Medicinrådet

Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til voksne med moderat til svær plaque psoriasis

Medicinrådets behandlingsvejledning

Beh

Version 2.1

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

- *Rådet* beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.
- *Sekretariatet* er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.
- *Fagudvalgene* bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

Om behandlingsvejledninger

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at vurdere, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Behandlingsvejledningen indeholder Medicinrådets kliniske vurdering af de lægemidler, der kan sammenlignes, inden for et sygdomsområde. Relevante overvejelser er typisk:

- Hvilke lægemidler udgør den bedste behandling, og betragtes nogle af dem som ligeværdige alternativer til den relevante patientgruppe?
- Hvilke patienter kan behandles med lægemidlerne?

Desuden adresserer behandlingsvejledningen, hvilke kriterier der er for anvendelse af lægemidlerne:

- Kriterier for opstart af behandling.
- Kriterier for skift af behandling.
- Kriterier for stop eller dosisjustering af behandling.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang og opsummering. På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

I *Medicinrådets evidensgennemgang* (dette dokument) er datagrundlaget og resultaterne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der er godkendt af Rådet tidligere. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

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

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	28. oktober 2026
Dokumentnummer	234437
Versionsnummer	2.1

©Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 29. oktober 2026

Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser **5**

1. Baggrund **6**

2. Introduktion **6**
2.1 Voksne med moderat til svær plaque psoriasis 6
2.1.1 Patienter med psoriasis og ledgener 7
2.2 Behandling af moderat til svær plaque psoriasis 7
2.3 Lægemidlerne 8

3. Metoder **10**
3.1 Kliniske spørgsmål 10
3.1.1 Klinisk spørgsmål 1 10
3.1.2 Effektmål 10
3.2 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur 11
3.2.1 Litteratursøgning 11
3.2.2 Udvælgelse af litteratur 11
3.3 Dataekstraktion 12
3.3.1 Databehandling og analyse 12
3.3.2 Fremgangsmåde for netværksmetaanalyser 13
3.4 Protokolafvigelse 14

4. Resultater **14**
4.1 Evidensgrundlag 14
4.1.1 Identificeret litteratur 14
4.1.2 Studie- og populationskarakteristika 14
4.2 Resultater for klinisk spørgsmål 1 17
4.2.1 Resultater pr. effektmål 17
4.2.1.1 PASI90 (kritisk) 17
4.2.1.2 Alvorlige uønskede hændelser (kritisk) 24
4.2.1.3 PASI75 (vigtig) 30
4.2.1.4 Livskvalitet målt ved DLQI (vigtig) 36
4.2.1.5 Behandlingsophør pga. manglende effekt (vigtig) 45
4.2.1.6 Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (vigtig) 50
4.3 Kvalitetsvurdering af evidensen 57
4.3.1 Risk of bias 57
4.3.2 CINeMA 57
4.4 Vurdering af ligestilling af lægemidlerne 59
4.4.1 Patienter med moderat til svær psoriasis uden ledgener 60
4.4.2 Patienter med moderat til svær psoriasis med ledgener 61
4.5 Klinisk sammenligningsgrundlag 62
4.6 Andre overvejelser om valg mellem lægemidler 62

4.6.1 Patientværdier og præferencer 62
4.6.2 Sekventiel behandling 63

5. Kriterier for anvendelse 63

6. Referencer 64

7. Sammensætning af fagudvalg 69

8. Versionslog 70

9. Bilag 71

Bilag 1: Søgestrenge, primærstudier 71
Bilag 2: Prismadiagram 75
Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier 76
Bilag 4: Analyseresultater for netværksmetaanalyser (kritiske effektmål) 93
Bilag 5: Langtidsdata for PASI90, SAE, PASI75 og DLQI0-1 107
Bilag 6: Risiko for bias for de inkluderede studier 110
Bilag 7: Samlet oversigt over Risk of bias 122

Begreber og forkortelser

BSA: Overfladeareal *(body surface area)*

CI: Konfidensinterval

CINeMA: *Confidence In Network Meta Analysis*

DDS: Dansk Dermatologisk Selskab

DLQI: Dermatologisk livskvalitetsindex (Dermatology Life Quality Index)

IL: Interleukin

MTX: Methotrexat

MKRF: Mindste klinisk relevante forskel

NMA: Netværksmetaanalyse *(Network Meta Analysis)*

OLE: *Open Label Extension*

PASI: Psoriasis area and severity index

PDE4: Phosphodiesterase 4 hæmmer

PICO: Population, intervention, komparator og effektmål (*Population, Intervention, Comparator and Outcome)*

RCT: Randomiseret kontrolleret studie *(Randomised Controlled Trial)*

RoB: *Risk of bias*

RR: Relativ risiko

SAE: Alvorlig uønsket hændelse *(Serious Adverse Event)*

TNF: Tumor necrosis factor

TYK2: Tyrosin Kinase 2

UVB: Ultraviolet lys type B

WHO: World Health Organization

1. Baggrund

Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis er en opdatering af Medicinrådets nuværende behandlingsvejledning (version 1.2), som er tilgængelig via Medicinrådets hjemmeside.

Baggrunden for opdateringen er, at der er offentliggjort nye data for flere af de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen, og der er foretaget flere vurderinger af nye lægemidler, med efterfølgende direkte indplacering i behandlingsvejledningen. Medicinrådet besluttede derfor at foretage en samlet analyse af den nyeste evidens.

Indhold og formål med opdateringen er yderligere beskrevet i "Protokol for opdatering af Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis, version 2.0", som er tilgængelig via Medicinrådets hjemmeside.

2. Introduktion

For en uddybende beskrivelse af moderat til svær plaque psoriasis og behandlingen heraf henvises også til Medicinrådets behandlingsvejledning (version 1.2), jf. ovenstående.

2.1 Voksne med moderat til svær plaque psoriasis

I Danmark får ca. 3-4 % af befolkningen psoriasis i løbet af livet. Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor plaque psoriasis, også kaldet psoriasis vulgaris, er den mest almindelige (ca. 90 %) [1,2].

Der findes ikke et definitivt mål for sværhedsgraden af psoriasis vulgaris. Dog anses sygdommen som moderat til svær, hvis enten *psoriasis area and severity index (PASI)* er over 10, eller det påvirkede overfladeareal *(body surface area, (BSA))* er over 10, eller hvis patientens vurdering af livskvalitet, sædvanligvis vurderet ved *dermatology life quality index (DLQI)*, er over 10. Samlet betegnes dette "10-reglen" [3]. Gennem de senere år er man desuden blevet opmærksom på patienter med psoriasis på synlige steder, som bl.a. ansigt og hænder, har større negativ påvirkning af livskvalitet. Omkring 80 % af patienter med psoriasis har mild til moderat psoriasis, og hovedparten af disse patienter vil kunne behandles med topikale lægemidler [4].

I 2014 blev psoriasis anerkendt af WHO som en alvorlig kronisk sygdom, der ofte er yderst smertefuld og invaliderende. Det skyldes blandt andet den stigmatisering, som ofte er forbundet med sygdommen [5].

Livskvalitetsundersøgelser viser, at kvinder er mere påvirket af psoriasis end mænd [6], og at psoriasis kan påvirke patienten på linje med diabetes og hjertekarsygdomme [5].

2.1.1 Patienter med psoriasis og ledgener

Ca. 20 % af patienter med psoriasis vil i løbet af deres sygdomsforløb opleve ledgener såsom ømme, røde og hævede led, begrænset bevægelighed og stivhed i leddene [7]. Omfanget kan være meget forskelligt og påvirke ét eller flere led i varierende sværhedsgrad. Hvis der opstår ledgener, vil patienten blive opfordret til at blive udredt for psoriasisgigt. Patienter med psoriasis og ledgener behandles af dermatologer, så længe psoriasis er den primære sygdom. Hvis psoriasisartrit er den dominerende sygdom, behandles patienten af reumatologer.

I dansk klinisk praksis behandles patienter med psoriasis og ledgener med lægemidler, der er godkendt til psoriasis *og* psoriasisartrit. Der behandles med de doseringer, der er godkendt til psoriasis, se afsnit 2.3.

2.2 Behandling af moderat til svær plaque psoriasis

I henhold til de Nationale Kliniske Retningslinjer [8] tilbydes patienter med moderat til svær psoriasis typisk lysbehandling (UVB) og/eller systemisk behandling i form af methotrexat (førstevalg i Danmark), acitretin eller ciclosporin. Sidstnævnte anvendes ofte kun som korttidsbehandling, pga. risiko for irreversibel nyrepåvirkning ved langtidsbrug.

I Dansk Dermatologisk Selskab (DDS) retningslinjer [9] klassificeres patienter som kandidater til systemisk behandling, hvis de opfylder mindst et af følgende kriterier:

- legemsoverfladeareal BSA > 10 % /PASI > 10,
- sygdom, der involverer specielle områder (fx negle, genitalier, ansigt og hænder)
- svigt af lokalbehandling.

Hvis patienterne oplever manglende effekt af ovenstående behandlinger og/eller bivirkninger, kan behandling med 2. generations immunmodulerende behandling (se lægemidlerne i afsnit 2.3) igangsættes efter kriterier defineret i retningslinjer fra DDS [9]:

- Voksne patienter (alder > 18 år) diagnosticeret med moderat til svær plaque psoriasis, defineret ved 10-reglen (PASI > 10, DLQI > 10 eller BSA > 10 %).
- Patienter, som ikke responderer på eller har kontraindikationer over for eller er intolerant (uacceptable bivirkninger) over for lokalbehandling og methotrexat (MTX).

Alle patienter med psoriasis, som sættes i 2. generations immunmodulerende behandling, skal registreres i Dermbio-databasen. Effekt af biologisk behandling monitoreres efter 12 til 16 ugers behandling og derefter mindst én gang årligt.

Antallet af patienter med psoriasis, der er i biologisk behandling i Danmark, er fortsat stigende. I 2023 var der 3.465 patienter i behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler [10]. Det forventede antal nye patienter på landsplan ca. 300-400 patienter pr. år.

I 2023 var der 328 patienter i behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler, som skiftede til et andet lægemiddel. Heraf skiftede 287 til et lægemiddel, de ikke tidligere havde anvendt [10].

For patienter med moderat til svær psoriasis har de biologiske præparater medført en betydelig bedring i behandlingsrespons og langt bedre livskvalitet.

Et nyere systematisk review [11] af systemisk farmakologisk behandling, som også inkluderer de biologiske lægemidler, der indgår i denne evidensgennemgang, viser, at de mest effektive lægemidler ift. at opnå PASI 90 sammenlignet med placebo er infliximab, bimekizumab, ixekizumab og risankizumab. Resultaterne er dog ikke vurderet i forhold til en klinisk relevant forskel som ved Medicinrådets metode, jf. afsnit 3.4. Reviewet finder ingen signifikant forskel mellem nogen af interventionerne og placebo for risikoen for alvorlige uønskede hændelser.

2.3 Lægemidlerne

Til behandling af moderat til svær psoriasis anvendes 2. generations immunmodulerende behandlinger med forskellige virkningsmekanismer:

- TNF-hæmmere (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept og infliximab)
- anti-IL-12/23 (ustekinumab)
- anti-IL17A og anti-IL17A/F (bimekizumab, ixekizumab og secukinumab)
- anti-IL-17RA (brodalumab)
- anti-IL-23 (guselkumab, risankizumab og tildrakizumab)
- PDE4-hæmmer (apremilast)
- TYK2-hæmmer (deucravacitinib)
- Dimethylfumarat (virkningsmekanisme ikke fuldt afklaret).

I dansk klinisk praksis vil flertallet af patienter med overvejende kutan psoriasis have modtaget MTX før opstart af biologisk behandling. Hvis der ikke er behov for fortsat behandling på grund af gigt, seponeres behandling med MTX i forbindelse med opstart af den immunmodulerende behandling oftest, og derfor vil kombinationsbehandling med MTX ikke indgå i behandlingsvejledningen. Ingen af de biologiske lægemidler registeret til psoriasis er på den indikation afprøvet i kombination med MTX.

Patienter med psoriasis og ledgener behandles med lægemidler, der er godkendt til psoriasis *og* psoriasisartrit.

De lægemidler, som indgår i evidensgennemgangen, fremgår af Tabel 2-1:

Tabel 2-1. Overblik over lægemidler der indgår i evidensgennemgangen

ATC-kode	Lægemiddel* Generisk navn	Virkningsmekanisme	Administration og dosering
L04AB04	Adalimumab	TNF-hæmmer	Injektionsvæske. 80 mg i uge 0, 40 mg i uge 1 og 40 mg hver 2. uge herefter.
L04AA32	Apremilast	PDE4-hæmmer	Oral administration. Initialt titreringsforløb som beskrevet i produktresuméet.
L04AC21	Bimekizumab	IL-17-A/F hæmmer	Subkutan injektion. 320 mg i uge 0, 4, 8, 12 og 16. Herefter hver 8. uge.
L04AC12	Brodalumab	IL-17-RA hæmmer	Subkutan injektion. 210 mg i uge 0, 1 og 2. Herefter hver 2. uge.
L04AB05	Certolizumab pegol	TNF-hæmmer	Subkutan injektion. 400 mg i uge 0, 2 og 4. Herefter 200 mg eller 400 mg hver 2. uge.
L04AX07	Dimethylfumarat[1]	Virkningsmekanisme ikke fuldt afklaret	Oral administration. Initialt anbefales lav startdosis med efterfølgende gradvise stigninger som beskrevet i produktresuméet [12].
L04AA56	Deucravacitinib	TYK2-hæmmer	6 mg oralt én gang dagligt
L04AB01	Etanercept	TNF-hæmmer	Subkutan injektion. 50 mg to gange ugentligt i de første 12 uger. Herefter 25 mg 2 gange ugentligt eller 50 mg 1 gang ugentligt.
L04AC	Guselkumab	IL-23-hæmmer	Subkutan injektion. 100 mg i uge 0 og 4. Herefter hver 8. uge.
L04AB02	Infliximab	TNF-hæmmer	Intravenøs infusion. 5 mg pr. kg legemsvægt i uge 0, 2 og 6. Herefter hver 8. uge. Subkutan injektion. Vedligeholdelsesbehandling 4 uger efter den sidste administration af i.v. infliximab. 120 mg én gang hver 2. uge.
L04AC13	Ixekizumab	IL-17-hæmmer	Subkutan injektion. 160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Herefter 80 mg hver 12. uge.
L04AC	Risankizumab	IL-23-hæmmer	Subkutan injektion. 150 mg i uge 0 og 4. Herefter hver 12. uge.

ATC-kode	Lægemiddel* Generisk navn	Virkningsmekanisme	Administration og dosering
L04AC10	Secukinumab	IL-17A-hæmmer	Subkutan injektion. 300 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4. Herefter 300 mg én gang om måneden.
L04AC17	Tildrakizumab	IL-23-hæmmer	Subkutan injektion. 100 mg i uge 0 og 4. Herefter hver 12. uge.
L04AC05	Ustekinumab	IL-12/23- hæmmer	Subkutan injektion. **Voksne (< 100 kg).** 45 mg i uge 0 og 4. Herefter hver 12. uge. **Voksne (> 100 kg).** 90 mg i uge 0 og 4. Herefter hver 12. uge. **Børn (< 60 kg).** 0,75 mg/kg i uge 0 og 4. Herefter hver 12. uge.

*Hvis der er flere generiske præparater, anføres lægemidlet kun én gang. [1]Dimethylfumarat har EMA-indikation til behandling af moderat til svær plaque psoriasis, men er ikke vurderet i Medicinrådets proces for nye lægemidler.

3. Metoder

I protokollen for opdateringen er metoder for evidensgennemgangen beskrevet nærmere.

Resultaterne danner grundlag for den samlede kliniske vurdering af, om lægemidlerne kan ligestilles.

3.1 Kliniske spørgsmål

Som beskrevet i protokollen indgår der i opdateringen kun ét klinisk spørgsmål, hvor populationen er patienter med moderat til svær psoriasis, som dækker over både patienter med og uden ledgener.

3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandling af voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling?

3.1.2 Effektmål

De kritiske og vigtige effektmål, som Medicinrådet definerede i protokollen, fremgår af Tabel 3-1.

Tabel 3-1. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed (kritisk eller vigtigt), måleenhed og mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
PASI90 *(Psoriasis area and severity index)*	Kritisk	Andelen af patienter, der opnår respons	10 %-points forskel
Alvorlige uønskede hændelser *(Serious Adverse Events)*	Kritisk	Andelen af patienter, der får SAEs	5 %-points forskel
PASI75 (*Psoriasis area and severity index)*	Vigtig	Andelen af patienter, der opnår respons	15 %-points forskel
Livskvalitet målt ved DLQI (*Dermatology Life Quality Index)*	Vigtig	Andelen af patienter, der opnår DLQI 0-1 Ændring fra baseline i DLQI-score	15 %-points forskel 4 point på DLQI-skalaen
Behandlingsophør pga. manglende effekt	Vigtig	Andel patienter der ophører behandlingen	5 %-points forskel
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	Vigtig	Andelen af patienter, der ophører med behandling	5 %-points forskel

I Medicinrådets protokol vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis – version 1.1. er effektmålene beskrevet nærmere.

3.2 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

3.2.1 Litteratursøgning

Medicinrådet har søgt efter primærstudier i den systematiske litteratursøgning, og virksomheder har bidraget med supplerende litteratur.

Primærstudier
Den opdaterede litteratursøgning har haft fokus på at finde nyere data for de studier/lægemidler, som er inkluderet i behandlingsvejledningen, version 1.2.

Den anvendte søgeprotokol fremgår af Bilag 1: Søgestrenge.

Virksomhedsbidrag
Virksomhedsbidrag blev screenet efter samme de samme kriterier, som artikler identificeret i Medicinrådets litteratursøgning.

3.2.2 Udvælgelse af litteratur

Medicinrådet har screenet artiklerne for at vurdere, om de stemmer overens med de tidligere definerede PICO og kriterier for studie- og publikationstype, jf. Tabel 3-2:

Tabel 3-2. Inklusions- og eksklusionskriterier for udvælgelse af litteratur

	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Population	Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling	Børn og unge under 18 år med moderat til svær plaque psoriasis Studier udelukkende med asiatiske populationer
Intervention	Se Tabel 2-1	Øvrige interventioner
Komparator	Intervention som angivet i Tabel 2-1 eller placebo som grundlag for indirekte sammenligning mellem interventionerne	Øvrige komparatorer
Effektmål (outcomes)	Se Tabel 3-1	Øvrige effektmål
Studiedesign	Randomiseret kontrolleret studie (RCT) Abstract med opfølgning på RCT-studierne	Systematiske oversigtsartikler, inkl. metaanalyser Kliniske retningslinjer Observationelle studier Sundhedsøkonomiske analyser Ikke-systematiske reviews Editorials og letters mv. Single-arm-studier

Studier, som indgik i den tidligere behandlingsvejledning for psoriasis (version 1.2), er inkluderet i evidensgennemgangen.

3.3 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret af én person og verificeret af en anden person. Ekstraktion af data fra primærartikler blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i afsnit 3.1.2.

3.3.1 Databehandling og analyse

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

1. Netværksmetaanalyse (NMA)
2. Kvalitativ sammenligning

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

I Tabel 3-3 er analysemetoden beskrevet for hvert effektmål:

Tabel 3-3. Overblik over analysemetoder til besvarelse af det kliniske spørgsmål

Analysemetode	Argumentation	Effektmål
Indirekte sammenligning	Der er ikke direkte sammenlignende studier, der inkluderer alle interventioner, men studierne kan forbindes i et netværk. De inkluderede interventioner er derfor analyseret med en NMA.	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) PASI75 Livskvalitet målt ved DLQI (0/1) og DLQI-score Behandlingsophør pga. manglende effekt og uønskede hændelser
Kvalitativ sammenligning	Gennemgang af bivirkningsprofiler	Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)

3.3.2 Fremgangsmåde for netværksmetaanalyser

I NMA rangeres de relevante interventioner i henhold til sandsynligheden for at give bedre resultater end de øvrige interventioner for hvert effektmål (P-score).

Først adresseres den *relative* forskel mellem interventionerne for de enkelte effektmål. Hvis der er tale om en statistisk signifikant forskel mellem to interventioner, anvendes de beregnede *absolutte* forskelle til at vurdere, om forskellen mellem interventionerne er af en størrelsesorden, der er klinisk relevant. Hvis alle værdier i konfidensintervallet, inkl. punktestimatet, overstiger *mindste klinisk relevante forskel* (MKRF), er der tale om en klinisk relevant forskel. Hvis punktestimatet – men ikke alle værdier i konfidensintervallet – overstiger MKRF, er det mere usikkert, om forskellen kan betragtes som klinisk relevant, da der typisk også er brede konfidensintervaller i en NMA. Når MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

Vurdering af effektmål

For hvert effektmål vurderer Medicinrådet, om lægemidlerne kan grupperes, dvs. ligestilles, på baggrund af resultaterne af NMA. Her ses på, om der er klinisk relevante forskelle sammenlignet med placebo, og om der er klinisk relevante forskelle i de indbyrdes sammenligninger mellem lægemidlerne. For effektmålene er der foretaget analyser med både kort (10-16 ugers behandling) og lang opfølgningstid (24-52 uger) hvor muligt.

Klinisk ligestilling
Den samlede vurdering af klinisk ligestilling foretages på tværs af alle effektmål, hvor de kritiske effektmål vægter højest. I den samlede vurdering og indplacering af lægemidlerne tages også højde for fagudvalgets andre overvejelser om valg mellem lægemidlerne, som beskrevet i afsnit 4.6. Det kan fx være, at enkelte lægemidler nedvurderes på grund af væsentlige usikkerheder i evidensen for lægemidlet, og/eller hvis specifikke patientpræferencer taler imod ligestillingen.

3.4 Protokolafvigelse

Medicinrådet har i evidensgennemgangen afveget fra fremgangsmåden beskrevet i protokollen på følgende områder:

- For infliximab er subkutan injektion tilføjet til oversigten over inkluderede lægemidler i evidensgennemgangen, jf. Tabel 2-1.
- Dataesktraktion er ikke foretaget uafhængigt af to personer, men foretaget af én person og efterfølgende valideret af en anden person.

4. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika og resultaterne for de enkelte effektmål beskrevet.

4.1 Evidensgrundlag

I nedenstående præsenteres det samlede resultatet af litteraturgennemgangen.

