sprøjter, der kunne skelnes fra hinanden, samt forskellige tidspunkter for ixekizumab-startdosis, blev der brugt et dobbelt dummy-design med Q2W dosering for at skjule den allokerede behandling. Studiet havde en 24-ugers dobbeltblindet periode, hvorefter patienter fra adalimumab- og placeboarmene blev re-randomiseret til enten IXEQ2W eller IXEQ4W i et ublindet eksterentionsstudie op til uge 52.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen. Non-responder imputation blev brugt ved manglende data.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
Overordnet risiko for bias	Lav	Den overordnede risiko for bias er lav, da alle domæner har lav risiko for bias.



Tabel 14. Vurdering af risiko for bias Nash et al., 2017, SPIRIT-P2, NCT02349295

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering foretaget ved brug af en computer-genereret <i>random sequence</i> . Randomiseringen var stratificeret efter region og tidligere behandling med TNF-hæmmere (utilstrækkelig respons efter behandling med én TNF-hæmmer, to TNF-hæmmere eller intolerance overfor TNF-hæmmere). Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til ixekizumab 80 mg hver 2. uge, ixekizumab 80 mg hver 4. uge eller placebo.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie, hvor både investigator, site personale og deltagere var blandede til den allokerede behandling. Forudfyldte, identiske sprøjter. Studiet havde en 24-ugers dobbeltblindet periode, hvorefter patienter fra placeboarmene blev re-randomiseret 1:1 til enten IXEQ2W eller IXEQ4W i et ublindt ekstensionsstudie op til uge 156.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen. Non-responder imputation blev brugt ved manglende data. For kontinuerlige endepunkter blev der anvendt en <i>mixed-effect model repeated measurement</i> .
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
Overordnet risiko for bias	Lav	Den overordnede risiko for bias er lav, da alle domæner har lav risiko for bias.



Bilag 3: GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – guselkumab sammenlignet med adalimumab til behandling af psoriasisartrit uden moderat til svær psoriasis

Tabel 15. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1, DISCOVER 1 og 2 (metaanalyser og enkelte studier), guselkumab (behandlingsnaive subpopulation) vs. placebo

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Guselkumab Q8W	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
ACR50, 24 uger – metaanalyse fra DISCOVER 1 og 2												
2	RCT	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	105/334	44/333	RR: 2,36 [1,72-3,25]	18,2 %- point	⊕⊕⊕⊕ HØJ	KRITISK
mTSS, 24 uger – DISCOVER 2												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	157/248	159/246	RR: 0,98 [0,86-1,12]	-1,2 %- point	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
SAE, 24 uger – metaanalyse fra DISCOVER 1 og 2												
1	RCT	Ingen	Ingen	Alvorlig ^c	Alvorlig ^b	Ingen	■	■	■	■	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
SF-36 - det fysiske funktion-subdomæne, 24 uger – DISCOVER 2												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	6,7 point	3,3 point	-	■	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Guselkumab Q8W	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
SF-36 - det fysiske smerte-subdomæne, 24 uger - DISCOVER 2												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	7,8 point	3,5 point	-		⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
SF-36 - den fysiske komponent summary, 24 uger - DISCOVER 2												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	7,4 point	3,4 point	-	4,0 point [2,8-5,2]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
SF-36 - den mentale komponent summary, 24 uger - DISCOVER 2												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	4,2 point	2,1 point	-	2,0 point [0,6-3,5]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK

Kvalitet af den samlede evidens LAV^d

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse.

^c Data opgjort som alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events* (SAE)) fremfor alvorlige bivirkninger (*serious adverse reactions* (SAR)).