4.1.1 Identificeret litteratur

Fra den tidligere behandlingsvejledning (version 1.2) er inkluderet 64 RCTs.

I den opdaterede litteratursøgning blev der identificeret 1.253 primærartikler, herunder 183 virksomhedsbidrag. Efter eksklusion af dubletter var der 834 artikler tilbage til screening. Herefter blev 592 studier frasorteret på titel-abstractniveau. De resterende 229 artikler blev screenet på fuldtekstniveau. Dette resulterede i, at data for yderligere 26 RCTs blev inkluderet i evidensgennemgangen, hvilket betyder, at der samlet indgår 90 RCTs i analyserne.

Udvælgelse af litteratur i den opdaterede søgning fremgår af Bilag 2: Prismadiagrammer.

4.1.2 Studie- og populationskarakteristika

I evidensgrundlaget beskrives kun de studier, som er fundet i den opdaterede litteratursøgning. For beskrivelse af tidligere inkluderede studier henvises til behandlingsvejledningen version 1.2. I analyserne indgår resultater for samtlige studier hvor muligt, jf. afsnit 4.2.

Studiekarakteristika fremgår af Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier.

De 26 RCTs varierer i størrelse og inkluderer fra 41 til 1.102 patienter.

Studierne er publiceret fra 2015 til 2024 og inkluderer dobbelt- og enkeltblindende RCTs, heraf to fase 2-studier, 18 fase 3-studier og seks fase 4-studier.

I studierne sammenlignes lægemidlerne indbyrdes og/eller med placebo.15 studier inkluderer en placebo-arm. Studier, som inkluderer anden behandling, fx MTX, er kun medtaget, hvis studiet også inkluderer en relevant intervention og komparator, jf. Tabel 3-2, som kan indgå i analyserne.

Tabel 4-1 viser overblik over lægemidler, de nye studier og hvor mange studier der i alt indgår i analyserne.

Tabel 4-1. Overblik over lægemidler og studier i behandlingsvejledningen

Lægemidler	Studier fra opdateret litteratursøgning	Antal studier i alt
Adalimumab	X-PLORE [13]	7
Apremilast	COMFORT-1 [14]; IMMpulse [15]; PSO-1 [16]; PSO-2 [17]	8
Bimekizumab	BE READY [18]; BE RADIANT [19]; BE VIVID [20]	4
Brodalumab	CHANGE [21]; COBRA [22]	6
Certolizumab pegol 200 mg	-	3
Certolizumab pegol 400 mg	-	4
Deucravacitinib	PSO-1 [17]; PSO-2 [17]; NCT02931838 (Papp 2018) [23]	3
Dimethylfumarat	CHANGE [21]; POLARIS [24]; Reich 2020 [25]; NCT03255382 (Thaçi 2022) [26]	5
Etanercept 50 mg pr. uge	-	3
Etanercept 100 mg pr. uge	-	14
Guselkumab	COBRA [22]; ECLIPSE [27]; IXORA-R [28]; POLARIS [24]; X-PLORE [13]	8
Infliximab	-	5

Lægemidler	Studier fra opdateret litteratursøgning	Antal studier i alt
Ixekizumab	IXORA-R [28]; NCT02634801 (Reich 2020) [25]	6
Risankizumab	IMMhance [29]; IMMpress [30]; IMMpulse [15]; IMMerge [31]; NCT03255382 (Thaçi 2022)	8
Secukinumab	ALLURE [32]; BE RADIANT; CLARITY [33]; ECLIPSE [27]; IMMerge [31]; MATURE [34]; OASIS-2 [35]; ObePso-S [36]; VIP-S [37]	14
Tildrakizumab	-	3
Ustekinumab	BE VIVID [20]; CLARITY [33]; VIP-U [38]	13

I opdateringen er der er ikke fundet nye data for lægemidlerne *etanercept (50 mg og 100 mg pr. uge), infliximab, certolizumab pegol (200 mg og 400 mg) og tildrakizumab*. Her baseres analyserne udelukkende på resultater fra de studier, som allerede indgår i behandlingsvejledningen.

Opfølgningstiden varierer på tværs af studierne. I de fleste studier er den kliniske effekt på kort sigt opgjort efter 16 uger, hvor den primære effekt af lægemidlerne forventes at indtræffe, mens effekten på langt sigt er opgjort efter 52 uger.

I NMA opgøres effekten derfor i to perioder fra hhv. 10-16 uger og 24-56 uger (den specifikke opfølgningstid er angivet ved hvert effektmål i afsnit 4.2.1.). NMA for uge 10-16 inkluderer perioden med placebo-behandling og/eller indbyrdes sammenligninger mellem lægemidlerne, mens NMA for uge 24-56 *kun* inkluderer indbyrdes sammenligninger mellem lægemidler.

I to af de inkluderede studier med hhv. infliximab [37] og etanercept 50 mg pr. uge [40] varede perioden med placebo-behandling udover de 16 uger. For begge studier var resultaterne for opnåelse af PASI90 stabile op til uge 24, og de tidlige opgørelser (hhv. uge 10 og uge 12) er derfor valgt til at indgå i opgørelsen for uge 10-16, da det ser ud til, at den maksimale effekt af lægemidlerne er opnået på det tidspunkt. Resultaterne for PASI75 i uge 12 indgår for begge studier i NMA, jf. afsnit 4.2.1.3.

I en række studier er der foretaget skift i behandlingen typisk efter første opfølgning. Dette inkluderer skift fra placebo til aktiv behandling og/eller re-randomisering. Resultater om lægemidlernes effekt efter skift eller re-randomiseringrandomisering indgår ikke i NMA'erne.

I litteratursøgningen er desuden identificeret langtidsdata for en række af studierne, som indgår i evidensgennemgangen, typisk i form af *Open Label Extension-studier (OLE)* der beskriver effekten af enkelte lægemidler efter afslutning af den randomiserede del af studierne. Data herfra indgår ikke i NMA, da der ikke er en relevant komparator, og kan derfor ikke sammenlignes direkte med pivotal-studierne.

Af den årsag indgår resultaterne ikke i vurderingen af de enkelte lægemidler, men beskrives i Bilag 5: Langtidsdata for PASI90, SAE, PASI75 og DLQI0-1.

4.2 Resultater for klinisk spørgsmål 1

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

4.2.1 Resultater pr. effektmål

4.2.1.1 PASI90 (kritisk)

PASI90 er et kritisk mål for lægemidlets effekt, da PASI er et mål for sværhedsgraden af psoriasis. PASI90 reflekterer reduktion i PASI værdi med 90 %, dvs. det er et mål for næsten fuldkommen afglatning af huden. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der har opnået PASI90.

Resultater for PASI90 (uge 10-16)

Tabel 4-2 viser, hvor mange studier, der har opgjort PASI90 for hvert lægemiddel, spænd, gennemsnit og spredning i punktestimatet for andel patienter, der har opnået PASI90 i uge 10-16.

Tabel 4-2. Resultater for studier med PASI 90 (uge 10-16)

Lægemidler	Antal studier	PASI90, % Spænd	PASI90, % Gennemsnit (SD)
Adalimumab	8	44-52	48 (3)
Apremilast	7	5-20	12 (5)
Bimekizumab	5	84-91	86 (3)
Brodalumab	4	69-75	71 (3)
Certolizumab pegol 200 mg	3	31-53	40 (12)
Certolizumab pegol 400 mg	4	34-55	45 (9)
Deucravacitinib	3	18-44	31 (11)
Dimethylfumarat	1	18	-
Etanercept 50 mg pr. uge	2	11-12	12 (1)

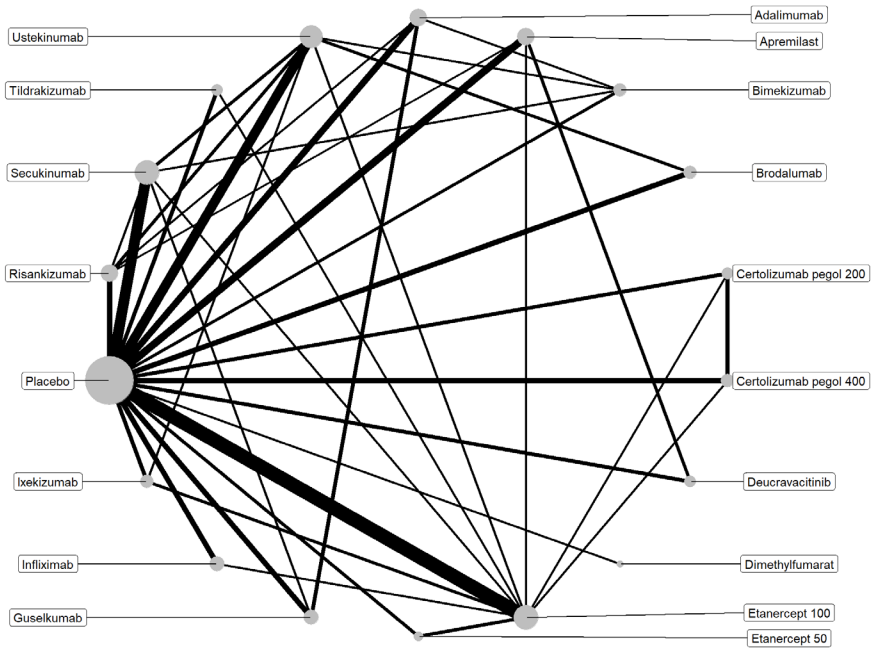
Lægemidler	Antal studier	PASI90, % Spænd	PASI90, % Gennemsnit (SD)
Etarnercept 100 mg pr. uge	14	0-32	20 (7)
Guselkumab	5	44-76	68 (12)
Infliximab	5	20-58	45 (15)
Ixekizumab	4	68-73	71 (2)
Risankizumab	7	56-75	69 (8)
Secukinumab	14	54-79	68 (8)
Tildrakizumab	3	35-39	38 (2)
Ustekinumab	14	36-58	46 (6)

Resultaterne viser et væsentligt spænd i andelen, som opnår PASI90, på tværs af lægemidlerne og i nogle tilfælde også inden for de enkelte lægemidler. Umiddelbart ses de bedste resultater for bimekizumab, vurderet ud fra spænd og gennemsnit.

De naive sammenligninger af andelen, som opnår PASI90, er ikke brugbare til at rangere lægemidlerne, da der i vurderingen også skal tages højde for komparator og spredning på effektestimatet i de enkelte studier samt antal patienter og studier. Til det formål anvendes NMA, hvor der tages højde for både den direkte og indirekte evidens for lægemidlernes effekt, jf. afsnit 3.3.2.

Netværksmetaanalyse for PASI90 (uge 10-16)

Der indgår i alt 68 studier (heraf 19 nye studier) og 17 interventioner i netværket, jf. Figur 4-1. Sammenhængene mellem interventionerne varierer fra at være undersøgt i et enkelt studie og i op til 12 studier (illustreret ved tykkelsen på linjerne mellem interventionerne). I 49 studier indgår en sammenligning med placebo.



Figur 4-1. Netværk for PASI90 (uge 10-16)

P-scoren samt den relative risiko og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-3:

Tabel 4-3. Relative og absolutte forskelle for PASI90 (uge 10-16)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolutte forskelle versus placebo
Infliximab	62,12 (22,26; 173,37) (*)	0,97	98,17 (38,90; 98,17)
Ixekizumab	34,66 (19,57; 61,40) (*)	0,91	61,59 (33,98; 98,17)
Bimekizumab	26,44 (14,68; 47,63) (*)	0,81	46,54 (25,02; 85,32)
Secukinumab	23,33 (15,77; 34,50) (*)	0,76	40,85 (27,03; 61,29)
Risankizumab	23,32 (14,76; 36,84) (*)	0,76	40,83 (25,17; 65,57)
Guselkumab	22,06 (12,70; 38,33) (*)	0,73	38,53 (21,40; 68,29)
Tildrakizumab	17,48 (8,15; 37,47) (*)	0,60	30,15 (13,09; 66,73)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolutte forskelle versus placebo
Brodalumab	14,53 (8,01; 26,37) (*)	0,51	24,76 (12,83; 46,42)
Certolizumab pegol 400 mg	14,12 (6,81; 29,30) (*)	0,50	24,00 (10,62; 51,77)
Adalimumab	14,32 (8,98; 22,82) (*)	0,49	24,36 (14,60; 39,92)
Ustekinumab	13,68 (9,59; 19,52) (*)	0,47	23,20 (15,72; 33,88)
Certolizumab pegol 200 mg	12,36 (5,82; 26,26) (*)	0,42	20,78 (8,81; 46,22)
Etanercept 100 mg pr. uge	10,27 (7,03; 15,01) (*)	0,32	16,96 (11,04; 25,62)
Deucravacitinib	9,56 (4,75; 19,24) (*)	0,31	15,66 (6,86; 33,38)
Etanercept 50 mg pr. uge	6,28 (2,76; 14,32) (*)	0,18	9,67 (3,22; 24,36)
Apremilast	5,42 (3,18; 9,22) (*)	0,13	8,08 (3,99; 15,05)
Dimethylfumarat	4,01 (1,12; 14,32) (*)	0,12	5,51 (0,23; 24,37)
Placebo	*Placebo*	*0,00*	*0,00 (0,00; 0,00)*

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

Resultaterne viser, at der er statistisk signifikante effektforskelle mellem alle lægemidlerne og placebo (RR fra 4,01 til 62,12), men med brede konfidensintervaller, hvilket giver usikkerhed om punktestimaterne. Det kan forklares med, at placebo-andelene for opnåelse af PASI90 generelt er lavt i studierne. Særligt for infliximab observeres et meget bredt konfidensinterval (RR: CI fra 22 til 173), så selvom lægemidlet opnår den højeste P-score (0,98), skal resultaterne for infliximab tolkes ekstra varsomt.

Udover infliximab opnår ixekizumab og bimekizumab de højeste P-scores (mindst 0,80). Etanercept 50 mg pr. uge, apremilast og dimethylfumarat har de laveste P-scores (under 0,20).

Punktestimatet for den absolutte forskel i effekt versus placebo overstiger for alle lægemidler, med undtagelse af etanercept 50 mg pr. uge, apremilast og dimethylfumarat, MKRF på 10 %-point. Den nedre grænse for konfidensintervallet overstiger også MKRF for alle lægemidler med undtagelse af certolizumab pegol 200 mg, deucravacitinib, etanercept 50 mg pr. uge, apremilast og dimethylfumarat.

De indbyrdes sammenligninger viser signifikante og kliniske relevante forskelle mellem flere lægemidler, se Bilag 4: Analyseresultater for de fulde netværksmetaanalyser (kritiske effektmål).

I sammenligningerne mellem lægemidlerne med de højeste p-scores - infliximab, ixekizumab og bimekizumab - ses ingen signifikante forskelle. De tre lægemidler opnår heller ikke signifikante forskelle sammenlignet med secukinumab, risankizumab, guselkumab og tildrakizumab.

Sammenlignet med de øvrige lægemidler (brodalumab, certolizumab pegol 200 og 400 mg, adalimumab, ustekinumab, etanercept 50 og 100 mg pr. uge, deucravacitinib, apremilast og dimethylfumarat) opnås statistiske signifikante og klinisk relevant forskelle vurderet ud fra punktestimatet i sammenligningen med et eller flere af førnævnte lægemidler.

Der er ingen signifikante forskelle mellem lægemidlerne med de laveste P-scores (etanercept 50 mg pr. uge, apremilast og dimethylfumarat).

Resultater for PASI90 (uge 24-52)

Tabel 4-4 viser, hvor mange studier, der har opgjort PASI90 for hvert lægemiddel, spænd, gennemsnit og spredning i punktestimatet for andel patienter, der har opnået PASI90 i uge 24-52.

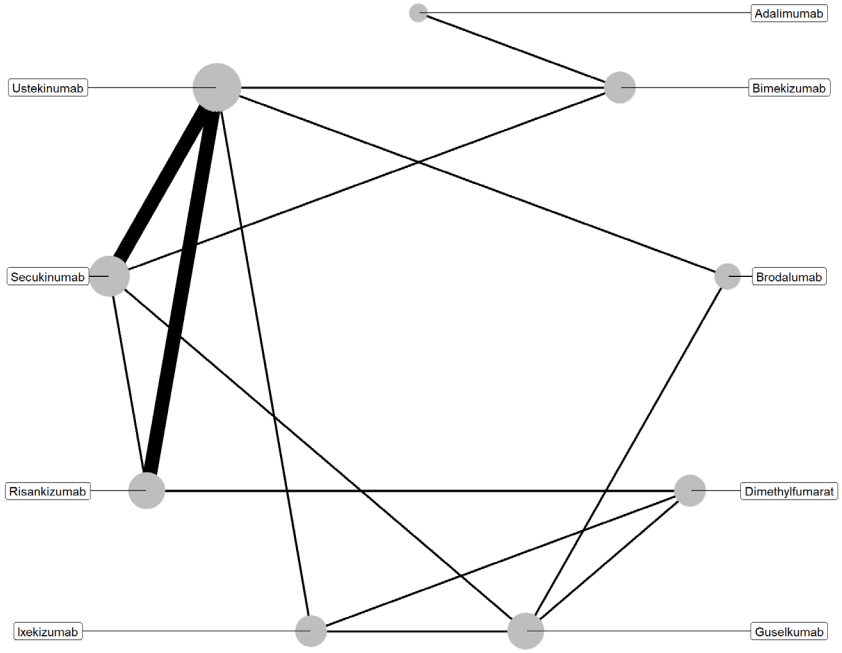
Tabel 4-4. Resultater for studier med PASI90 (uge 24-52)

Lægemidler	Antal studier	PASI90, % Spænd	PASI90, % Gennemsnit (SD)
Adalimumab	1	52	-
Bimekizumab	2	82-84	83 (1)
Brodalumab	2	61-73	67 (8)
Dimethylfumarat	5	9-22	13 (5)
Guselkumab	4	38-82	71 (22)
Ixekizumab	3	76-83	80 (4)
Risankizumab	4	81-87	83 (3)
Secukinumab	5	57-75	69 (7)
Ustekinumab	8	44-82	60 (12)

Der er ikke data for PASI90 i uge 24-52 for apremilast, certolizumab pegol (200 mg og 400 mg), etanercept (50 mg og 100 mg pr. uge), infliximab og tildrakizumab, og antallet af studier er generelt også lavere for de øvrige lægemidler sammenlignet med uge 10-16. De højeste gennemsnitlige PASI90-scores ses for bimekizumab, risankizumab og ixekizumab.

Netværksmetaanalyse for PASI90 (uge 24-52)

I alt indgår 15 studier (heraf otte nye studier) og ni interventioner i netværket, jf. Figur 4-2. Sammenhængene mellem interventionerne baseres på et eller to studier.



Figur 4-2. Netværk for PASI90 (uge 24-52)

P-scoren samt den relative risiko og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler og ustekinumab er vist i Tabel 4-5.

Tabel 4-5. Relative og absolutte forskelle for PASI90 (uge 24-52)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolutte forskelle versus ustekinumab
Risankizumab	1,77 (1,58; 1,97) (*)	0,99	42,73 (32,39; 44,17)
Brodalumab	1,55 (1,34; 1,79) (*)	0,84	30,72 (18,99; 44,17)
Bimekizumab	1,43 (1,31; 1,56) (*)	0,68	23,97 (17,27;31,28)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolutte forskelle versus ustekinumab
Ixekizumab	1,40 (1,28; 1,54) (*)	0,63	22,53 (15,58; 30,16)
Guselkumab	1,40 (1,28; 1,52) (*)	0,61	22,15 (15,87; 28,98)
Secukinumab	1,19 (1,13; 1,27) (*)	0,38	10,87 (7,02; 14,95)
Ustekinumab	*Ustekinumab*	*0,24*	*0,00 (0,00; 0,00)*
Adalimumab	0,86 (0,72; 1,03)	0,13	-7,74 (-15,80; 1,95)
Dimethylfumarat	0,20 (0,13; 0,31) (*)	0,00	-44,83 (-48,81; -38,58)

*Angiver at estimatet er statistisk signifikant i forhold til ustekinumab (ustekinumab er valgt som reference, da der er data for ustekinumab for alle effektmål på langt sigt).

Vurderet ud fra P-scoren er der størst sandsynlighed for, at risankizumab er bedre end de øvrige lægemidler (0,99), mens P-scoren er lavest for adalimumab (0,13) og dimethylfumarat (0,00). Sammenlignet med ustekinumab ses signifikante og klinisk relevante forskelle vurderet ud fra punktestimatet for MKRF på 10 %-point (i negativ retning for dimethylfumarat) for alle lægemidler med undtagelse af adalimumab.

De øvrige indbyrdes sammenligninger viser, at risankizumab opnår en signifikant og klinisk relevant forskel vurderet ud fra punktestimatet i forhold til alle de øvrige lægemidler, se Bilag 4: Analyseresultater for de fulde netværksmetaanalyser (kritiske effektmål). Brodalumab opnår signifikante og kliniske relevante forskelle sammenlignet med secukinumab, adalimumab, ustekinumab og dimethylfumarat.

Modsat viser dimethylfumarat dårligere resultater for PASI90 (uge 24-52) sammenlignet med de øvrige lægemidler.

Vurdering af PASI90

På baggrund af resultaterne for PASI90 vurderer Medicinrådet, at lægemidlerne kan inddeles i tre grupper, jf. Tabel 4-7. Der er ikke PASI90 resultater for alle lægemidler i uge 24-52, så resultaterne af de to NMA kan ikke direkte sammenlignes.

For lægemidler i gruppe 1 opnås klinisk relevante resultater for uge 10-16 (sammenlignet med øvrige lægemidler og placebo) og for uge 24-52 (sammenlignet med øvrige lægemidler). Dette gælder for bimekizumab, brodalumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab og secukinumab. Disse vurderes derfor at være ligeværdige og de bedste lægemidler i forhold til opnåelse af PASI90.

For lægemidler i gruppe 2 ses ikke lige så gode resultater for opnåelse af PASI90 som for lægemidler i gruppe 1 vurderet ud fra de signifikante og klinisk relevante forskelle mellem lægemidler i uge 10-16 og uge 24-52 (hvis data er tilgængelige).

Infliximab opnår den højeste P-score i uge 10-16, men med stor usikkerhed på punktestimatet. Desuden er der ikke data for infliximab for uge 24-52, og af disse årsager placeres lægemidlet i gruppe 2. Tildrakizumab placeres også i gruppe 2, da der ikke er data for uge 24-52.

Lægemidler i gruppe 3 (apremilast, dimethylfumarat og etanercept 50 mg pr. uge) vurderes som mindre effektive til opnåelse af PASI90 end de øvrige lægemidler i uge 10-16 og/eller uge 24-52.

Tabel 4-6. Gruppering af lægemidler vurderet ved PASI90

Gruppe	Lægemiddel*
1	Bimekizumab
	Brodalumab
	Guselkumab
	Ixekizumab
	Risankizumab
	Secukinumab
2	Adalimumab
	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Deucravacitinib
	Etanercept 100 mg pr. uge
	Infliximab
	Tildrakizumab
	Ustekinumab
3	Apremilast
	Dimethylfumarat
	Etanercept 50 mg pr. uge

*Listet alfabetisk inden for hver gruppe

4.2.1.2 Alvorlige uønskede hændelser (kritisk)

Alvorlige uønskede hændelser (SAE) er et kritisk effektmål. Det er afgørende for patienterne, at behandlingen tolereres og ikke medfører SAE, da psoriasis er en kronisk sygdom, og behandlingen derfor oftest er langvarig. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der oplever SAE.

Resultater for alvorlige uønskede hændelser (uge 10-16)

Tabel 4-7 viser, hvor mange studier, der har opgjort SAE for hvert lægemiddel, spænd, gennemsnit og spredning i punktestimatet for andel patienter, der udvikler en alvorlig uønsket hændelse i uge 10-16.

Tabel 4-7. Resultater for studier med alvorlige uønskede hændelser (uge 10-16)

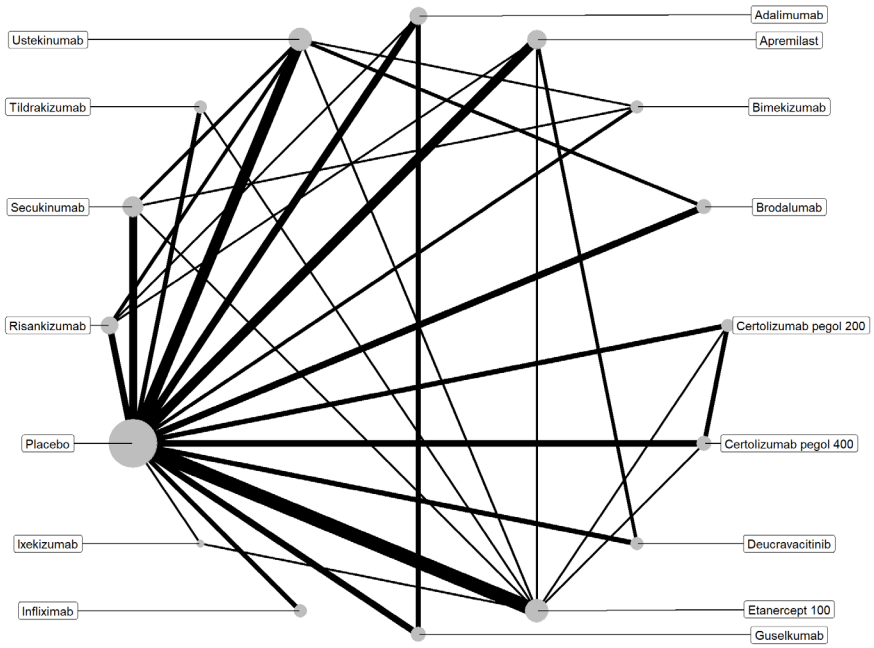
Lægemidler	Antal studier	SAE, % Spænd	SAE, % Gennemsnit (SD)
Adalimumab	6	2-3	2 (0,4)
Apremilast	3	0-4	2 (1,5)
Bimekizumab	3	2	2 (0)
Brodalumab	4	1-3	2 (1)
Certolizumab 200 mg	3	1-2	2 (0,6)
Certolizumab 400 mg	4	2-6	5 (1,7)
Deucravacitinib	3	0-2	1 (1,2)
Etanercept 100 mg pr. uge	10	1-2	2 (0,5)
Guselkumab	4	0-3	1 (1,5)
Infliximab	3	3-8	5 (2,9)
Ixekizumab	1	2	-
Risankizumab	6	1-3	2 (0,6)
Secukinumab	10	1-7	3 (2,1)
Tildrakizumab	3	1-2	1 (0,6)
Ustekinumab	14	0-8	2 (1,9)

Der er ikke data for SAE i uge 10-16 for dimethylfumarat, men i produktresuméet er beskrevet en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger [39]. For etanercept 50 mg pr. uge er der heller ikke SAE data, men der er oplysninger for etanercept 100 mg pr. uge.

For de øvrige lægemidler viser resultaterne, at andelen af SAE generelt ligger på et lavt niveau i studierne (1-5 % i gennemsnit), men med det højeste gennemsnit for infliximab (5 %).

Netværksmetaanalyse for alvorlige uønskede hændelser (uge 10-16)

Der indgår 51 studier (heraf 12 nye studier) og 15 interventioner i netværket, jf. Figur 4-3. Sammenhængene mellem interventionerne varierer fra at være undersøgt i et enkelt studie og op til 9 studier. I 44 studier indgår en sammenligning med placebo.



Figur 4-3. Netværk for alvorlige uønskede hændelser (uge 10-16)

P-scoren samt den relative risiko og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-8.

Tabel 4-8. Relative og absolutte forskelle for alvorlige uønskede hændelser (uge 10-16)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolutte forskelle versus placebo
Risankizumab	0,48 (0,29; 0,80) (*)	0,88	-0,97 (-1,33; -0,36)
Certolizumab pegol 200 mg	0,38 (0,12; 1,25)	0,87	-1,15 (-1,65; 0,46)
Deucravacitinib	0,70 (0,34; 1,44)	0,63	-0,55 (-1,23; 0,83)
Tildrakizumab	0,75 (0,28; 1,99)	0,57	-0,47 (-1,34; 1,85)
Apremilast	0,78 (0,46; 1,32)	0,56	-0,41 (-1,01; 0,60)
Guselkumab	0,77 (0,33; 1,81)	0,56	-0,43 (-1,26; 1,52)
Etanercept 100 mg pr. uge	0,82 (0,53; 1,27)	0,53	-0,34 (-0,89; 0,50)
Adalimumab	0,86 (0,51; 1,45)	0,48	-0,26 (-0,92; 0,84)
Bimekizumab	0,87 (0,41; 1,82)	0,47	-0,24 (-1,09; 1,54)
Ixekizumab	0,87 (0,42; 1,81)	0,47	-0,24 (-1,08; 1,51)
Brodalumab	0,92 (0,48; 1,75)	0,42	-0,15 (-0,96; 1,41)
Certolizumab pegol 400 mg	0,95 (0,39; 2,33)	0,40	-0,10 (-1,15; 2,49)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolutte forskelle versus placebo
Ustekinumab	0,98 (0,66; 1,47)	0,35	-0,03 (-0,64; 0,88)
Placebo	*Placebo*	*0,32*	*0,00 (0,00; 0,00)*
Secukinumab	1,04 (0,61; 1,76)	0,31	0,07 (-0,73; 1,43)
Infliximab	1,36 (0,65; 2,84)	0,17	0,67 (-0,65; 3,44)

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

De relative effektforskelle viser, at risikoen for SAE er signifikant mindre for risankizumab sammenlignet med placebo. Punktestimatet for den absolutte forskel overstiger dog ikke MKRF på 5 %-point. Ellers ses ingen signifikante resultater sammenlignet med placebo, og den absolutte forskel versus placebo er også meget lille (fra -0,97 til 0,67 %-point).

P-scoren er højest for risankizumab (0,88) og certolizumab pegol 200 mg (0,87), mens infliximab har den laveste P-score (0,17).

De indbyrdes sammenligninger viser statistisk signifikante forskelle mellem risankizumab og hhv. infliximab, secukinumab og ustekinumab, se Bilag 4: Analyseresultater for de fulde netværksmetaanalyser (kritiske effektmål). Ingen af forskellene er klinisk relevante vurderet ud fra MKRF.

Resultater for alvorlige uønskede hændelser (uge 24-56)

Tabel 4-9 viser, hvor mange studier, der har opgjort SAE for hvert lægemiddel, spænd, gennemsnit og spredning i punktestimatet for andel patienter, der har opnået PASI90 i uge 24-56.

Tabel 4-9. Resultater for studier med alvorlige uønskede hændelser (uge 24-56)

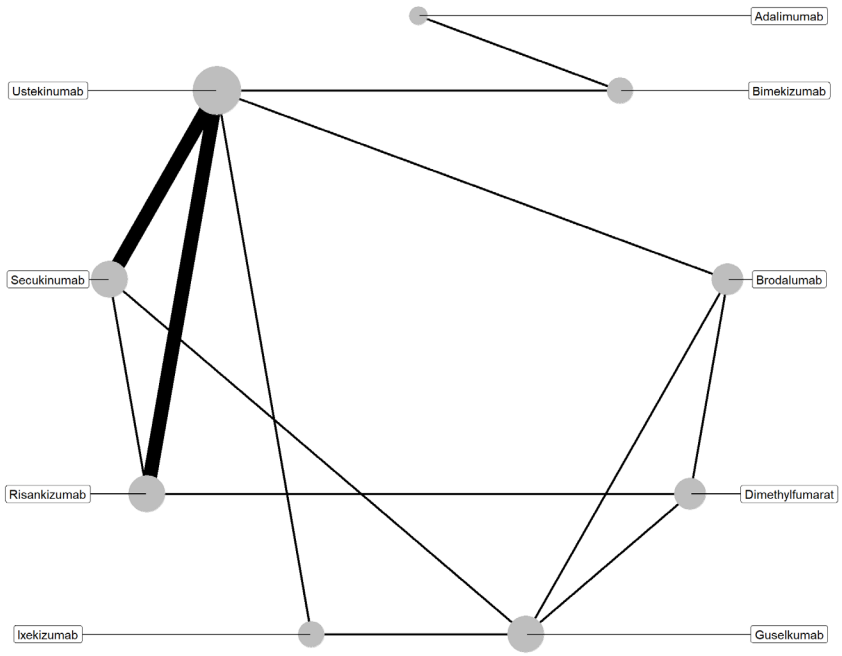
Lægemidler	Antal studier	SAE, % Spænd	SAE, % Gennemsnit (SD)
Adalimumab	1	3	-
Bimekizumab	3	2-6	5 (2,3)
Brodalumab	3	3-7	5 (2,1)
Dimethylfumarat	4	1-9	4 (3,5)
Guselkumab	5	3-7	5 (1,5)
Ixekizumab	3	2-7	4 (2,6)
Risankizumab	4	4-8	6 (1,7)
Secukinumab	4	4-9	6 (2,2)

Lægemidler	Antal studier	SAE, % Spænd	SAE, % Gennemsnit (SD)
Ustekinumab	8	3-8	5 (2,1)

Der er ikke data for SAE i uge 24-56 for apremilast, certolizumab (200 mg og 400 mg), deucravacitinib, etanercept (50 mg og 100 mg), infliximab og tildrakizumab. Resultatet for de øvrige lægemidler viser, at andelen af SAE på langt sigt er på 3-6 % i gennemsnit og overordnet ligger på et lidt højere niveau end ved uge 10-16.

Netværksmetaanalyse for alvorlige uønskede hændelser (uge 24-56)

Der indgår 15 studier (heraf otte nye studier) og ni interventioner i netværket, jf. Figur 4-4. Sammenhængene mellem interventionerne er undersøgt i et eller to studier.



Figur 4-4. Netværk for alvorlige uønskede hændelser (uge 24-56)

P-scoren samt den relative risiko og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler og ustekinumab er vist i Tabel 4-10:

Tabel 4-10. Relative og absolutte forskelle for alvorlige uønskede hændelser (uge 24-56)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolutte forskelle versus ustekinumab
Bimekizumab	0,76 (0,40; 1,46)	0,87	-0,11 (-0,27; 0,21)
Ustekinumab	*Ustekinumab*	*0,74*	*0,00 (0,00; 0,00)*

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolutte forskelle versus ustekinumab
Dimethylfumarat	1,07 (0,40; 2,88)	0,61	0,03 (-0,27; 0,84)
Guselkumab	1,22 (0,76; 1,98)	0,52	0,10 (-0,11; 0,44)
Secukinumab	1,28 (0,92; 1,80)	0,45	0,13 (-0,04; 0,36)
Risankizumab	1,31 (0,73; 2,38)	0,44	0,14 (-0,12; 0,62)
Adalimumab	1,53 (0,38; 6,12)	0,38	0,24 (-0,28; 2,30)
Ixekizumab	1,48 (0,77; 2,83)	0,34	0,22 (-0,10; 0,82)
Brodalumab	1,86 (1,01; 3,43) (*)	0,17	0,39 (0,00; 1,09)

*Angiver at estimatet er statistisk signifikant i forhold til ustekinumab (ustekinumab er valgt som reference, da der er data for ustekinumab for alle effektmål på langt sigt).

Resultatet viser, at risikoen for SAE i uge 24-56 er signifikant højere for brodalumab sammenlignet med ustekinumab (RR=1,86), men uden at den absolutte forskel overstiger MKRF på 5 %-point.

Bimekizumab har den højeste P-score (0,87) efterfulgt af ustekinumab (0,74), mens P-scoren er lavest for brodalumab (0,17).

For ingen af de sammenligningerne ses signifikante eller kliniske relevante forskelle i SAE mellem lægemidlerne for uge 24-56, jf. Bilag 4: Analyseresultater for de fulde netværksmetaanalyser (kritiske effektmål).

Vurdering af alvorlige uønskede hændelser

Der er generelt få rapporterede SAE i de inkluderede studier, og der kan ikke påvises kliniske relevante forskelle på lægemidlerne hverken for uge 10-16 eller for uge 26-56, jf. Tabel 4-8 og Tabel 4-10. Det er dog en usikkerhed, at der ikke er data for alle lægemidler for effektmålet, særligt for opgørelsen ved uge 24-56.

Ud fra lægemidlernes bivirkningsprofil vurderer fagudvalget, at dimethylfumarat og apremilast ikke er ligeværdige behandlingsalternativer til de øvrige lægemidler, da der ses flere gastrointestinale bivirkninger som diarre - samt for apremilast en øget risiko for depression [12,41].

Ved behandling med infliximab (i.v) er der risiko for akutte infusionsreaktioner, omfattende anafylaktisk chok samt forsinkede overfølsomhedsreaktioner og lidt øget forekomst af alvorlige infektioner i forhold til de øvrige lægemidler i gruppen [42,43].

Udover ovennævnte er der ingen væsentlige bivirkninger, som adskiller lægemidlerne, eller medfører særlige overvejelser ift. præparatvalg.

På baggrund heraf vurderer Medicinrådet, at lægemidlerne kan inddeles i to grupper for SAE, jf. Tabel 4-11, hvor dimethylfumarat, apremilast og infliximab kommer i gruppe 2 på grund af lægemidlernes bivirkningsprofil.

Tabel 4-11. Gruppering af lægemidler vurderet ved alvorlige uønskede hændelser

Gruppe	Lægemiddel*
1	Adalimumab
	Bimekizumab
	Brodalumab
	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Deucravacitinib
	Etanercept 50 mg pr. uge
	Etanercept 100 mg pr. uge
	Guselkumab
	Ixekizumab
	Risankizumab
	Secukinumab
	Ustekinumab
	Tildrakizumab
2	Apremilast
	Dimethylfumarat
	Infliximab

*Listet alfabetisk inden for hver gruppe

4.2.1.3 PASI75 (vigtig)

PASI75 er et vigtigt mål for lægemidlets effekt, da PASI er et mål for sværhedsgraden af psoriasis. Ved utilstrækkelig effekt, defineret som < 75 %-bedring vurderet ud fra PASI, vurderes det, om patienten bør overveje at skifte behandling. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der har opnået PASI75.

Resultater for PASI75 (uge 10-16)

Tabel 4-12 viser, hvor mange studier, der har opgjort PASI75 for hvert lægemiddel, spænd, gennemsnit og spredning i punktestimatet for andel patienter, der har opnået PASI75 i uge 10-16.

Tabel 4-12. Resultater for studier med PASI75 (uge 10-16)

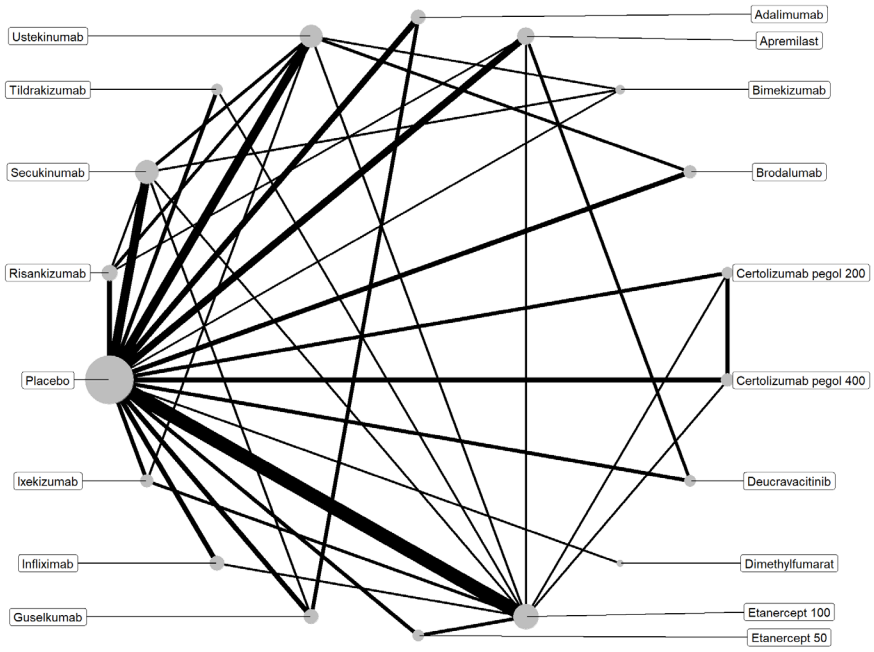
Lægemidler	Antal studier	PASI75, % Spænd	PASI75, % Gennemsnit (SD)
Adalimumab	5	69-80	73 (4)
Apremilast	6	19-41	33 (8)
Bimekizumab	2	92-93	93 (1)

Lægemidler	Antal studier	PASI75, % Spænd	PASI75, % Gennemsnit (SD)
Brodalumab	4	83-86	84 (2)
Certolizumab 200 mg	3	66-81	69 (10)
Certolizumab 400 mg	4	76-83	77 (8)
Deucravacitinib	3	53-67	59 (7)
Dimethylfumarat	1	36	-
Etanercept 50 mg pr. uge	3	30-34	33 (2)
Etanercept 100 mg pr. uge	15	22-59	47 (9)
Guselkumab	5	79-89	87 (5)
Infliximab	5	75-88	79 (6)
Ixekizumab	4	87-90	89 (1)
Risankizumab	5	73-89	85 (7)
Secukinumab	14	76-93	86 (6)
Tildrakizumab	3	61-66	64 (3)
Ustekinumab	10	66-83	72 (5)

Resultaterne viser - ligesom for PASI90 – et væsentligt spænd i andelen, som opnår PASI75 i uge 10-16, på tværs og inden for lægemidlerne. Den højeste gennemsnitlige andel observeres for bimekizumab.

Netværksmetaanalyse for PASI75 (uge 10-16)

Der indgår 65 studier (heraf 17 nye studier) og 17 interventioner i netværket, jf. Figur 4-5. Sammenhængene mellem interventionerne varierer fra at være undersøgt i kun et enkelt studie og i op til 13 studier. I 48 studier indgår en sammenligning med placebo.



Figur 4-5. Netværk over PASI75 (uge 10-16)

P-scoren samt den relative risiko og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-13.

Tabel 4-13. Relative og absolutte forskelle for PASI75 (uge 10-16)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolutte forskelle versus placebo
Infliximab	29,75 (18,85; 46,96) (*)	1,00	94,36 (94,36; 94,36)
Ixekizumab	15,64 (13,35; 18,33) (*)	0,91	82,66 (69,72; 94,36)
Risankizumab	14,85 (12,73; 17,31) (*)	0,86	78,17 (66,24; 92,08)
Brodalumab	14,29 (12,03; 16,98) (*)	0,82	75,03 (62,26; 90,19)
Bimekizumab	13,84 (11,56; 16,57) (*)	0,78	72,50 (59,63; 87,91)
Secukinumab	13,05 (11,47; 14,84) (*)	0,71	67,99 (59,08; 78,13)
Guselkumab	12,17 (10,23; 14,48) (*)	0,64	63,04 (52,07; 76,10)
Ustekinumab	11,54 (10,18; 13,07) (*)	0,57	59,48 (51,84; 68,13)
Tildrakizumab	10,69 (8,42; 13,57) (*)	0,51	54,70 (41,90; 70,96)
Certolizumab pegol 400 mg	10,21 (8,03; 12,99) (*)	0,48	52,01 (39,68; 67,70)
Adalimumab	9,64 (8,00; 11,63) (*)	0,42	48,79 (39,51; 59,98)
Certolizumab pegol 200 mg	9,46 (7,41; 12,09) (*)	0,40	47,78 (36,17; 62,60)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolutte forskelle versus placebo
Etanercept 100 mg pr. uge	8,32 (7,30; 9,48) (*)	0,31	41,33 (35,59; 47,88)
Deucravacitinib	6,11 (4,89; 7,65) (*)	0,21	28,86 (21,93; 37,53)
Etanercept 50 mg pr. uge	6,00 (4,68; 7,69) (*)	0,20	28,22 (20,78; 37,75)
Apremilast	4,32 (3,59; 5,21) (*)	0,12	18,76 (14,59; 23,79)
Dimethylfumarat	2,46 (1,53; 3,93) (*)	0,06	8,21 (3,01; 16,55)
Placebo	*Placebo*	*0,00*	*0,00 (0,00; 0,00)*

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

Resultaterne viser, at der er statistisk signifikante effektforskelle mellem alle lægemidlerne sammenlignet med placebo (RR fra 2,46 til 29,75).

Punktestimatet for den absolutte forskel i effekt overstiger for alle lægemidler MKRF på 15 %-point med undtagelse af dimethylfumarat. Den nedre grænse for konfidensintervallet overstiges også for alle lægemidler med undtagelse af dimethylfumarat og apremilast.

P-scoren er højest for infliximab efterfulgt af ixekizumab, risankizumab og brodalumab (mindst 0,80). Dog er konfidensintervallet også her bredere for infliximab end de øvrige lægemidler, hvilket giver øget usikkerhed om punktestimatet.