^d Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



Tabel 16. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1, ADEPT og SPIRIT-P1 (metaanalyser og enkelte studier), adalimumab vs. placebo

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Guselkumab Q8W	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
ACR50, 24 uger – metaanalyse fra ADEPT og SPIRIT-P1												
2	RCT	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	98/252	26/268	RR: 3,95 [1,63-9,6]	29,2 %- point	⊕⊕⊕⊕ HØJ	KRITISK
mTSS, 24 uger – SPIRIT-P1												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	93/101	76/106	RR: 1,27 [1,11-1,45]	19,6 %- point	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
SAE, 24 uger – metaanalyse fra ADEPT og SPIRIT-P1												
1	RCT	Ingen	Ingen	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	10/252	9/268	RR: 1,23 [0,38-4,0]	0,6 %- point	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
SF-36 - det fysiske funktion-subdomæne, 24 uger – SPIRIT-P1												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	14,4 point	5,6 point	-	8,8 point [3,6-14,0]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
SF-36 - det smerte funktion-subdomæne, 24 uger – SPIRIT-P1												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	16,8 point	8,3 point	-	8,5 point [2,9-14,1]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Guselkumab Q8W	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
SF-36 - den fysiske komponent summary, 24 uger - metaanalyse fra ADEPT og SPIRIT-P1												
1	RCT	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	-	5,7 point [1,5-10,0]	⊕⊕⊕⊕ HØJ	KRITISK
SF-36 - den mentale komponent summary, 24 uger - metaanalyse fra ADEPT og SPIRIT-P1												
1	RCT	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	-	1,9 point [0,2-3,6]	⊕⊕⊕⊕ HØJ	KRITISK

Kvalitet af den samlede evidens LAV^d

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Data opgjort som alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events* (SAE)) fremfor alvorlige bivirkninger (*serious adverse reactions* (SAR)).

^c Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse.

^d Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



Klinisk spørgsmål 2 - guselkumab sammenlignet med ixekizumab til behandling af psoriasisartrit uden moderat til svær psoriasis

Tabel 17. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 2, DISCOVER 1, guselkumab (behandlingserfaren subpopulation) vs. placebo

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Adalimumab	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
ACR50, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	11/41	2/39	RR: 5,23 [1,24-22,11]	22 %-point [7; 37]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
mTSS, 24 uger – ingen data												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KRITISK
SAE, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	■	■	■	■	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
SF-36 - det fysiske funktion-subdomæne, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^d	Ingen	Ingen	5,8 point	1,6 point	-	■	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
SF-36 - det fysiske smerte-subdomæne, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^d	Ingen	Ingen	6,8 point	2,9 point	-	■	⊕⊕○○ LAV	KRITISK



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Adalimumab	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
SF-36 - den fysiske komponent summary, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^d	Ingen	Ingen	6,1 point	2,0 point	-	4,1 point [2,4-5,9]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
SF-36 - den mentale komponent summary, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^d	Ingen	Ingen	3,2 point	2,4 point	-	0,8 point [-1,1-2,8]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV^e

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Data opgjort som alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events* (SAE)) fremfor alvorlige bivirkninger (*serious adverse reactions* (SAR)).

^c Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse.

^d Data opgjort på ITT, som består både af behandlingsnaive og behandlingerfarne patienter.

^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



Tabel 18. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 2, SPIRIT-P2, ixekizumab vs. placebo

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Adalimumab	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
ACR50, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	43/122	6/118	RR: 6,93 [3,07-15,67]	30,2 %- point [20,8- 39,5]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
mTSS, 24 uger – ingen data												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KRITISK
SAE, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	3/122	4/118	RR: 0,73 [0,17-3,17]	-1,0 %- point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
SF-36 - det fysiske funktion-subdomæne, 24 uger – ingen data												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KRITISK
SF-36 - det fysiske smerte-subdomæne, 24 uger – ingen data												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KRITISK



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Adalimumab	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
SF-36 - den fysiske komponent summary, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	8,9 point	3,3 point	-	5,6 point [3,2-8,0]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
SF-36 - den mentale komponent summary, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	3,6 point	0,9 point	-	2,7 point [0,4-5,0]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV^d

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Data opgjort som alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events* (SAE)) fremfor alvorlige bivirkninger (*serious adverse reactions* (SAR)).

^c Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse.

^d Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.