De laveste P-scores ses for apremilast (0,12) og dimethylfumarat (0,06).

De indbyrdes sammenligninger viser statistisk signifikante og kliniske relevante forskelle mellem flere lægemidler. Infliximab opnår en signifikant og klinisk relevant effekt sammenlignet med alle øvrige lægemidler med undtagelse af ixekizumab. For dimethylfumarat observeres en dårligere effekt end for samtlige øvrige lægemidler med undtagen apremilast.

Resultater for PASI75 (uge 24-52)

Tabel 4-12 viser, hvor mange studier, der har opgjort PASI75 for hvert lægemiddel, spænd, gennemsnit og spredning i punktestimatet for andel patienter, der har opnået PASI75 i uge 24-52.

Tabel 4-14. Resultater for studier med PASI75 (uge 24-52)

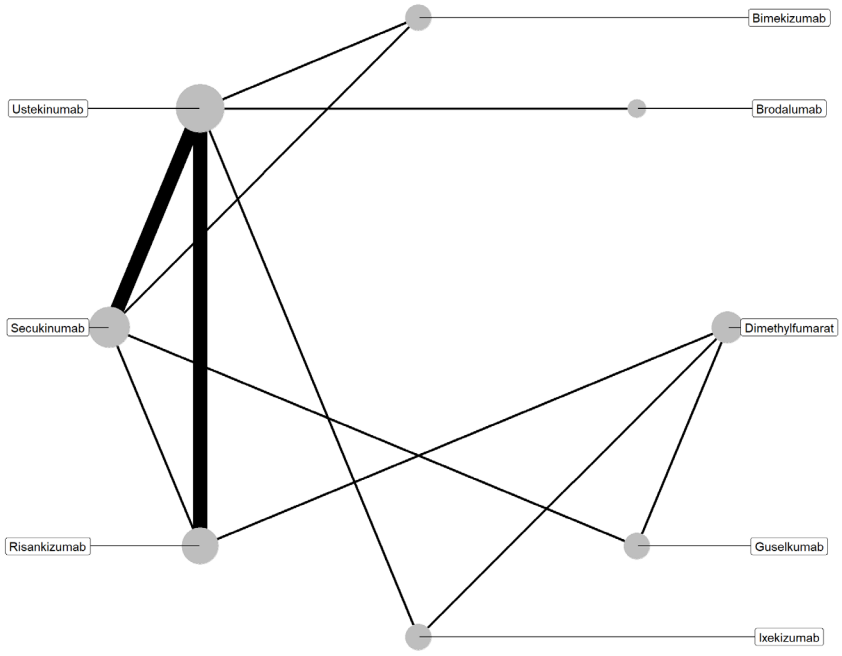
Lægemidler	Antal studier	PASI75, % Spænd	PASI75, % Gennemsnit (SD)
Bimekizumab	2	85-88	87 (2)
Brodalumab	1	80	-
Dimethylfumarat	5	22-38	29 (7)

Lægemidler	Antal studier	PASI75, % Spænd	PASI75, % Gennemsnit (SD)
Guselkumab	3	84-90	88 (3)
Ixekizumab	3	88-91	90 (2)
Risankizumab	4	90-98	93 (3)
Secukinumab	5	70-92	82 (9)
Ustekinumab	8	63-82	75 (6)

Der er ikke PASI75 data for uge 24-52 for adalimumab, certolizumab pegol 200 mg og 400 mg, deucravaticinib, etanercept 50 mg og 100 mg pr. uge, infliximab og tildrakizumab. Resultaterne viser, at de højeste gennemsnitlige PASI75 andele opnås for risankizumab (93 %) og ixekixumab (90 %).

Netværksmetaanalyse for PASI75 (uge 24-52)

Der indgår 13 studier (heraf syv nye studier) og otte interventioner i netværket, jf. Figur 4-6. Sammenhængene mellem interventionerne er undersøgt i enten et eller to studier.



Figur 4-6. Netværk over PASI75 (uge 24-52)

P-scoren samt den relative risiko og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler og ustekinumab er vist i Tabel 4-15.

Tabel 4-15. Relative og absolutte forskelle for PASI75 (uge 24-52)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolutte forskelle versus ustekinumab
Risankizumab	1,29 (1,18; 1,41) (*)	0,90	22,02 (13,74; 24,10)
Brodalumab	1,27 (1,09; 1,47) (*)	0,82	20,18 (6,82; 24,10)
Ixekizumab	1,18 (1,03; 1,35) (*)	0,62	13,70 (2,35; 24,10)
Bimekizumab	1,17 (1,07; 1,29) (*)	0,60	13,05 (5,09; 21,80)
Guselkumab	1,16 (1,03; 1,31) (*)	0,57	12,24 (2,09; 23,71)
Secukinumab	1,09 (1,03; 1,17) (*)	0,34	7,10 (1,91; 12,63)
Ustekinumab	*Ustekinumab*	*0,15*	*0,00 (0,00; 0,00)*
Dimethylfumarat	0,36 (0,27; 0,46) (*)	0,00	-48,81 (-55,07; -40,67)

*Angiver at estimatet er statistisk signifikant i forhold til ustekinumab (ustekinumab er valgt som reference, da der er data for ustekinumab for alle effektmål på langt sigt).

De højeste P-scores ses for risankizumab (0,90) og brodalumab (0,82). Den laveste P-score ses for dimethylfumarat (0,00).

Resultaterne viser, at der er statistisk signifikante effektforskelle for de inkluderede lægemidler sammenlignet med ustekinumab, men punktestimatet for MKRF på 15 %-point overstiges kun i sammenligningerne med risankizumab, brodalumab og dimethylfumarat, hvor sidstnævnte viser en dårligere effekt.

De øvrige indbyrdes sammenligninger viser, at risankizumab opnår en signifikant men ikke klinisk relevant effekt sammenlignet med secukinumab. Dimethylfumarat viser signifikant dårligere effekt end samtlige øvrige lægemidler. Forskellene er også klinisk relevante vurderet ud fra MKRF på 15 %-point.

Vurdering af PASI75

Resultaterne for PASI75 skal primært bruges til at understøtte vurderingen af PASI90 som et kritisk effektmål, og Medicinrådet vurderer, at interventionerne også her kan inddeles i tre grupper, jf. Tabel 4-16.

For lægemidlerne i gruppe 1 (bimekizumab, brodalumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab og secukinumab) er der data både for uge 10-16 og for uge 24-56, og der er ikke fundet klinisk relevante forskelle mellem disse i NMA. Lægemidlernes vurderes derfor at være de mest effektive til opnåelse af PASI75, hvilket er i overensstemmelse med resultaterne for PASI90.

For lægemidlerne i gruppe 2 mangler der data for uge 24-56 (gælder for adalimumab, certolizumab pegol 200 mg og 400 mg, deucravaticinib, etanercept 50 mg og 100 mg pr. uge, infliximab og tildrakizumab) eller der observeres dårligere resultater sammenlignet

med lægemidlerne i gruppe 1 (gælder for ustekinumab). Dette er tilsvarende PASI90 (undtagen etanercept 50 mg pr. uge som er i gruppe 3 for PASI90).

Apremilast og dimethylfumarat kommer i gruppe 3, da resultaterne for disse falder dårligere ud end for de øvrige lægemidler (for apremilast er der heller ikke data for uge 24-56).

Tabel 4-16. Gruppering af lægemidler vurderet ved PASI75

Gruppe	Lægemiddel*
1	Bimekizumab
	Brodalumab
	Guselkumab
	Ixekizumab
	Risankizumab
	Secukinumab
2	Adalimumab
	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Deucravacitinib
	Etanercept 50 mg pr. uge
	Etanercept 100 mg pr. uge
	Infliximab
	Tildrakizumab
	Ustekinumab
3	Apremilast
	Dimethylfumarat

*Listet alfabetisk inden for hver gruppe

4.2.1.4 Livskvalitet målt ved DLQI (vigtig)

Livskvalitet er et vigtigt effektmål, da psoriasis er en kronisk sygdom, som kan have stor indvirkning på patientens livskvalitet. Livskvalitet opgøres som andelen af patienter, der opnår en DLQI score på 0-1, hvilket svarer til, at patienten ikke oplever påvirkning af livskvaliteten, og som ændring fra baseline på DLQI-skalaen, hvor en negativ ændring på ≥ 4 point almindeligvis betragtes som klinisk relevant.

Resultater for DLQI 0-1 (uge 10-16)

Tabel 4-17 viser, hvor mange studier, der har opgjort DLQI 0-1 for hvert lægemiddel, spænd, gennemsnit og spredning i punktestimatet for andel patienter, der har opnået DLQI 0-1 i uge 10-16.

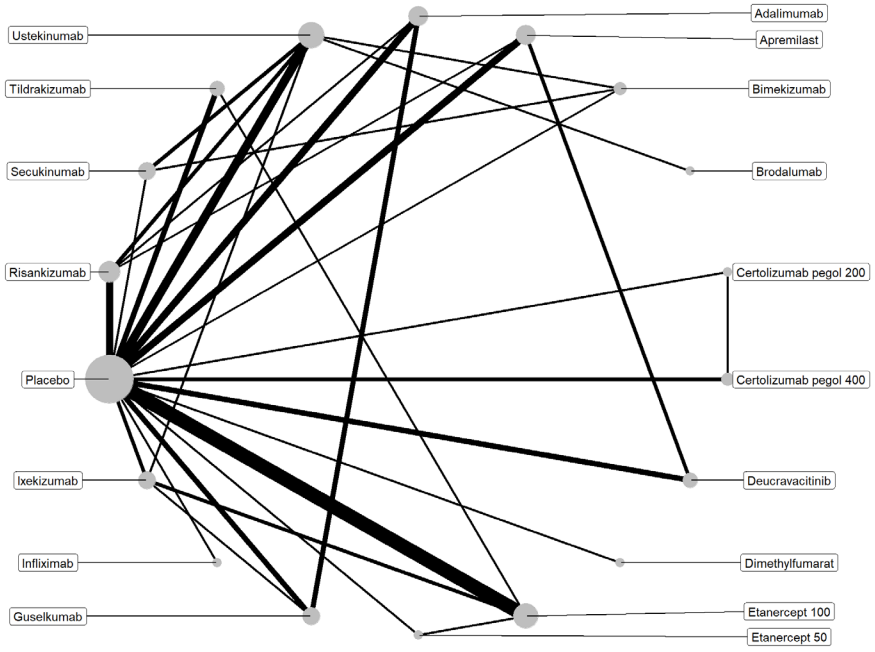
Tabel 4-17. Resultater for studier med DLQI 0-1 (uge 10-16)

Lægemidler	Antal studier	DLQI 0-1, % Spænd	DLQI 0-1, % Gennemsnit (SD)
Adalimumab	5	32-49	41 (7)
Apremilast	4	14-28	23 (6)
Bimekizumab	2	67-79	73 (8)
Brodalumab	1	60	-
Certolizumab 200 mg	1	47	-
Certolizumab 400 mg	2	45-69	57 (17)
Deucravacitinib	2	38-60	49 (16)
Dimethylfumarat	1	36	-
Etanercept 50 mg pr. uge	1	77	-
Etanercept 100 mg pr. uge	7	15-72	36 (19)
Guselkumab	3	3-63	39 (32)
Infliximab	1	39	-
Ixekizumab	4	3-65	48 (30)
Risankizumab	6	54-67	64 (5)
Secukinumab	5	68-74	72 (2)
Tildrakizumab	3	39-52	44 (7)
Ustekinumab	10	42-57	50 (6)

Resultaterne fra de enkelte studier viser, at de bedste resultater for DLQI 0-1 i uge 10-16 opnås for bimekizumab, risankizumab og secukinumab, men med væsentlig variation på tværs og inden for de enkelte lægemidler. Desuden er der for mange lægemidler kun et eller to studier, hvor der er data for DLQI 0-1.

Netværksmetaanalyse for DLQI 0-1 (uge 10-16)

Der indgår 39 studier (herunder 12 nye studier) og 17 interventioner i netværket, jf. Figur 4-7. Sammenhængene mellem interventionerne varierer fra at være undersøgt i kun et enkelt studie og op til otte studier. I 25 studier indgår en sammenligning med placebo.



Figur 4-7. Netværk over DLQI 0-1 (uge 10-16)

P-scoren samt den relative risiko og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-18.

Tabel 4-18. Relative og absolutte forskelle for DLQI 0-1 (uge 10-16)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolutte forskelle versus placebo
Infliximab	40,41 (9,68; 168,71) (*)	0,98	94,05 (51,65; 94,05)
Bimekizumab	12,03 (8,31; 17,41) (*)	0,87	65,64 (43,51; 94,05)
Risankizumab	11,46 (8,84; 14,86) (*)	0,84	62,24 (46,64; 82,47)
Guselkumab	10,98 (7,95; 15,17) (*)	0,81	59,41 (41,35; 84,36)
Secukinumab	10,46 (7,56; 14,47) (*)	0,77	56,33 (39,07; 80,20)
Brodalumab	9,74 (6,26; 15,16) (*)	0,71	52,05 (31,32; 84,31)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolutte forskelle versus placebo
Ixekizumab	8,89 (6,86; 11,50) (*)	0,65	46,94 (34,90; 62,52)
Adalimumab	8,08 (6,07; 10,75) (*)	0,57	42,13 (30,17; 58,05)
Ustekinumab	8,16 (6,38; 10,44) (*)	0,57	42,65 (32,05; 56,19)
Certolizumab pegol 200 mg	5,85 (2,70; 12,70) (*)	0,42	28,88 (10,10; 69,64)
Tildrakizumab	5,72 (3,95; 8,28) (*)	0,39	28,08 (17,55; 43,32)
Certolizumab pegol 400 mg	5,46 (2,76; 10,79) (*)	0,38	26,54 (10,49; 58,26)
Deucravacitinib	5,21 (3,76; 7,21) (*)	0,34	25,04 (16,43; 36,97)
Etanercept 100 mg pr. uge	4,52 (3,62; 5,65) (*)	0,27	20,98 (15,59; 27,71)
Etanercept 50 mg pr. uge	4,06 (2,83; 5,81) (*)	0,23	18,19 (10,90; 28,64)
Apremilast	2,73 (2,07; 3,58) (*)	0,11	10,28 (6,40; 15,37)
Dimethylfumarat	2,36 (1,35; 4,11) (*)	0,09	8,07 (2,09; 18,50)
Placebo	*Placebo*	*0,00*	*0,00 (0,00; 0,00)*

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

Resultatet viser, at alle lægemidler opnår en signifikant effekt på opnåelse af DLQI 0-1 sammenlignet med placebo i uge 10-21, som med undtagelse af apremilast og dimethylfumarater større end MKRF på 15 %-point

De højeste P-scores opnås for infliximab (0,98), bimekizumab (0,87) og risankizumab (0,84). Som ved resultaterne for PASI-scoren er konfidensintervallet for infliximab bredere end for de øvrige lægemidler.

De laveste P-scores ses for apremilast (0,11) og dimethylfumarat (0,09).

De indbyrdes sammenligninger viser signifikante og kliniske relevante forskelle mellem flere lægemidler. For infliximab ses en statistisk signifikant og klinisk relevant forskel i forhold til alle øvrige lægemidler med undtagelse af bimekizumab, risankizumab, brodalumab, secukiumab og guselkumab. Alle lægemidler opnår en signifikant og klinisk

relevant forskel sammenlignet med dimethylfumarat med undtagelse af apremilast, certolizumab pegol 200 mg og 400 mg, etanercept 50 mg og 100 mg pr. uge.

Resultater for DLQI 0-1 (uge 24-52)

Tabel 4-19 viser, hvor mange studier, der har opgjort DLQI 0-1 for hvert lægemiddel, spænd, gennemsnit og spredning i punktestimatet for andel patienter, der har opnået DLQI 0-1 i uge 24-52.

Tabel 4-19. Resultater for studier med DLQI 0-1 (uge 24-52)

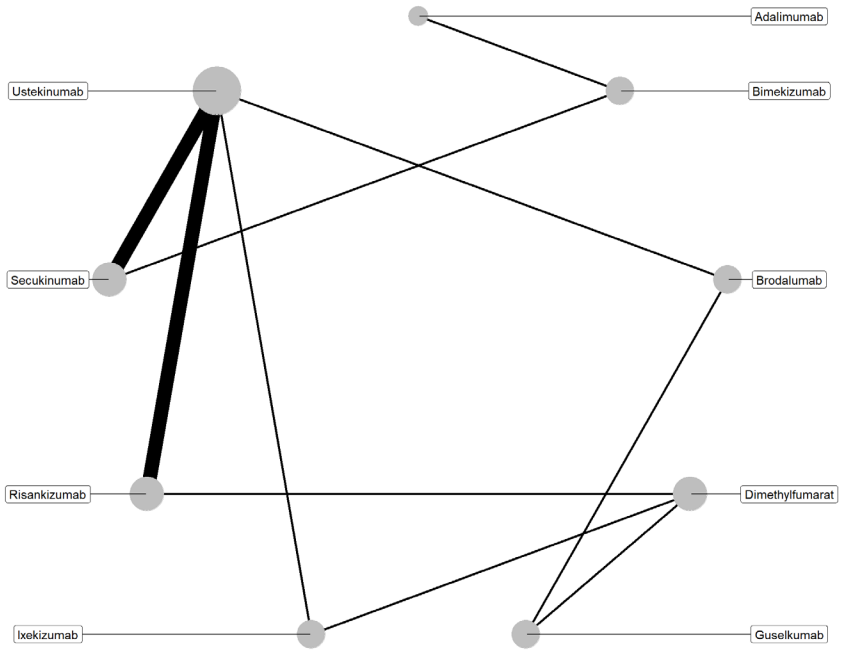
Lægemidler	Antal studier	DLQI 0-1, % Spænd	DLQI 0-1, % Gennemsnit (SD)
Adalimumab	1	48	-
Bimekizumab	2	67-87	77 (14)
Brodalumab	2	55-79	67 (17)
Dimethylfumarat	4	11-17	15 (3)
Guselkumab	3	62-66	64 (2)
Ixekizumab	2	63-66	65 (2)
Risankizumab	3	66-75	71 (5)
Secukinumab	3	70-82	75 (6)
Ustekinumab	6	44-61	51 (8)

Der er begrænset data for DLQI 0-1 med opfølgning i uge 24-56, og ikke resultater for certolizumab pegol 200 mg og 400 mg, deucravaticinib, etanercept 50 mg og 100 mg pr. uge, infliximab og tildrakizumab.

Umiddelbart skiller dimethylfumarat sig ud med en markant lavere gennemsnitlig andel (15 %), der opnår DLQI 0-1 i uge 24-52, end de øvrige lægemidler.

Netværksmetaanalyse for DLQI 0-1 (uge 24-52)

Der indgår 12 studier (heraf fem nye studier) og ni interventioner i netværket, jf. Figur 4-8. Sammenhængene mellem lægemidlerne er undersøgt i enten et eller to studier.



Figur 4-8. Netværk over DLQI 0-1 (uge 24-52)

P-scoren samt den relative risiko og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med ustekinumab er vist i Tabel 4-20:

Tabel 4-20. Relative og absolutte forskelle for DLQI 0-1 (uge 24-52)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolut forskel versus ustekinumab
Risankizumab	1,60 (1,37; 1,88) (*)	0,99	30,20 (18,58; 43,79)
Brodalumab	1,37 (1,20; 1,57) (*)	0,84	18,69 (9,92; 28,74)
Bimekizumab	1,23 (1,12; 1,36) (*)	0,65	11,65 (6,04; 17,83)
Ixekizumab	1,25 (1,04; 1,50) (*)	0,65	12,38 (1,98; 24,87)
Guselkumab	1,15 (0,89; 1,48)	0,49	7,31 (-5,63; 24,03)
Secukinumab	1,16 (1,09; 1,25) (*)	0,48	8,23 (4,40; 12,33)
Ustekinumab	*Ustekinumab*	*0,26*	*0,00 (0,00; 0,00)*
Adalimumab	0,88 (0,72; 1,08)	0,15	-6,07 (-14,16; 3,84)
Dimethylfumarat	0,29 (0,19; 0,44) (*)	0,00	-35,43 (-40,32; -28,07)

*Angiver at estimatet er statistisk signifikant i forhold til ustekinumab (ustekinumab er valgt som reference, da der er data for ustekinumab for alle effektmål på langt sigt).

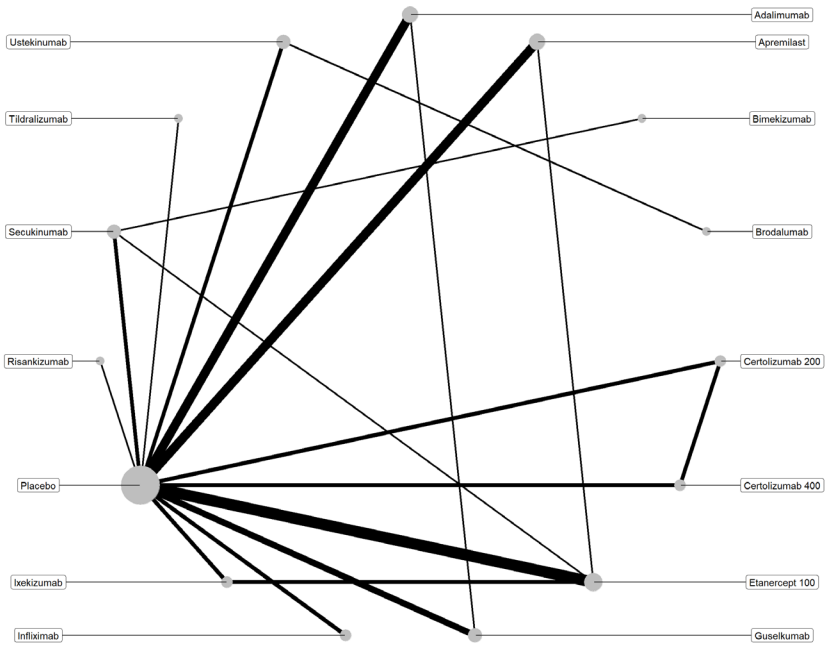
Resultatet viser, at risankizumab, brodalumab, bimekizumab, ixekizumab og secukiumab opnår signifikant bedre effekt for DLQI 0-1 (uge 24-52) sammenlignet med ustekinumab, mens resultatet for dimetylfumarat er dårligere sammenlignet med ustekinumab. Punktestimatet for MKRF på 15 %-point overstiges kun for risankizumab, brodalumab og dimethylfumarat sammenlignet med ustekinumab.

De højeste P-scores ses for risankizumab (0,99) og brodalumab (0,84) og de laveste P-scores ses for adalimumab (0,15) og dimethylfumarat (0,00).

De øvrige indbyrdes sammenligninger viser signifikante og klinisk relevante resultater for risankizumab i forhold til de øvrige lægemidler med undtagelse af brodalumab. Det samme gælder for brodalumab sammenlignet adalimumab, dimethylfumarat og ustekinumab. Dimethylfumarat opnår dårligere resultater sammenlignet med alle øvrige lægemidler.

Netværksmetaanalyse for DLQI-score (uge 10-16)

Der indgår 25 studier (heraf tre nye studier) og 14 interventioner i netværket, jf. Figur 4-9. Sammenhængene mellem interventionerne varierer fra at være undersøgt i kun et enkelt studie og i op til fem studier. I 17 studier indgår sammenligning med placebo.



Figur 4-9. Netværk over DLQI-score (uge 10-16)

P-scoren samt 'mean difference' mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-21.

Tabel 4-21. Relative og absolutte forskelle for DLQI score (uge 10-16)

Intervention	P-score	MD (95 % CI) versus placebo
Guselkumab	0,76	-9,00 (-12,29; -5,71) (*)
Tildrakizumab	0,76	-9,50 (-15,57; -3,43) (*)
Risankizumab	0,75	-9,70 (-17,05; -2,35) (*)
Secukinumab	0,74	-8,82 (-12,58; -5,06) (*)
Infliximab	0,74	-8,86 (-12,94; -4,77) (*)
Bimekizumab	0,66	-8,32 (-15,08; -1,56) (*)
Certolizumab pegol 200 mg	0,55	-6,91 (-11,20; -2,61) (*)
Certolizumab pegol 400 mg	0,52	-6,71 (-10,97; -2,44) (*)
Ixekizumab	0,47	-6,17 (-9,81; -2,52) (*)
Adalimumab	0,46	-6,13 (-9,12; -3,15) (*)
Brodalumab	0,34	-4,58 (-11,46; 2,30)
Etanercept 100 mg pr. uge	0,27	-4,45 (-6,92; -1,97) (*)
Ustekinumab	0,23	-3,78 (-7,74; 0,18)
Apremilast	0,23	-3,97 (-6,77; -1,18) (*)
Placebo	*0,01*	*Placebo*

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

Der er ikke data for DLQI-score uge 10-16 for deucravaticinib, dimethylfumarat og etanercept 50 mg pr. uge.

Resultatet viser, at med undtagelse af brodalumab, ustekinumab og apremilast opnås en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i DLQI-scoren på mindst 4 point vurderet ud fra punktestimatet sammenlignet med placebo.

De højeste P-scores ses for guselkumab og tildrakizumab (0,76), risankizumab (0,75) samt secukinumab og infliximab (0,74).

De indbyrdes sammenligninger af lægemidlerne viser få statistisk signifikante og klinisk relevante resultater. Guselkumab opnår bedre effekt end apremilast, etanercept 100 mg pr. uge og ustekinumab, mens secukinumab opnår bedre resultater end etanercept 100 mg pr. uge.

Da der kun er fundet ganske få data for DLQI-score efter uge 16, er der ikke foretaget en analyse af DLQI-score med længere opfølgningstid.

Vurdering af DLQI

På baggrund af resultaterne for livskvalitet vurderer Medicinrådet, at interventionerne kan inddeles i tre grupper, jf. Tabel 4-22.

For alle lægemidler i gruppe 1 opnås en signifikant og klinisk relevant forskel på opnåelse af DLQI 0-1 sammenlignet med placebo/øvrige lægemidler (uge 10-16 og/eller uge 24-52) og DLQI-scoren (uge 10-16). Disse lægemidler vurderes at være de bedste og ligeværdige alternativer til at opnå forbedring af patienternes livskvalitet.

Adalimumab, brodalumab, certolizumab pegol 200 mg og 400 mg, deucravacitinib, etanercept 100 mg pr. uge, tildrakizumab og ustekinumab kommer i gruppe 2, da de opnår dårligere resultater for livskvalitet end lægemidlerne i gruppe 1 og/eller der mangelfulde data for DLQI.

For apremilast og dimethylfumarat opnås ikke en klinisk relevant forskel ift. placebo, og generelt ses dårligere resultater for livskvalitet end de øvrige lægemidler, og de kommer derfor i gruppe 3.

Tabel 4-22. Gruppering af lægemidler vurderet ud fra DLQI 0-1 og score

Gruppe	Lægemiddel*
1	Bimekizumab
	Guselkumab
	Ixekizumab
	Risankizumab
	Secukinumab
2	Adalimumab
	Brodalumab
	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Deucravacitinib
	Etanercept 50 mg pr. uge
	Etanercept 100 mg pr. uge
	Infliximab
	Tildrakizumab
	Ustekinumab
3	Apremilast
	Dimethylfumarat

*Listet alfabetisk inden for hver gruppe

4.2.1.5 Behandlingsophør pga. manglende effekt (vigtig)

Behandlingsophør pga. manglende effekt er et vigtigt effektmål, da det er vigtigt for patienterne, at de ikke modtager unødig behandling med et ineffektivt lægemiddel. Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, som stopper med behandling pga. manglende effekt.

Resultater for behandlingsophør pga. manglende effekt (uge 10-16)

Tabel 4-23 viser, hvor mange studier der har opgjort behandlingsophør pga. manglende effekt for hvert lægemiddel i uge 10-16, samt spænd, gennemsnit og spredning for punktestimatet.

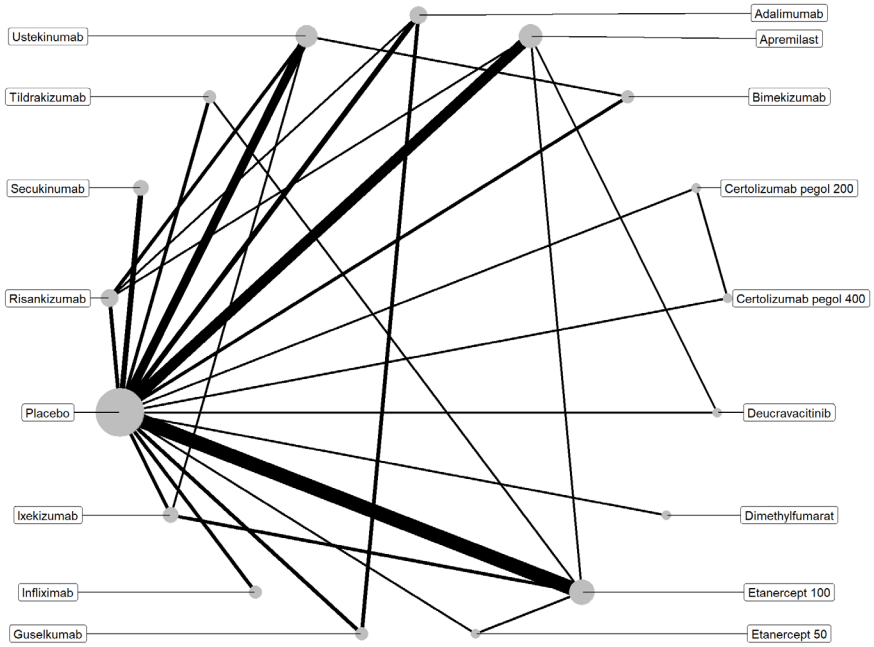
Tabel 4-23. Resultater for studier med behandlingsophør pga. manglende effekt (uge 10-16)

Lægemidler	Antal studier	Behandlingsophør manglende effekt, % Spænd	Behandlingsophør manglende effekt, % Gennemsnit (SD)
Adalimumab	4	0-1	0,5 (0,6)
Apremilast	7	0-6	1,9 (2,1)
Bimekizumab	3	0	0
Certolizumab pegol 200 mg	2	0	0
Certolizumab pegol 400 mg	2	0	0
Deucravacitinib	1	3	0,6 (0,8)
Dimethylfumarat	1	4	-
Etanercept 50 mg	1	1	-
Etanercept 100 mg	7	0-2	0,5 (0,7)
Guselkumab	1	0	0
Infliximab	2	0-5	2,5 (3,5)
Ixekizumab	3	0	0
Risankizumab	4	0	0
Secukinumab	5	0	0
Tildrakizumab	2	0	0
Ustekinumab	5	0-1	0,5 (0,7)

Der er ikke data for brodalumab for dette effektmål i uge 10-16. Resultaterne viser, at andelen generelt ligger på et lavt niveau, og i mange studier er der ikke observeret behandlingsophør pga. manglende effekt.

Netværksmetaanalyse for behandlingsophør pga. manglende effekt (uge 10-16)

Der indgår 33 studier (heraf seks nye studier) og 16 interventioner i netværket, jf. Figur 4-10. Sammenhængene mellem interventionerne er undersøgt i et op til seks studier. I 23 studier indgår en sammenligning med placebo.



Figur 4-10. Netværk for behandlingsophør pga. manglende effekt (uge 10-16)

P-scoren samt den relative risiko og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-24.

Tabel 4-24. Relative og absolutte forskelle for behandlingsophør pga. manglende effekt (uge 10-16)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolut forskel versus placebo
Guselkumab	0,06 (0,01; 0,46) (*)	0,83	-2,24 (-2,36; -1,28)
Infliximab	0,09 (0,04; 0,21) (*)	0,80	-2,16 (-2,28; -1,87)
Risankizumab	0,09 (0,02; 0,38) (*)	0,77	-2,16 (-2,32; -1,46)
Bimekizumab	0,15 (0,03; 0,69) (*)	0,62	-2,01 (-2,29; -0,74)
Ustekinumab	0,19 (0,06; 0,62) (*)	0,56	-1,93 (-2,24; -0,91)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolut forskel versus placebo
Adalimumab	0,19 (0,08; 0,47) (*)	0,55	-1,92 (-2,19; -1,27)
Tildrakizumab	0,19 (0,03; 1,21)	0,55	-1,93 (-2,30; 0,50)
Certolizumab pegol 200 mg	0,18 (0,01; 4,35)	0,54	-1,94 (-2,35; 7,96)
Ixekizumab	0,20 (0,04; 1,08)	0,53	-1,89 (-2,28; 0,20)
Certolizumab pegol 400 mg	0,19 (0,01; 4,69)	0,53	-1,91 (-2,35; 8,76)
Secukinumab	0,21 (0,05; 0,92) (*)	0,51	-1,86 (-2,25; -0,19)
Etanercept 50 mg pr. uge	0,25 (0,03; 2,12)	0,47	-1,78 (-2,30; 2,65)
Etanercept 100 mg pr. uge	0,26 (0,12; 0,54) (*)	0,45	-1,76 (-2,08; -1,10)
Dimethylfumarat	0,29 (0,15; 0,58) (*)	0,40	-1,67 (-2,02; -0,98)
Deucravacitinib	0,52 (0,27; 1,00) (*)	0,22	-1,15 (-1,74; -0,01)
Apremilast	0,69 (0,39; 1,20)	0,13	-0,74 (-1,44; 0,46)
Placebo	*Placebo*	*0,04*	*0,00 (0,00; 0,00)*

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

Resultatet viser signifikante resultater for alle lægemidler sammenlignet med placebo med undtagelse af tildrakizumab, ixekizumab, certolizumab pegol 200 mg og 400 mg, etanercept 50 mg pr. uge og apremilast. For ingen af sammenligningerne med placebo overstiger punktestimatet for den absolutte forskel MKRF på 5 %-point.

Den højeste P-score ses for guselkumab (0,83) og den laveste for apremilast (0,13).

De indbyrdes sammenligninger viser flere signifikante resultater, men ingen af sammenligningerne overstiger MKRF.

Resultater for behandlingsophør pga. manglende effekt (uge 24-52)

Tabel 4-25 viser, hvor mange studier, der har opgjort behandlingsophør pga. manglende effekt for hvert lægemiddel i uge 24-52, samt spænd, gennemsnit og spredning for punktestimatet.

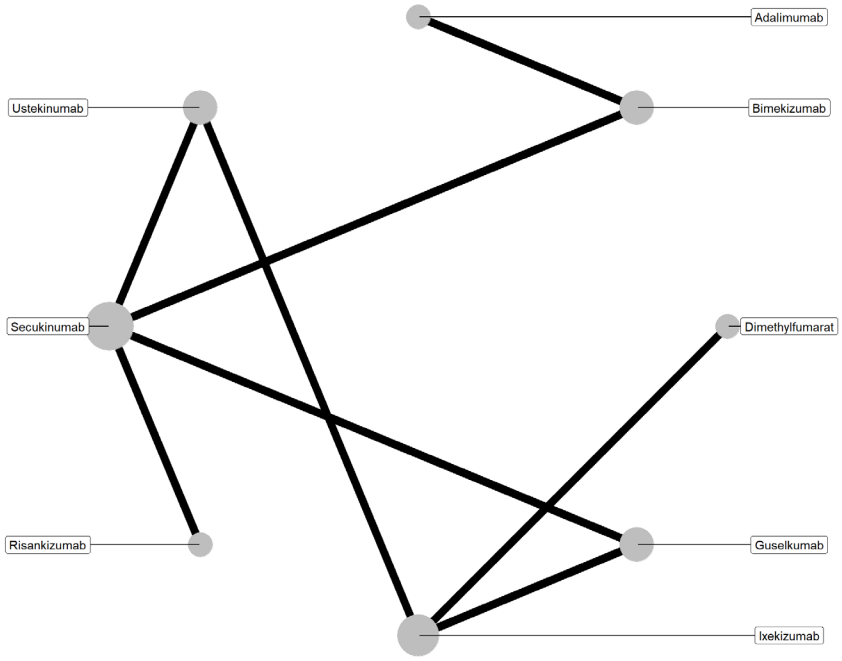
Tabel 4-25. Resultater for studier med behandlingsophør pga. manglende effekt (uge 24-52)

Lægemidler	Antal studier	Behandlingsophør manglende effekt, % Spænd	Behandlingsophør manglende effekt, % Gennemsnit (SD)
Adalimumab	1	1	-
Bimekizumab	2	0-1	0,5 (0,7)
Dimethylfumarat	2	4	-
Guselkumab	2	0-1	0,5 (0,7)
Ixekizumab	4	0-1	0,3 (0,5)
Risankizumab	3	0-1	0,3 (0,6)
Secukinumab	4	0-5	1,8 (2,2)
Ustekinumab	5	0-2	0,4 (0,9)

Der er begrænset data for behandlingsophør pga. manglende effekt med opfølgning i uge 24-52. Resultaterne ligger generelt på samme niveau som i uge 10-16 (op til 2 % behandlingsophør).

Netværksmetaanalyse for behandlingsophør pga. manglende effekt (uge 24-52)

Der indgår otte studier (heraf fire nye studier) og otte interventioner i netværket, jf. Figur 4-11 Sammenhængene mellem lægemidlerne er kun undersøgt i enkelte studier.



Figur 4-11. Netværk for behandlingsophør pga. manglende effekt (uge 24-52)

P-scoren samt den relative risiko og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med ustekinumab er vist i Tabel 4-26:

Tabel 4-26. Relative og absolutte forskelle for behandlingsophør pga. manglende effekt (uge 24-52)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolut forskel versus ustekinumab
Risankizumab	0,09 (0,00; 2,01)	0,81	-1,23 (-1,35; 1,37)
Bimekizumab	0,18 (0,01; 4,16)	0,68	-1,11 (-1,34; 4,28)
Ixekizumab	0,21 (0,03; 1,42)	0,66	-1,07 (-1,31; 0,57)
Guselkumab	0,25 (0,03; 2,28)	0,60	-1,01 (-1,32; 1,74)
Adalimumab	0,36 (0,01; 23,65)	0,49	-0,87 (-1,35; 30,66)
Dimethylfumarat	1,09 (0,03; 38,56)	0,27	0,12 (-1,31; 50,84)
Secukinumab	0,75 (0,08; 7,26)	0,26	-0,34 (-1,25; 8,48)
Ustekinumab	*Ustekinumab*	*0,23*	*0,00 (0,00; 0,00)*

*Angiver at estimatet er statistisk signifikant i forhold til ustekinumab.

Resultatet viser ingen signifikante resultater i sammenligningerne med ustekinumab. Den højeste P-score ses for risankizumab (0,81) og den laveste for ustekinumab (0,23).

De indbyrdes sammenligninger viser, at risankizumab er signifikant i forhold til ustekinumab, men uden at opnå MKRF på 5 %-point.

Vurdering af behandlingsophør pga. manglende effekt
På baggrund af resultaterne for behandlingsophør pga. manglende effekt vurderer Medicinrådet, at der ikke kan påvises nogle kliniske relevante forskelle på interventionerne hverken efter uge 10-16 eller uge 24-52. Alle lægemidler vurderes derfor at være ligeværdige behandlinger, og der foretages ikke en gruppering af lægemidlerne.

Det er dog en usikkerhed, at der ikke er data for alle lægemidler for effektmålet særligt for uge 24-52.

Selvom det ikke er muligt at se forskelle i behandlingsophør pga. manglende effekt i de inkluderede studier op til uge 52, viser data fra databaser og nationale registre over biologisk behandling af patienter med psoriasis, at langtidsoverlevelse af biologisk behandling er bedre ved brug af de nyere lægemidler som IL-12/23 (ustekinumab), IL-17 (bimekizumab, secukinumab og ixekizumab) og IL-23 (guselkumab, risankizumab og tildrakizumab) hæmmerne [44–46].

4.2.1.6 Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (vigtig)

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser er et vigtigt effektmål, da det er vigtigt for patienterne, at behandlingen tolereres og ikke skal afbrydes pga. uønskede hændelser. Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, som stopper med behandling pga. uønskede hændelser.

Resultater for behandlingsophør pga. uønskede hændelser (uge 10-16)

Tabel 4-27 viser, hvor mange studier der har opgjort behandlingsophør pga. uønskede hændelser for hvert lægemiddel i uge 10-16, samt spænd, gennemsnit og spredning for punktestimatet.

Tabel 4-27. Resultater for studier med behandlingsophør pga. uønskede hændelser (uge 10-16)

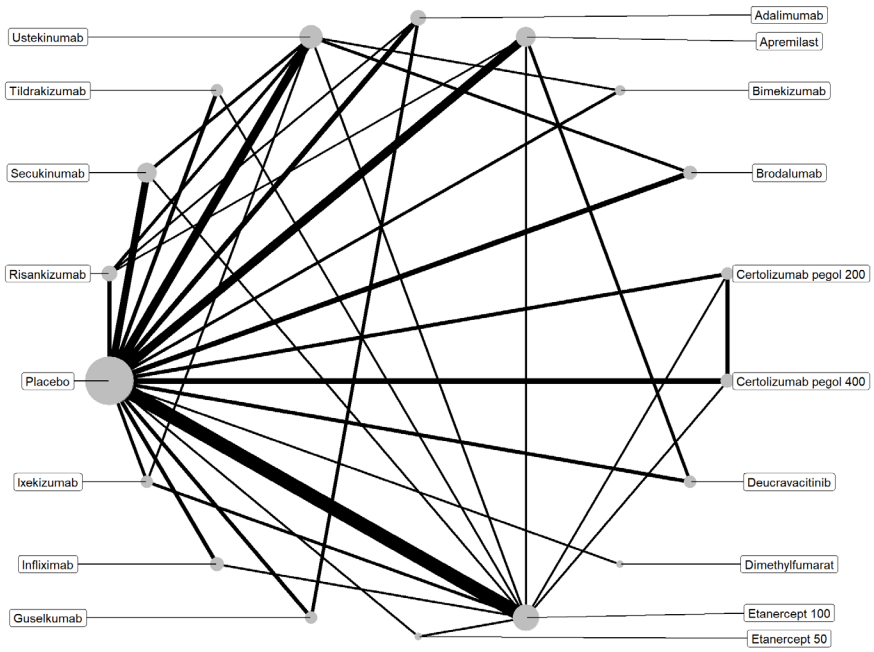
Lægemidler	Antal studier	Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, % Spænd	Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, % Gennemsnit (SD)
Adalimumab	4	1-2	1,8 (0,5)
Apremilast	8	1-11	5,6 (2,8)
Bimekizumab	2	1-2	1,5 (0,7)

Lægemidler	Antal studier	Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, % Spænd	Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, % Gennemsnit (SD)
Brodalumab	4	1-5	2,0 (2,0)
Certolizumab pegol 200 mg	3	0-3	1,3 (1,5)
Certolizumab pegol 400 mg	4	1-4	1,8 (1,5)
Deucravacitinib	3	2-7	4,0 (2,6)
Dimethylfumarat	1	23	-
Etanercept 50 mg	1	2	-
Etanercept 100 mg	14	1-3	2,1 (0,9)
Guselkumab	3	1-2	1,3 (0,6)
Infliximab	4	3-4	3,8 (0,5)
Ixekizumab	3	1-2	1,3 (0,6)
Risankizumab	4	0-1	0,5 (0,6)
Secukinumab	9	0-5	1,3 (1,5)
Tildrakizumab	3	0-1	0,7 (0,6)
Ustekinumab	14	0-3	1,1 (0,9)

Andelen af behandlingsophør pga. uønskede hændelser generelt ligger på et lavt niveau med undtagelse af et studie af dimethylfumarat (23 %). Resultaterne understøtter, at der i studierne også er observeret få alvorlige uønskede hændelser, jf. afsnit 4.2.1.2.

Netværksmetaanalyse for behandlingsophør pga. uønskede hændelser (uge 10-16)

Der indgår 56 studier (heraf 10 nye studier) og 17 interventioner i netværket, jf. Figur 4-12. Sammenhængene mellem interventionerne er undersøgt i et studie op til 12 studier. I 41 studier indgår en sammenligning med placebo.



Figur 4-12. Netværk for behandlingsophør pga. uønskede hændelser (uge 10-16)

P-scoren samt den relative risiko og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo er vist i Tabel 4-28.

Tabel 4-28. Relative og absolutte forskelle for behandlingsophør pga. uønskede hændelser (uge 10-16)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolutte forskel versus placebo
Risankizumab	0,24 (0,11; 0,53) (*)	0,97	-1,43 (-1,68; -0,88)
Bimekizumab	0,43 (0,16; 1,13)	0,83	-1,08 (-1,58; 0,24)
Tildrakizumab	0,51 (0,17; 1,60)	0,75	-0,92 (-1,58; 1,13)
Ustekinumab	0,60 (0,39; 0,94) (*)	0,74	-0,75 (-1,15; -0,12)
Certolizumab pegol 400 mg	0,64 (0,22; 1,89)	0,66	-0,68 (-1,47; 1,68)
Deucravacitinib	0,71 (0,41; 1,24)	0,64	-0,54 (-1,11; 0,45)
Adalimumab	0,73 (0,39; 1,35)	0,63	-0,52 (-1,15; 0,66)
Certolizumab pegol 200 mg	0,79 (0,22; 2,88)	0,56	-0,40 (-1,48; 3,54)
Guselkumab	0,84 (0,35; 2,02)	0,54	-0,30 (-1,23; 1,92)
Brodalumab	0,89 (0,42; 1,85)	0,51	-0,21 (-1,09; 1,61)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolutte forskel versus placebo
Secukinumab	0,89 (0,47; 1,68)	0,51	-0,20 (-0,99; 1,29)
Placebo	*Placebo*	*0,44*	*0,00 (0,00; 0,00)*
Etanercept 100 mg pr. uge	1,15 (0,76; 1,73)	0,35	0,28 (-0,45; 1,38)
Etanercept 50 mg pr. uge	1,59 (0,35; 7,12)	0,29	1,11 (-1,22; 11,55)
Apremilast	1,49 (1,03; 2,15) (*)	0,22	0,92 (0,06; 2,17)
Ixekizumab	1,71 (0,74; 3,93)	0,20	1,34 (-0,48; 5,52)
Infliximab	1,85 (0,90; 3,80)	0,17	1,61 (-0,18; 5,29)
Dimethylfumarat	5,24 (2,33; 11,79) (*)	0,01	8,00 (2,50; 20,36)

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

Resultatet viser signifikant bedre resultater for ustekinumab og risankizumab sammenlignet med placebo men uden at opnå MKRF på 5 %-point. For apremilast og dimethylfumarat ses et signifikant dårligere resultat for behandlingsophør pga. uønskede hændelser sammenlignet med placebo, som er klinisk relevant vurderet ud fra punktestimatet.

P-scoren er højest for risankizumab (0,97) og lavest for dimethylfumarat (0,01). Konfidensintervallet er også betydelig bredere for dimethylfumarat end de øvrige lægemidler, hvilket giver usikkerhed om estimatet.

De indbyrdes sammenligninger viser, at dimethylfumarat er signifikant dårligere end de øvrige lægemidler undtagen etanercept 50 mg pr. uge og infliximab.

Resultater for behandlingsophør pga. uønskede hændelser (uge 24-56)

Tabel 4-29 viser, hvor mange studier der har opgjort behandlingsophør pga. uønskede hændelser for hvert lægemiddel i uge 24-56, samt spænd, gennemsnit og spredning for punktestimatet.

Tabel 4-29. Resultater for studier med behandlingsophør pga. uønskede hændelser (uge 24-56)

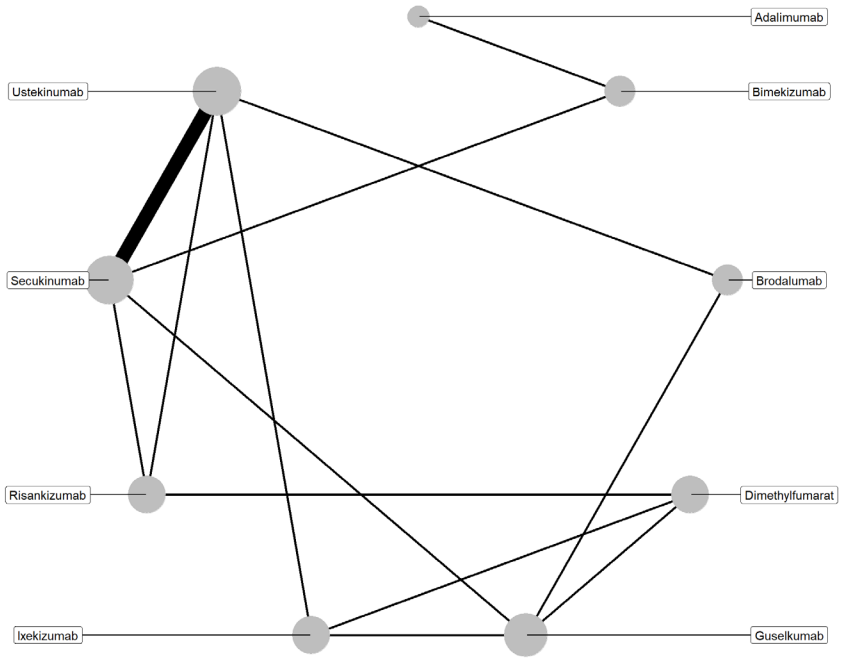
Lægemidler	Antal studier	Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, % Spænd	Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, % Gennemsnit (SD)
Adalimumab	1	3	-
Bimekizumab	2	3	3
Brodalumab	2	3-5	4 (1,4)

Lægemidler	Antal studier	Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, % Spænd	Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, % Gennemsnit (SD)
Dimethylfumarat	5	2-38	21 (14,7)
Guselkumab	5	0-4	2 (1,7)
Ixekizumab	4	0-4	2 (1,7)
Risankizumab	4	0-1	1 (0,6)
Secukinumab	4	2-5	3 (1,3)
Ustekinumab	7	0-2	2 (1,0)

Der er få resultater for andelen af behandlingsophør pga. uønskede hændelser i uge 24-56. Også her skiller dimethylfumarat ud med en højere gennemsnitlig andel end de øvrige lægemidler (21 %).

Netværksmetaanalyse for behandlingsophør pga. uønskede hændelser (uge 24-56)

Der indgår 14 studier (heraf otte nye studier) og ni interventioner i netværket, jf. Figur 4-13. Sammenhængene mellem lægemidlerne er undersøgt i enten et eller to studier.



Figur 4-13. Netværk for behandlingsophør pga. uønskede hændelser (uge 24-56)

P-scoren samt den relative risiko og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med ustekinumab er vist i Tabel 4-30:

Tabel 4-30. Relative og absolutte forskelle for behandlingsophør pga. uønskede hændelser (uge 24-56)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolut forskel versus ustekinumab
Risankizumab	0,60 (0,07; 5,37)	0,82	-0,89 (-2,09; 9,76)
Ustekinumab	*Ustekinumab*	*0,73*	*0,00 (0,00; 0,00)*
Guselkumab	1,66 (0,20; 13,49)	0,58	1,47 (-1,78; 27,94)
Brodalumab	1,78 (0,18; 17,10)	0,55	1,74 (-1,82; 36,01)
Ixekizumab	1,83 (0,20; 16,85)	0,55	1,85 (-1,79; 35,45)
Adalimumab	3,74 (0,05; 267,65)	0,41	6,14 (-2,12; 97,76)
Secukinumab	3,26 (0,65; 16,26)	0,37	5,05 (-0,78; 34,13)

Intervention	RR (95 % CI)	P-score	Absolut forskel versus ustekinumab
Bimekizumab	4,20 (0,18; 100,17)	0,36	7,15 (-1,84; 97,76)
Dimethylfumarat	10,41 (0,74; 146,96)	0,15	21,05 (-0,59; 97,76)

*Angiver at estimatet er statistisk signifikant i forhold til ustekinumab (ustekinumab er valgt som reference, da der er data for ustekinumab for alle effektmål på langt sigt).

Resultatet viser ingen signifikante resultater sammenlignet med ustekinumab. P-scoren er højest for risankizumab (0,82) og lavest for dimethylfumarat (0,15). For alle sammenligninger er der store usikkerheder på punktestimatet, særligt for adalimumab og dimethylfumarat er konfidensintervallerne meget brede.

De øvrige indbyrdes sammenligninger viser, at risankizumab er signifikant bedre end dimethylfumarat og forskellen i effekten overstiger MKRF på 5 %-point. Derudover ses ingen signifikante sammenhænge mellem lægemidlerne.

Vurdering af behandlingsophør pga. uønskede hændelser (vigtig)
På baggrund af resultaterne for behandlingsophør pga. uønskede hændelser vurderer Medicinrådet, at lægemidlerne kan inddeles i to grupper, jf. Tabel 4-36.

For lægemidler i gruppe 1 kan der ikke observeres klinisk relevante forskelle, og de absolutte forskelle mellem lægemidlerne er meget små.

Dimethylfumarat indgår som det eneste lægemiddel i gruppe 2, da dette fremstår som det dårligste alternativ på begge tidspunkter.

Tabel 4-31. Gruppering af lægemidler vurderet for behandlingsophør pga. uønskede hændelser

Gruppe	Lægemiddel*
1	Adalimumab
	Apremilast
	Bimekizumab
	Brodalumab
	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Deucravacitinib
	Etanercept 50 mg pr. uge
	Etanercept 100 mg pr. uge
	Guselkumab
	Infliximab
	Ixekizumab
	Risankizumab
	Secukinumab

Gruppe	Lægemiddel*
	Tildrakizumab
	Ustekinumab
2	Dimethylfumarat

*Listet alfabetisk inden for hver gruppe

4.3 Kvalitetsvurdering af evidensen

I dette afsnit gennemgås kvalitetsvurderingen af evidensen for at vurdere, hvilke forbehold og usikkerheder der er bag Medicinrådets samlede vurdering af lægemidlerne.

4.3.1 Risk of bias

Risk of bias (RoB) for de nye inkluderede randomiserede studier i opdateringen er vurderet vha. Cochrane Risk of bias tool 2.0. Kvalitetsvurderingen er foretaget med fokus på de kritiske effektmål, *PASI90* og *alvorlige uønskede hændelser*, og om der er risiko for bias på de effektmål, som har størst betydning for vurderingen af lægemidlerne.

Studierne BE RADIANT [19], ECLIPSE [27], POETYK-PSO1 [16] og POETYK-PS02 [17] har Medicinrådet tidligere vurderet til alle at have "lav risiko for bias" (se Tillæg til behandlingsvejledning om psoriasis på Medicinrådets hjemmeside)

For de øvrige 22 studier i opdateringen vurderes seks RCTs overordnet at have "lav risiko for bias" og syv RCTs at have "høj risiko for bias". I ni RCTs er der "forbehold" i vurderingen af risiko for bias.

De fuldstændige vurderinger af de enkelte studier og den samlede vurdering af RoB kan ses i Bilag 7: Risiko for bias og Bilag 8: Samlet oversigt over risk of bias.

For kvalitetsvurdering af øvrige studier henvises til behandlingsvejledningen version 1.2. RoB blev her foretaget vha. Cochrane Risk of bias tool 1.0. Her er den overordnede risiko for bias i de inkluderede RCTs vurderet som "lav til moderat", mens den i fire studier vurderes at være "høj".

I CINeMA vurderingen indgår RoB-vurderingen for samtlige RCTs, jf. ovenstående. Studier med moderat risiko for bias er oversat til studier med forbehold, jf. Cochrane Risk of bias tool 2.0.

4.3.2 CINeMA

Medicinrådet har anvendt CINeMA *(Confidence In Network Meta Analysis)* til at foretage en systematisk vurdering af kvaliteten af NMA ud fra domænerne: Risiko for biass, publikationsbias, indirekthed *(indiectness)*, mangel på præcision *(imprecision)*, heterogenitet og usammenhæng *(incoherence)*.

Nedenfor følger en beskrivelse af CINeMA-vurderingen for de to kritiske effektmål: PASI90 og SAEs. For begge effektmål indeholder netværkene mange interventioner, og dermed er antallet af parvise sammenligninger meget højt (> 100) og ikke muligt at præsentere på en overskuelig måde i sin helhed.

Generelt er NMA forbundet med væsentlige usikkerheder, da de baseres på både direkte og indirekte sammenligninger, hvilket fx afspejles i brede konfidensintervaller for estimaterne. Rangeringen og sammenligningerne af lægemidler skal derfor tolkes med varsomhed.

Fagudvalget vurderer, at patientpopulationerne er overordnet sammenlignelige i de inkluderede studier og i overensstemmelse med den nuværende danske patientpopulation, jf. 4.1.2. Dette gælder dog i mindre grad studierne med infliximab, hvilket er uddybet i nedenstående .

For PASI90 er der nogen forbehold om risiko for bias. For publikations bias er der ingen forbehold.

For 'indirekthed' er forbehold i de parvise sammenligninger, hvor infliximab indgår, da resultaterne primært baseres på ældre placebo-kontrollerede studier, hvor patientpopulationerne ikke nødvendigvis afspejler nuværende dansk klinisk praksis. Infliximab anvendes også kun i begrænset grad i behandling til patienter med moderat til svær psoriasis.

Medicinrådet har foretaget en følsomhedsanalyse (PASI90, uge 10-16) uden infliximab, som ikke ændrer på rangeringen af de øvrige lægemidler, hvor ixekizumab, bimekizumab og secukinumab er de tre lægemidler med højeste p-score.

I flere af sammenligningerne er der nogle eller større forbehold om mangel på 'præcision', 'heterogenitet' og 'usammenhæng'. Forbeholdene skyldes blandt andet, at mange af estimaterne har brede konfidensintervaller, hvilket giver usikkerhed om konklusionen for den enkelte sammenligning.

For SAEs ligner CINeMA-vurderingen i høj grad den for PASI90, da mange af de samme studier indgår i netværket.

For 'manglende præcision' er der dog større forbehold for evidensen i de fleste sammenligninger. Det skyldes, at konfidensintervallerne er endnu bredere end for PASI90 pga. få hændelser, og at der er klinisk betydende værdier i modsat retning af punktestimatet, hvilket indikerer usikkerhed ikke kun om størrelsen af effekten men også retningen. For 'heterogenitet' og 'usammenhæng' er der dog kun nogle forbehold i sammenligningerne, hvilket blandt andet indikerer, at der er overensstemmelse mellem den direkte og indirekte evidens.

Vurderingerne for de enkelte effektmål er tilgængelige ved henvendelse til Medicinrådets sekretariat.

4.4 Vurdering af ligestilling af lægemidlerne

Tabel 4-32 opsummerer Medicinrådets gruppering af lægemidlerne for de enkelt effektmål i henholdsvis gruppe 1 som er lægemidler, der er sammenlignelige på effektmålet og viser de bedste resultater og gruppe, 2 og 3 hvor lægemidlerne har ringere effekt l, jf. afsnit 4.2.

Tabel 4-32. Oversigt over gruppering af lægemidler i forhold til effektmål

	PASI90	Alvorlige uønskede hændelser, SAE	PASI75	DLQI 0/1 og score	Behandlings-ophør, manglende effekt	Behandlings-ophør, uønskede hændelser
Adalimumab*	2	1	2	2	-	1
Apremilast*	3	2	3	3	-	1
Bimekizumab*	1	1	1	1	-	1
Brodalumab	1	1	1	2	-	1
Certolizumab pegol 200 mg*	2	1	2	2	-	1
Certolizumab pegol 400 mg*	2	1	2	2	-	1
Deucravacitinib	2	1	2	2	-	1
Dimethylfumarat	3	2	3	3	-	2
Etanercept 50 mg pr. uge*	3	1	2	2	-	1
Etanercept 100 mg pr. uge*	2	1	2	2	-	1
Guselkumab*	1	1	1	1	-	1
Infliximab*	2	2	2	1	-	1
Ixekizumab*	1	1	1	1	-	1
Risankizumab*	1	1	1	1	-	1
Secukinumab*	1	1	1	1	-	1

	PASI90	Alvorlige uønskede hændelser, SAE	PASI75	DLQI 0/1 og score	Behandlings-ophør, manglende effekt	Behandlings-ophør, uønskede hændelser
Tildrakizumab	2	1	2	2	-	1
Ustekinumab*	2	1	2	2	-	1

*Indikation til psoriasisartrit og kan derfor anvendes til patienter med svær til moderat psoriasis med ledgener

Oversigten viser, at bimekizumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab og secukinumab ligger i gruppe 1 for alle kritiske og vigtige effektmål. Brodalumab ligger også i gruppe 1 for alle effektmål med undtagelse af livskvalitet vurderet ud fra DLQI (hvor det ligger i gruppe 2). For PASI90 er infliximab nedvurderet pga. stor statistik usikkerhed om den kliniske effekt og kvaliteten af studierne.

For SAE, som er det andet kritiske effektmål, er apremilast, infliximab og dimethylfumarat nedvurderet pga. lægemidlernes bivirkningsprofiler. Ellers er der ikke observeret relevante forskelle i SAE mellem lægemidlerne. Der er generelt overensstemmelse i vurderingen af den kliniske effekt og livskvalitet, hvor de samme lægemidler i de fleste tilfælde scorer højt på begge.

Behandlingsophør pga. manglende effekt og uønskede hændelser indgår ikke eller i minimal grad i vurderingen, da der kun er observeret få relevante forskelle mellem lægemidlerne på disse to kritiske effektmål.

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne om effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen og andre overvejelser er anvendt til at vurdere, hvilke lægemidler som kan ligestilles, og hvordan lægemidlerne indplaceres.

Da ikke alle lægemidler har indikation til psoriasisartrit, og derfor ikke anbefales til behandling af patienter med svær til moderat psoriasis med ledgener, er der lavet to separate indplaceringer for henholdsvis patienter med moderat til svær psoriasis uden og med ledgener, jf. afsnit 4.4.1 og 4.4.2.

4.4.1 Patienter med moderat til svær psoriasis uden ledgener

Medicinrådet vurderer, jf. Tabel 4-32, at bimekizumab, brodalumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab og secukinumab udgør de bedste behandlinger til patienter med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener og indplaceres derfor i *"Anvend"* kategorien. Dette beror på, at disse lægemidler meget effektivt reducerer graden af psoriasis, både ved kort og lang opfølgningstid. Samtidig er disse lægemidler forbundet med få alvorlige uønskede hændelser, og bimekizumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab og secukinumab er desuden forbundet med høj livskvalitet hos patienterne.

Adalimumab, certolizumab pegol 200 mg og 400 mg, deucravacitinib, tildrakizumab og ustekinumab vurderes at være ligestillede alternativer, men disse lægemidler er generelt forbundet med lidt lavere klinisk effekt og livskvalitet og indplaceres derfor i *"Overvej"* kategorien.

Medicinrådet vurderer, at apremilast, etanercept 50 mg og 100 mg pr. uge og infliximab er ligestillede alternativer, men lægemidlerne bør *"Ikke anvendes rutinemæssigt"*. Disse lægemidler er generelt forbundet med en lavere klinisk effekt og livskvalitet. Den kliniske effekt af infliximab, målt ved PASI90 og PASI75, er meget høj ved kort opfølgningstid, men effekten er forbundet med stor statistisk usikkerhed og baseret på ældre placebo-kontrollerede studier, som ikke nødvendigvis er repræsentative for nuværende dansk klinisk praksis.

Selvom apremilast er forbundet med få alvorlige uønskede hændelser er der en øget risiko for både med gastrointestinale bivirkninger og depression end ved de øvrige lægemidler. Ved behandling med infliximab (i.v.) er der risiko for akutte infusionsreaktioner og lidt øget forekomst af alvorlige infektioner. Fagudvalget vægter sikkerhed højt, og derfor nedvurderes apremilast og infliximab på baggrund af lægemidlernes bivirkningsprofiler.

I klinikken anvendes lægemidlerne dog til en gruppe patienter, som har vist sig at tolerere behandlingen godt, og i udvalgte tilfælde kan lægemidlerne udgøre anvendelige alternativer til patienter, der af andre årsager, fx kontraindikationer, ikke bør behandles med de øvrige lægemidler i kategorierne "anvend" eller "overvej".

Dimethylfumarat indplaceres i kategorien *"anvend ikke"*. Det skyldes, at dimethylfumarat generelt falder markant dårligere ud end de øvrige lægemidler i forhold til klinisk effekt og livskvalitet. For dimethylfumarat ses også flere gastrointestinale bivirkninger som diarre. Fagudvalget vurderer, at nye patienter derfor ikke bør opstarte behandling med lægemidlet.

Medicinrådets samlede indplacering af lægemidlerne for patienter med moderat til svær psoriasis uden ledgener fremgår af *"Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til moderate til svær plaque psoriasis",* som er tilgængelig via Medicinrådets hjemmeside.

4.4.2 Patienter med moderat til svær psoriasis med ledgener

Følgende lægemidler anvendes også til behandling af patienter med moderat til svær psoriasis med ledgener, jf. Tabel 4-32: Adalimumab, apremilast, bimekizumab, certolizumab pegol 200 og 400 mg, etanercept 50 mg og 100 mg pr. uge, guselkumab, infliximab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab og ustekinumab.

For de fleste lægemidler vurderer Medicinrådet, at de har samme effekt som for patienter med moderat til svær psoriasis uden ledgener, jf. afsnit 4.4.1., og kan derfor indplaceres i de samme kategorier.

I vurderingen af effekten af certolizumab pegol, guselkumab, risankizumab og ustekinumab på patienternes ledgener er vurderinger fra behandlingsvejledning for psoriasisartrit, foretaget af Medicinrådets fagudvalg vedr. gigtsygdomme, inddraget. Her er alle fire lægemidler indplaceret i kategorien "Anvend ikke".

Lægemidlet certolizumab pegol er forbundet med væsentlige ulemper i form af høj forekomst af alvorlige uønskede hændelser og stor usikkerhed på effekten af lægemidlet og er derfor ikke anbefalet til psoriasisartrit. Medicinrådet har ikke anbefalet guselkumab som standardbehandling til psoriasisartrit, da guselkumab er mindre effektivt til at forhindre kroniske skader i leddene og til at kontrollere patienternes sygdomsaktivitet end nuværende standardbehandling. Risankizumab og ustekinumab er heller ikke anbefalet til psoriasisartrit, fordi det er vurderet at være mindre effektivt end øvrige lægemidler, som anvendes til psoriasisartrit.

Fagudvalget vurderer, at disse konklusioner kan overføres til patienter med moderat til svær psoriasis med ledgener, dvs. at lægemidlerne ikke forventes at være lige så effektive lægemidler til behandling af patientens ledgener, som de øvrige lægemidler, der er ligestillede i kategorien "Anvend" eller "Overvej" for patienter med moderat til svær psoriasis uden ledgener. Certolizumab pegol, guselkumab,risankizumab og ustekinumab indplaceres derfor i kategorien "Anvend ikke rutinemæssigt" for patienter med moderat til svær psoriasis med ledgener.

Medicinrådets samlede indplacering af lægemidlerne for patienter med moderat til svær psoriasis med ledgener fremgår af *"Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til moderate til svær plaque psoriasis",* som er tilgængelig via Medicinrådets hjemmeside.

4.5 Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede i kategorierne "Anvend" og "Overvej", har Medicinrådet vurderet, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne.

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Medicinrådets *"Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til moderate til svær plaque psoriasis",* som er tilgængelig via Medicinrådets hjemmeside.

4.6 Andre overvejelser om valg mellem lægemidler

Medicinrådet har i protokollen beskrevet andre overvejelser, som kan have betydning for valget mellem lægemidler. I dette afsnit er det beskrevet, hvordan Medicinrådet har belyst disse overvejelser.

4.6.1 Patientværdier og præferencer

Fagudvalget lægger i vurderingen af patientværdier og -præferencer vægt på:

- Vedvarende effektiv behandling

- At bivirkninger bør begrænses mest muligt
- Langt behandlingsinterval
- At patienten bør inddrages i valg af administrationsform. Fagudvalget vurderer, at subkutane og orale administrationsformer er forbundet med mindst besvær og færrest bivirkninger for patienten sammenlignet med i.v. infusioner og derfor er at foretrække.
- At behandlingsskift kun bør forekomme, når effekt eller bivirkninger vurderes at kunne forbedres.
- Behandlingen af moderat til svær plaque psoriasis er langvarig, og fagudvalget vurderer, at et langt behandlingsinterval er at foretrække. Dette giver patienten større mulighed for fx at rejse og kirurgiske indgreb. Et langt behandlingsinterval mindsker også risikoen for, at patienten ikke kan modtage en behandling i tilfælde af anden sygdom eller lignende. Længden på behandlingsinterval vil dog ikke alene påvirke ligestillingsgrundlaget.

4.6.2 Sekventiel behandling

I forbindelse med behandlingsvejledningen version 1.2. blev der foretaget en systematisk litteratursøgning for at belyse evidensen for sekventiel behandling til patienter med moderat til svær psoriasis. Litteraturen var begrænset, men der er intet i data, som tyder på, at sekventiel behandling ikke er en effektiv og sikker behandlingsmulighed for alle overordnede virkningsmekanismer.

Medicinrådet anbefaler derfor sekventiel brug af lægemidlerne. Ved behandlingssvigt eller bivirkninger kan der således skiftes til andre lægemidler inden for samme virkningsmekanisme. Dette gælder for patienter med enten primært eller sekundært svigt og for patienter, som ophører behandling pga. bivirkninger.

Nogle patienter med primært svigt kan opleve lidt dårligere klinisk effekt ved sekventiel behandling, men dette gælder også ved skift til lægemiddel med anden overordnet virkningsmekanisme. Fagudvalget anbefaler derfor, at behandlingsskift overvåges nøje for at sikre, at patienten opnår tilstrækkelig effekt.

5. Kriterier for anvendelse

Der er i forbindelse med denne opdatering ikke foretaget en ny afdækning af øvrige forhold, som vedrører fagudvalget vurdering af hensigtsmæssig klinisk praksis.

Kriterier for opstart af behandling, skift mellem lægemidler, seponering, dosisjustering og monitorering kan ses i *"Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til moderate til svær plaque psoriasis",* som er tilgængelig via Medicinrådets hjemmeside.

6. Referencer

1. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet Lond Engl. 2007;370(9583):263–71.

2. Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af national klinisk retningslinje for psoriasis. Sekretariatet for nationale kliniske retningslinjer. 2015. Rapport nr.: 9788771047479.

3. DDS. Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling. 2019 s. 1–10.

4. Papp KA, Gniadecki R, Beecker J, Dutz J, Gooderham MJ, Hong C-H, et al. Psoriasis Prevalence and Severity by Expert Elicitation. Dermatol Ther. 2021;11(3):1053–64.

5. World Health Organization. Global report on psoriasis [internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [citeret 4. marts 2025]. Tilgængelig fra: https://iris.who.int/handle/10665/204417

6. Jensen MB, Loft N, Zacheriae C, Skov L. Sex Differences in Dermatology Life Quality Index (DLQI) among Patients with Psoriasis. Acta Derm Venereol. 2024;104:adv42441.

7. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):251-265.e19.

8. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for psoriasis [internet]. 2016. Rapport nr.: 9788771047479. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/~/media/8A7C8C59AD5249C2B433530466C1EDB6.ashx

9. Dansk Dermatologisk Selskab. Guideline 2. generations immunmodulatorisk behandling. 2021.

10. DERMBIO. Dermbio årsrapport 2023 [internet]. Tilgængelig fra: https://dermbio.dk/rapporter/dermbio-arsrapport-2023.pdf

11. Sbidian E, Chaimani A, Guelimi R, Garcia-Doval I, Hua C, Hughes C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2023;2023(7):CD011535.

12. European Medicines Agency (EMA). Dimethylfumarat (Skilarence) produktresumé. 2019 s. 1–38.

13. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, et al. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. N Engl J Med. 2015;373(2):136–44.

14. Papp KA, Beyska-Rizova S, Gantcheva ML, Slavcheva Simeonova E, Brezoev P, Celic M, et al. Efficacy and safety of piclidenoson in plaque psoriasis: Results from a randomized phase 3 clinical trial (COMFORT-1). J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2024;38(6):1112–20.

15. Stein Gold LF, Bagel J, Tyring SK, Hong HC-H, Pavlovsky L, Vender R, et al. Comparison of risankizumab and apremilast for the treatment of adults with moderate plaque psoriasis eligible for systemic therapy: results from a randomized, open-label, assessor-blinded phase IV study (IMMpulse). Br J Dermatol. 2023;189(5):540–52.

16. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B, Thaçi D, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. J Am Acad Dermatol. 2023;88(1):29–39.

17. Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. J Am Acad Dermatol. 2023;88(1):40–51.

18. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, Pinter A, Reich K, Vender R, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 2021;397(10273):475–86.

19. Strober B, Paul C, Blauvelt A, Thaçi D, Puig L, Lebwohl M, et al. Bimekizumab efficacy and safety in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Two-year interim results from the open-label extension of the randomized BE RADIANT phase 3b trial. J Am Acad Dermatol. 2023;89(3):486–95.

20. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Langley RG, Armstrong A, Warren RB, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. The Lancet. 2021;397(10273):487–98.

21. Pinter A, Hoffmann M, Reich K, Augustin M, Kaplan K, Gudjónsdóttir SD, et al. A phase 4, randomized, head-to-head trial comparing the efficacy of subcutaneous injections of brodalumab to oral administrations of fumaric acid esters in adults with moderate-to-severe plaque psoriasis (CHANGE). J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2021;35(3):701–11.

22. Reich K, Bianchi L, Khemis A, Maul J-T, Tsianakas A, Schempp CM, et al. Brodalumab Versus Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis with an Inadequate Response to Ustekinumab: A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 4 Trial (COBRA). Dermatol Ther. 2024;14(2):453–68.

23. Papp K, Gordon K, Thaçi D, Morita A, Gooderham M, Foley P, et al. Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis. N Engl J Med. 2018;379(14):1313–21.

24. Thaçi D, Pinter A, Sebastian M, Termeer C, Sticherling M, Gerdes S, et al. Guselkumab is superior to fumaric acid esters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatment: results from a randomized, active-comparator-controlled phase IIIb trial (POLARIS). Br J Dermatol. 2020;183(2):265–75.

25. Reich K, Augustin M, Thaçi D, Pinter A, Leutz A, Henneges C, et al. A 24-week multicentre, randomized, open-label, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ixekizumab vs. fumaric acid esters and methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis naive to systemic treatment. Br J Dermatol. 2020;182(4):869–79.

26. Thaçi D, Eyerich K, Pinter A, Sebastian M, Unnebrink K, Rubant S, et al. Direct comparison of risankizumab and fumaric acid esters in systemic therapy-naïve patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2022;186(1):30–9.

27. Blauvelt A, Armstrong AW, Langley RG, Gebauer K, Thaçi D, Bagel J, et al. Efficacy of guselkumab versus secukinumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the ECLIPSE study. J Dermatol Treat. 2022;33(4):2317–24.

28. Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, Jarell A, Reich K, Maari C, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. Br J Dermatol. 2020;182(6):1348–58.

29. Blauvelt A, Leonardi CL, Gooderham M, Papp KA, Philipp S, Wu JJ, et al. Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab Therapy vs Treatment Withdrawal in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020;156(6):649–58.

30. Odnopozova L, Edin A, Sukharev A, Wu T, Aydin K, Kelly M, et al. Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in the Russian Federation. Dermatol Ther. 2022;12(9):2063–75.

31. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. Br J Dermatol. 2021;184(1):50–9.

32. Sigurgeirsson B, Schäkel K, Hong C-H, Effendy I, Placek W, Rich P, et al. Efficacy, tolerability, patient usability, and satisfaction with a 2 mL pre-filled syringe containing secukinumab 300 mg in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results from the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled ALLURE study. J Dermatol Treat. 2022;33(3):1718–26.

33. Bagel J, Nia J, Hashim PW, Patekar M, De Vera A, Hugot S, et al. Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results). Dermatol Ther Heidelb. 2018;8(4):571–9.

34. Sigurgeirsson B, Browning J, Tyring S, Szepietowski JC, Rivera-Díaz R, Effendy I, et al. Secukinumab demonstrates efficacy, safety, and tolerability upon administration by 2 ml autoinjector in adult patients with plaque psoriasis: 52-week results from MATURE, a randomized, placebo-controlled trial. Dermatol Ther. 2022;35(3).

35. Papp K, Warren RB, Green L, Reich K, Langley RG, Paul C, et al. Safety and efficacy of mirikizumab versus secukinumab and placebo in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis (OASIS-2): a phase 3, multicentre, randomised, double-blind study. Lancet Rheumatol. 2023;5(9):e542–52.

36. Blauvelt A, Pariser DM, Tyring S, Bagel J, Alexis AF, Soung J, et al. Psoriasis improvements and inflammatory biomarker normalization with secukinumab: the randomized ObePso-S study. J Dermatol Sci. 2023;109(1):12–21.

37. Gelfand JM, Shin DB, Duffin KC, Armstrong AW, Blauvelt A, Tyring SK, et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Secukinumab on Aortic Vascular Inflammation in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (VIP-S). J Invest Dermatol. 2020;140(9):1784-1793.e2.

38. Gelfand JM, Shin DB, Alavi A, Torigian DA, Werner T, Papadopoulos M, et al. A Phase IV, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study of the Effects of Ustekinumab on Vascular Inflammation in Psoriasis (the VIP-U Trial). J Invest Dermatol. 2020;140(1):85-93.e2.

39. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: A phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet. 2005;366(9494):1367–74.

40. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A Randomized Trial of Etanercept as Monotherapy for Psoriasis. Arch Dermatol. 2003;139(12):1627–32.

41. European Medicines Agency (EMA). Apremilast (Apremilast Accord) produktresumé. 2019 s. 1–37.

42. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J Drugs Dermatol JDD. 2015;14(7):706–14.

43. Rezahosseini O, Liljendahl MS, Loft N, Møller DL, Harboe ZB, Rasmussen MK, et al. Incidence, Risk Factors, and Consequences of Human Alphaherpesvirus Infections in Patients With Psoriasis Who Initiate Methotrexate or Biologic Agents. J Infect Dis. 2022;226(9):1510–8.

44. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2018;178(2):509–19.

45. Yiu ZZN, Becher G, Kirby B, Laws P, Reynolds NJ, Smith CH, et al. Drug Survival Associated With Effectiveness and Safety of Treatment With Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab, and Adalimumab in Patients With Psoriasis. JAMA Dermatol. 2022;158(10):1131–41.

46. Sbidian E, Mezzarobba M, Weill A, Coste J, Rudant J. Persistence of treatment with biologics for patients with psoriasis: a real-world analysis of 16 545 biologic-naïve patients from the French National Health Insurance database (SNIIRAM). Br J Dermatol. 2019;180(1):86–93.

7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg om psoriasis og psoriasis med ledgener	
Forperson	**Indstillet af**
Udpegning i gang	
Medlemmer	**Udpeget af**
Deltager ikke	Region Nordjylland
Deltager ikke	Region Midtjylland
Udpegning i gang	Region Syddanmark
Deltager ikke	Region Sjælland
Deltager ikke	Region Hovedstaden
Ane Hornbæk Mortensen *Farmaceut*	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Maija Bruun Haastrup *Afdelingslæge*	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Andreas H. M. Jensen *Patient/patientrepræsentant*	Danske Patienter
Julie Jung Larsen *Patient/patientrepræsentant*	Danske Patienter

8. Versionslog

Versionslog		
Version	**Dato**	**Ændring**
2.1	28. oktober 2026	Afsnit 4.4.2 om patienter med moderat til svær psoriasis med ledgener er opdateret. Lægemidlerne certolizumab pegol, guselkumab, risankizumab og ustekinumab er nu indplaceret i kategorien "Anvend ikke rutinemæssigt"
2.0	21. maj 2025	Der er foretaget en opdateret litteratursøgning efter opdaterede data eller nye studier. Der er nu kun et klinisk spørgsmål for patienter med moderat til svær psoriasis og beskrivelse af behandlingslinjer udgår. Netværksmetaanalyser og den kliniske vurdering og indplacering af lægemidlerne er opdateret på den baggrund.
1.2	23. september 2020	Afsnit 8 vedrørende det kliniske sammenligningsgrundlag er rettet, så det fremgår, hvilke lægemidler der er ligestillede som 3. linjebehandling. Sammenligningsgrundlaget er rettet i tabel 49 og 50, så sammenligningsgrundlaget også fremgår for lægemidler ligestillet som 3. linjebehandling.
1.1	20. maj 2020	Sammenligningsgrundlaget er rettet i tabel 49 og 50, så antallet af mg for lægemidlerne fremgår korrekt. Tastefejl i dosis for tildrakizumab og ustekinumab er rettet i netværksgraferne (figur 1-14), så antal mg fremgår korrekt.
1.0	31. marts 2020	Godkendt af Medicinrådet.

9. Bilag

Bilag 1: Søgestrenge, primærstudier

Søgedato: 5.6.2024

www.embase.com

#	Query	Hits
1	'psoriasis'/exp/mj	74060
2	psoriasis:ti,ab	81169
3	#1 OR #2	98275
4	'dimethyl fumarate'/mj	2186
5	dimethylfumarate:ti,ab OR 'dimethyl fumarate':ti,ab OR skilarence*:ti,ab OR tecfidera*:ti,ab	4186
6	'apremilast'/mj	1407
7	apremilast:ti,ab OR otezla*:ti,ab	2230
8	'etanercept'/mj	7612
9	etanercept:ti,ab OR enbrel*:ti,ab OR benepali*:ti,ab OR erelzi*:ti,ab	17482
10	'infliximab'/mj	15786
11	infliximab:ti,ab OR remicade*:ti,ab OR remsima*:ti,ab OR flixabi*:ti,ab OR zessly*:ti,ab	33005
12	'adalimumab'/mj	11079
13	adalimumab:ti,ab OR humira*:ti,ab OR amgevita*:ti,ab OR hyrimoz*:ti,ab OR imraldi*:ti,ab OR yuflyma*:ti,ab	24932
14	'ustekinumab'/mj	3779
15	ustekinumab:ti,ab OR stelara*:ti,ab	7641
16	'secukinumab'/mj	2746
17	secukinumab:ti,ab OR cosentyx*:ti,ab	4340
18	ixekizumab'/mj	1299
19	ixekizumab:ti,ab OR taltz*:ti,ab	2026
20	'guselkumab'/mj	958

21	guselkumab:ti,ab OR tremfya*:ti,ab	1385
22	'brodalumab'/mj	472
23	brodalumab:ti,ab OR kyntheum*:ti,ab OR siliq*:ti,ab	2514
24	'certolizumab pegol'/mj	1702
25	certolizumab:ti,ab OR cimzia*:ti,ab	4335
26	'tildrakizumab'/mj	406
27	tildrakizumab:ti,ab OR ilumya*:ti,ab OR ilumetri*:ti,ab	557
28	'risankizumab'/mj	589
29	risankizumab:ti,ab OR skyrizi*:ti,ab	874
30	'bimekizumab'/mj	280
31	bimekizumab:ti,ab OR bimzelx*:ti,ab	390
32	deucravacitinib'/mj	174
33	deucravacitinib:ti,ab OR sotyktu*:ti,ab	247
34	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	75472
35	#3 AND #34	16774
36	'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'single blind procedure'/de	910605
37	random$:ti,ab,kw OR factorial$:ti,ab,kw OR crossover$:ti,ab,kw OR 'cross over$':ti,ab,kw OR placebo$:ti,ab,kw OR (doubl$:ti,ab,kw AND next:ti,ab,kw AND blind$:ti,ab,kw) OR (singl$:ti,ab,kw AND next:ti,ab,kw AND blind$:ti,ab,kw) OR assign$:ti,ab,kw OR allocat$:ti,ab,kw OR volunteer$:ti,ab,kw	1263148
38	#36 OR #37	1890543
39	#35 AND #38	4292
40	mouse:ti OR mice:ti OR rat:ti OR rats:ti OR animal:ti OR 'experimental model':ti	1884446
41	('animal'/exp OR 'invertebrate'/exp OR 'animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'animal cell'/de OR 'nonhuman'/de) NOT ('human'/de OR 'normal human'/de OR 'human cell'/de)	8022338

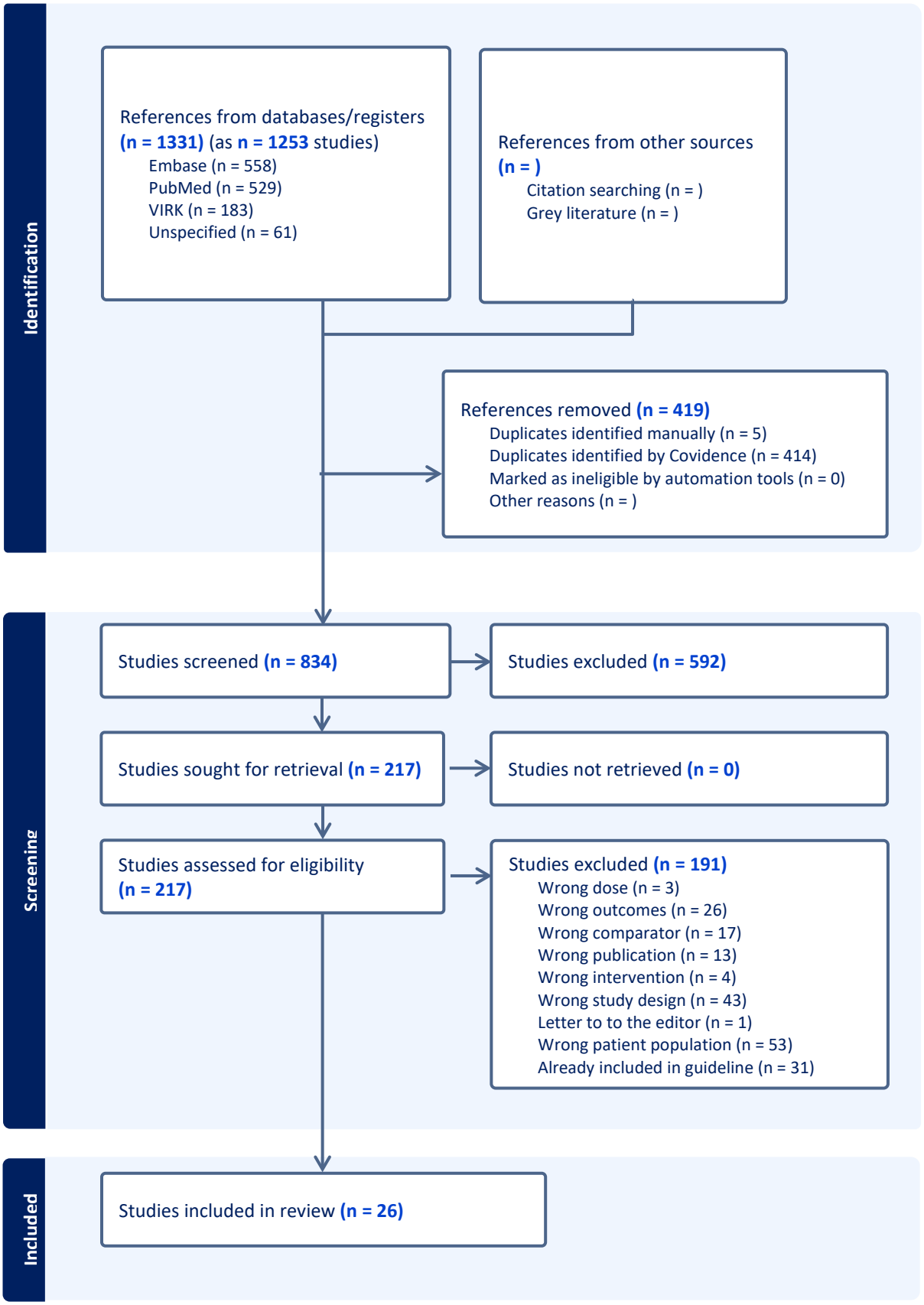
42	books:it OR chapter:it OR 'conference abstract':it OR 'conference paper':it OR 'conference review':it OR editorial:it OR note:it OR letter:it	9110908
43	practice AND 'guideline'/de OR 'case report'/de OR 'case report':ti	3121292
44	review:pt OR 'systematic review'/de OR review:ti	1072057
45	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	19656100
46	#39 NOT #45	1248
47	#39 NOT #45 AND [27-06-2019]/sd NOT [05-06-2024]/sd	594
48	#39 NOT #45 AND [27-06-2019]/sd NOT [05-06-2024]/sd AND [2019-2024]/py	558

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/

#	Query	Hits
1	Psoriasis[mh]	50,006
2	psoriasis[tiab]	53,144
3	#1 OR #2	65,617
4	Dimethyl Fumarate/	2,157
5	dimethylfumarate[tiab] OR "dimethyl fumarate"[tiab] OR skilarence*[tiab] OR tecfidera*[tiab]	1,916
6	apremilast[tw] OR otezla*[tiab]	1,2
7	Etanercept[mh]	6,597
8	etanercept[tiab] OR enbrel*[tiab] OR benepali*[tiab] OR erelzi*[tiab]	8,267
9	Infliximab[mh]	12,367
10	infliximab[Title/Abstract] OR remicade*[Title/Abstract] OR remsima*[Title/Abstract] OR flixabi*[Title/Abstract] OR zessly*[Title/Abstract]	15,507
11	Adalimumab[mh]	7,232
12	adalimumab[Title/Abstract] OR humira*[Title/Abstract] OR amgevita*[Title/Abstract] OR hyrimoz*[Title/Abstract] OR imraldi*[Title/Abstract] OR yuflyma*[Title/Abstract]	9,948
13	Ustekinumab[mh]	1,943
14	ustekinumab[Title/Abstract] OR stelara*[Title/Abstract]	3,286

15	secukinumab[nm] OR secukinumab[Title/Abstract] OR cosentyx*[Title/Abstract]	2,246
16	ixekizumab[nm] OR ixekizumab[tiab] OR taltz*[tiab]	1,151
17	guselkumab[nm] OR guselkumab[tiab] OR tremfya*[tiab]	730
18	brodalumab[nm] OR brodalumab[Title/Abstract] OR kyntheum*[Title/Abstract] OR siliq*[Title/Abstract]	2,422
19	Certolizumab Pegol[mh]	759
20	certolizumab[Title/Abstract] OR cimzia*[Title/Abstract]	1,478
21	tildrakizumab[nm] OR tildrakizumab[Title/Abstract] OR ilumya*[Title/Abstract] OR ilumetri*[Title/Abstract]	313
22	risankizumab[nm] OR risankizumab[Title/Abstract] OR skyrizi*[Title/Abstract]	520
23	bimekizumab[nm] OR bimekizumab[Title/Abstract] OR bimzelx*[Title/Abstract]	204
24	deucravacitinib[nm] OR deucravacitinib[Title/Abstract] OR sotyktu*[Title/Abstract]	148
25	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	40,017
26	#3 AND #25	8,911
27	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	1,539,959
28	#26 AND #27	1,918
29	mouse[Title] OR mice[Title] OR rat[Title] OR rats[Title] OR animal[Title] OR "experimental model"[Title]	1,559,172
30	case report[ti] OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR review[ti]	7,584,115
31	#28 NOT (#29 OR #30)	1,282
32	("2019/06/27"[Date - Create] : "3000"[Date - Create])	7,476,678
33	#31 AND #32	527

Bilag 2: Prismadiagram



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

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
ALLURE NCT02748863 Sigurgeirsson, 2022 [32]	Secukinumab (300 mg) Secukinumab (150 mg x 2)	Placebo	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 3 studie.	**Antal patienter:** • I: 72/71 • K: 71 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 43 (13,9)/46,2 (13,9) • K: 41,4 (12,9) **Køn, andel mænd, %:** • I: 61/61 • K: 65	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 12** Herefter switch fra placebo til secukinumab (300 mg eller 150 mg x 2) for patienter som ikke opnåede PASI90 **Uge 52**
BE RADIANT NCT03536884 Strober, 2023 [19]	Bimekizumab	Secukinumab	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 3b studie.	**Antal patienter:** • I: 373 • K: 370	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Livskvalitet målt ved DLQI	**Uge 16** Herefter re-randomisering af patienter i bimekizumab-armen til enten

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
				Gennemsnitsalder (SD), år: • I: 45,9 (14,2) • K: 44,0 (14,7) **Køn, andel mænd, %:** • I: 67 • K: 64	Behandlingsophør pga. manglende effekt Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	bimekizumab hver 4. eller 8. uge. **Uge 48**
BE READY NCT03410992 Gordon, 2021 [18]	Bimekizumab	Placebo	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 3 studie.	**Antal patienter:** • I: 349 • K: 86 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 44,5 (12,9) • K: 43,5 (13,1) **Køn, andel mænd, %:** • I: 73 • K: 67	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Behandlingsophør pga. manglende effekt Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 16** Herefter re-randomisering af bimekizumab gruppen til bimekizumab (hver 4. eller 8. uge) eller placebo. **Uge 56**

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
BE VIVID NCT03370133 Reich, 2021 [20]	Bimekizumab	Ustekinumab Placebo	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 3 studie.	**Antal patienter:** • I: 321 • K: 163 • P: 83 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 45,2 (14,0) • K: 46,0 (13,6) • P: 49,7 (13,6) **Køn, andel mænd, %:** • I: 71 • K: 72 • P: 72	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Livskvalitet målt ved DLQI Behandlingsophør pga. manglende effekt Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 16** Herefter switch fra placebo til bimekizumab. **Uge 52**
CLARITY NCT02826603 Bagel, 2018 [33]	Secukinumab	Ustekinumab	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 3b studie.	**Antal patienter:** • I: 550 • K: 552	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Livskvalitet målt ved DLQI	**Uge 12 og 52** Ingen switch eller re-randomisering

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
				Gennemsnitsalder (SD), år: • I: 45,4 (14,1) • K: 45,3 (14,2) **Køn, andel mænd, %:** • I: 65 • K: 68	Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	
CHANGE NCT03331835 Pinter, 2021 [21]	Brodalumab	Dimethylfumarat	Multicenter, open-label randomiseret fase 4 studie.	**Antal patienter:** • I: 105 • K: 105 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 44,0 (14,3) • K: 43,9 (13,9) **Køn, andel mænd, %:** • I: 70 • K: 69	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Livskvalitet målt ved DLQI Behandlingsophør pga. manglende effekt Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 24** Ingen switch eller re-randomisering

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
COBRA NCT04533737 Reich, 2024 [22]	Brodalumab	Guselkumab	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 4 studie. *OBS. Rekruttering stoppet før tid pga, corona (planlagt N=240).*	**Antal patienter:** • I: 56 • K: 57 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 48,5 (10,7) • K: 51,1 (13,6) **Køn, andel mænd, %:** • I: 71 • K: 72	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser Livskvalitet målt ved DLQI Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 28** Ingen switch eller re-randomisering
COMFORT-1 NCT03168256 Papp, 2024 [14]	Apremilast	Placebo	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 3 studie.	**Antal patienter:** • I: 142 • K: 94 **Medianalder (range), år:** • I: 47,5 (19-81) • K: 47 (19-77)	Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Behandlingsophør pga. manglende effekt Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 16 og 32** Ingen switch eller re-randomisering

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
				Køn, andel mænd, %: • I: 66,9 • K: 58,5		
ECLIPSE NCT03090100 Blauvelt, 2022 [27]	Guselkumab	Secukinumab	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 3 studie.	**Antal patienter:** • I: 534 • K: 514 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 46,3 (13,7) • K: 45,3 (13,6) **Køn, andel mænd, %:** • I: 68 • K: 67	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Behandlingsophør pga. manglende effekt Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 12 og 48** Ingen switch eller re-randomisering
IMMhance NCT02672852 Blauvelt, 2020 [29]	Risankizumab	Placebo	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 3 studie.	**Antal patienter:** • I: 407 • K: 100	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75	**Uge 16** Herefter switch fra placebo til risankizumab **Uge 28**

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
				Medianalder (range), år: • I: 51 (40-60) • K: 48 (37-57) **Køn, andel mænd, %:** • I: 70 • K: 73	Livskvalitet målt ved DLQI Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	Re-randomisering til risankizumab eller placebo for patienter som opnåede en PGA score på 0/1. **Uge 88**
IMMerge NCT03478787 Warren, 2021 [31]	Risankizumab	Secukinumab	Multicenter, open-label randomiseret fase 3 studie.	**Antal patienter:** • I: 164 • K: 163 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 47,3 (13,4) • K: 46,8 (14,9) **Køn, andel mænd, %:** • I: 68 • K: 62	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Behandlingsophør pga. manglende effekt Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 16** Ingen switch eller re-randomisering **Uge 52**

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
IMMpress NCT03518047 Odnopozova, 2022 [30]	Risankizumab	Placebo	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 3 studie.	**Antal patienter:** • I: 41 • K: 9 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 44,3 (13,5) • K: 45,8 (10,0) **Køn, andel mænd, %:** • I: 54 • K: 56	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Livskvalitet målt ved DLQI Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 16** Herefter switch fra placebo til risankizumab **Uge 52**
IMMpulse NCT04908475 SteinGold, 2023 [15]	Risankizumab	Apremilast	Multicenter, open-label randomiseret fase 4 studie.	**Antal patienter:** • I: 118 • K: 234 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 45,5 (13,6) • K: 46,2 (14,3) **Køn, andel mænd, %:**	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Livskvalitet målt ved DLQI Behandlingsophør pga. manglende effekt Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 16** Herefter re-randomisering af patienter i apremilast-armen til enten risankizumab eller fortsat apremilas (stratificeret ift. PASI75 respons). **Uge 52**

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
				• I: 64 • K: 66		
IXORA-R NCT03573323 Blauvelt, 2021 [28]	Ixekizumab	Guselkumab	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 4 studie.	**Antal patienter:** • I: 520 • K: 507 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 49 (13,9) • K: 49 (14,9) **Køn, andel mænd, %:** • I: 65 • K: 62	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Livskvalitet målt ved DLQI Behandlingsophør pga. manglende effekt Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 12 og 24** Ingen switch eller re-randomisering
MATURE NCT03589885 Sigurgeirsson, 2022 [34]	Secukinumab (pen) Secukinumab (sprøjte)	Placebo	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 3 studie.	**Antal patienter:** • I: 41/41 • K: 40	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75	**Uge 12** Herefter switch fra placebo til secukinumab (pen eller sprøjte) for

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
				Gennemsnitsalder (SD), år: • I: 44,0 (13,8)/44,7 (12,8) • K: 43,6 (14,1) **Køn, andel mænd, %:** • I: 68/71 • K: 70	Livskvalitet målt ved DLQI Behandlingsophør pga. manglende effekt Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	patienter som ikke opnåede PASI90 **Uge 52**
OASIS-2 NCT03535194 Papp, 2023 [35]	Secukinumab	Placebo	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 3 studie.	**Antal patienter:** • I: 448 • K: 112 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 45,8 (14,5) • K: 43,8 (12,5) **Køn, andel mænd, %:** • I: 69 • K: 73	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Behandlingsophør pga. manglende effekt Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 16** Herefter switch fra placebo til mirikizumab **Uge 52**

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
ObePso-S study NCT03055494 Blauvelt, 2023 [36]	Secukinumab	Placebo	Dobbelt-blindet randomiseret fase 4 studie.	**Antal patienter:** • I: 54 • K: 28 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 41,5 (15,2) • K: 50,4 (13,1) **Køn, andel mænd, %:** • I: 96 • K:71	PASI90 PASI75	**Uge 12** Herefter switch fra placebo til secukinumab. **Uge 52**
POETYK PSO-1 NCT03624127 Armstrong, 2023 [16]	Deucravacitinib	Apremilast og Placebo (P)	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 3 studie.	**Antal patienter:** • I: 332 • K: 168 • P: 166 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 45,9 (13,7) • K: 44,7 (12,1)	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 16** Herefter switch fra placebo til deucravacitinib. **Uge 24** Herefter switch fra apremilast til deucravacitinib for patienter, som ikke opnåede en 50 %

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
				• P: 47,9 (14,0) **Køn, andel mænd, %:** • I: 69 • K: 65 • P: 68		reduktion i PASI50. Øvrige forblev på apremilast til uge 52. **Uge 52**
POETYK PSO-2 NCT03611751 Strober, 2023 [17]	Deucravacitinib	Apremilast Placebo (P)	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 3 studie.	**Antal patienter:** • I: 511 • K: 254 • P: 255 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 46,9 (13,4) • K: 46,4 (13,3) • P: 47,3 (13,6) **Køn, andel mænd, %:** • I: 66 • K: 62 • P: 71	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Livskvalitet målt ved DLQI Behandlingsophør pga. manglende effekt Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 16** Herefter switch fra placebo til deucravacitinib **Uge 24** Herefter re-randomisering af patienter i deucravacitinib-armen, som opnåede PASI75, til fortsat deucravacitinib eller placebo. **Uge 52**

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
POLARIS NCT002951533 Thaçi, 2020 [24]	Guselkumab	Dimethylfumarat (Fumaderm)	Multicenter, open-label randomiseret fase 3b studie.	**Antal patienter:** • I: 60 • K: 59 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 39 (14) • K: 45,8 (13,7) **Køn, andel mænd, %:** • I: 67 • K: 71	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Livskvalitet målt ved DLQI Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 24** Ingen switch eller re-randomisering
VIP-S NCT02690701 Gelfand, 2020 [37]	Secukinumab	Placebo	Multicenter dobbelt-blindet randomiseret studie.	**Antal patienter:** • I: 46 • K: 45 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 47,9 (12,7) • K: 47,0 (14,7) **Køn, andel mænd, %:**	PASI90	**Uge 12** Herefter switch fra placebo til secukinumab. **Uge 52**

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
				• I: 72 • K: 62		
VIP-U NCT02187172 Gelfand, 2020 [38]	Ustekinumab	Placebo	Dobbelt-blindet randomiseret fase 4 studie.	**Antal patienter:** • I: 22 • K: 21 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 39,5 (13,6) • K: 45,3 (12,8) **Køn, andel mænd, %:** • I: 73 • K: 67	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75	**Uge 12** Herefter switch fra placebo til ustekinumab. **Uge 52**
X-PLORE NCT01483599 Gordon, 2015 [13]	Guselkumab (obs. Karakteristika er for alle GUS-grupper)	Adalimumab Placebo (P)	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 2 studie.	**Antal patienter:** • I: 42 • K: 43 • P: 42	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75	**Uge 16** Herefter switch fra placebo til guselkumab. **Uge 52**

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
				Gennemsnitsalder (SD), år: • I: 44 • K: 50 • P: 46,5 **Køn, andel mænd, %:** • I: 72 • K: 70 • P: 67	Livskvalitet målt ved DLQI	
NCT02931838 Papp, 2018 [23]	Deucravacitinib	Placebo	Multicenter, dobbelt-blindet randomiseret fase 2 studie.	**Antal patienter:** • I: 43 • K: 46 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 43 (13) • K: 46 (12)	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Livskvalitet målt ved DLQI Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 12** Ingen switch eller re-randomisering

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
				Køn, andel mænd, %: • I: 78 • K: 82		
NCT02634801 Reich, 2020 [25]	Ixekizumab	Dimethylfumarat	Multicenter, open-label randomiseret fase 3b studie.	**Antal patienter:** • I: 54 • K: 54 • P: 54 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 44,3 (13,8) • K: 43,1 (14,2) • P: 38,7 (12,9) **Køn, andel mænd, %:** • I: 78 • K: 80 • P: 67	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Livskvalitet målt ved DLQI Behandlingsophør pga. manglende effekt Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 24** Ingen switch eller re-randomisering

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Opfølgningstid
NCT03255382 Thaçi, 2022 [26]	Risankizumab	Dimethylfumarat (Fumaderm)	Multicenter, open-label randomiseret fase 3 studie.	**Antal patienter:** • I: 60 • K: 60 **Gennemsnitsalder (SD), år:** • I: 42 (13,75) • K: 42,5 (13,75) **Køn, andel mænd, %:** • I: 63 • K: 55	PASI90 Alvorlige uønskede hændelser PASI75 Livskvalitet målt ved DLQI Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	**Uge 24** Ingen switch eller re-randomisering

Fodnoter: Kun effektmål som anvendes i behandlingsvejledningen er angivet.

Bilag 4: Analyseresultater for netværksmetaanalyser (kritiske effektmål)

I nedenstående tabeller ses de relative effektforskelle for alle sammenligninger for de kritiske effektmål (PASI90 og alvorlige uønskede hændelser).

Tabeller for fuld NMA kan indhentes ved henvendelse til Medicinrådet

Tabel 9-1. PASI90 (uge 10-16) – Relative forskelle for alle sammenligninger (signifikante resultater markeret med fed skrift)

RR	Adalimumab	Apremilast	Bimekizumab	Brodalumab	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Deucravacitinib	Dimethylfumarat	Etanercept 100 mg per uge	Etanercept 50 mg per uge	Guselkumab	Infliximab	Ixekizumab	Placebo	Risankizumab	Secukinumab	Tildrakizumab	Ustekinumab
Adalimumab	Adalimumab	**2,64 (1,33; 5,26) (*)**	0,54 (0,29; 1,02)	0,98 (0,47; 2,06)	1,16 (0,48; 2,79)	1,01 (0,43; 2,40)	1,50 (0,65; 3,44)	3,57 (0,92; 13,85)	1,39 (0,78; 2,50)	2,28 (0,89; 5,81)	0,65 (0,39; 1,08)	**0,23 (0,07; 0,71) (*)**	**0,41 (0,20; 0,85) (*)**	**14,32 (8,98; 22,82) (*)**	0,61 (0,35; 1,08)	0,61 (0,36; 1,05)	0,82 (0,34; 1,99)	1,05 (0,61; 1,79)
Apremilast	0,38 (0,19; 0,75) (*)	Apremilast	**0,20 (0,09; 0,45) (*)**	**0,37 (0,17; 0,82) (*)**	0,44 (0,18; 1,09)	**0,38 (0,16; 0,93) (*)**	0,57 (0,29; 1,10)	1,35 (0,34; 5,37)	**0,53 (0,29; 0,97) (*)**	0,86 (0,33; 2,24)	**0,25 (0,12; 0,52) (*)**	**0,09 (0,03; 0,28) (*)**	**0,16 (0,07; 0,33) (*)**	**5,42 (3,18; 9,22) (*)**	**0,23 (0,12; 0,44) (*)**	**0,23 (0,12; 0,44) (*)**	**0,31 (0,12; 0,77) (*)**	**0,40 (0,21; 0,73) (*)**
Bimekizumab	1,85 (0,98; 3,47)	**4,88 (2,24; 10,63) (*)**	Bimekizumab	1,82 (0,81; 4,07)	2,14 (0,83; 5,51)	1,87 (0,74; 4,73)	**2,77 (1,12; 6,84) (*)**	**6,59 (1,62; 26,80) (*)**	**2,57 (1,32; 5,04) (*)**	**4,21 (1,56; 11,38) (*)**	1,20 (0,58; 2,48)	0,43 (0,13; 1,39)	0,76 (0,35; 1,68)	**26,44 (14,68; 47,63) (*)**	1,13 (0,57; 2,24)	1,13 (0,62; 2,06)	1,51 (0,58; 3,92)	**1,93 (1,06; 3,53) (*)**

RR	Adalimumab	Apremilast	Bimekizumab	Brodalumab	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Deucravacitinib	Dimethylfumarat	Etanercept 100 mg per uge	Etanercept 50 mg per uge	Guselkumab	Infliximab	Ixekizumab	Placebo	Risankizumab	Secukinumab	Tildrakizumab	Ustekinumab
Brodalumab	1,02 (0,48; 2,13)	**2,68 (1,22; 5,91) (*)**	0,55 (0,25; 1,23)	Brodalumab	1,18 (0,45; 3,05)	1,03 (0,40; 2,62)	1,52 (0,61; 3,79)	3,62 (0,89; 14,78)	1,41 (0,71; 2,80)	2,31 (0,85; 6,30)	0,66 (0,30; 1,46)	**0,23 (0,07; 0,77) (*)**	**0,42 (0,19; 0,93) (*)**	**14,53 (8,01; 26,37) (*)**	0,62 (0,30; 1,27)	0,62 (0,32; 1,23)	0,83 (0,32; 2,17)	1,06 (0,59; 1,93)
Certolizumab pegol 200 mg	0,86 (0,36; 2,08)	2,28 (0,92; 5,65)	0,47 (0,18; 1,20)	0,85 (0,33; 2,20)	Certolizumab pegol 200 mg	0,88 (0,49; 1,57)	1,29 (0,47; 3,58)	3,08 (0,70; 13,53)	1,20 (0,57; 2,54)	1,97 (0,69; 5,65)	0,56 (0,22; 1,42)	**0,20 (0,06; 0,71) (*)**	**0,36 (0,14; 0,88) (*)**	**12,36 (5,82; 26,26) (*)**	0,53 (0,22; 1,27)	0,53 (0,23; 1,22)	0,71 (0,25; 1,99)	0,90 (0,40; 2,04)
Certolizumab pegol 400 mg	0,99 (0,42; 2,33)	**2,61 (1,07; 6,34) (*)**	0,53 (0,21; 1,35)	0,97 (0,38; 2,47)	1,14 (0,64; 2,05)	Certolizumab pegol 400 mg	1,48 (0,54; 4,03)	3,52 (0,81; 15,27)	1,37 (0,66; 2,85)	2,25 (0,79; 6,36)	0,64 (0,26; 1,59)	**0,23 (0,06; 0,80) (*)**	**0,41 (0,17; 0,98) (*)**	**14,12 (6,81; 29,30) (*)**	0,61 (0,26; 1,42)	0,61 (0,27; 1,36)	0,81 (0,29; 2,24)	1,03 (0,47; 2,28)
Deucravacitinib	0,67 (0,29; 1,53)	1,77 (0,91; 3,42)	**0,36 (0,15; 0,89) (*)**	0,66 (0,26; 1,64)	0,77 (0,28; 2,15)	0,68 (0,25; 1,85)	Deucravacitinib	2,38 (0,56; 10,19)	0,93 (0,43; 2,02)	1,52 (0,52; 4,42)	0,43 (0,18; 1,05)	**0,15 (0,04; 0,53) (*)**	**0,28 (0,11; 0,67) (*)**	**9,56 (4,75; 19,24) (*)**	**0,41 (0,18; 0,91) (*)**	**0,41 (0,19; 0,90) (*)**	0,55 (0,20; 1,53)	0,70 (0,32; 1,51)
Dimethylfumarat	0,28 (0,07; 1,09)	0,74 (0,19; 2,94)	**0,15 (0,04; 0,62) (*)**	0,28 (0,07; 1,12)	0,32 (0,07; 1,42)	0,28 (0,07; 1,23)	0,42 (0,10; 1,79)	Dimethylfumarat	0,39 (0,10; 1,47)	0,64 (0,14; 2,91)	**0,18 (0,05; 0,73) (*)**	**0,06 (0,01; 0,33) (*)**	**0,12 (0,03; 0,47) (*)**	**4,01 (1,12; 14,32) (*)**	**0,17 (0,04; 0,67) (*)**	**0,17 (0,05; 0,65) (*)**	0,23 (0,05; 1,01)	0,29 (0,08; 1,10)

RR	Adalimumab	Apremilast	Bimekizumab	Brodalumab	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Deucravacitinib	Dimethylfumarat	Etanercept 100 mg per uge	Etanercept 50 mg per uge	Guselkumab	Infliximab	Ixekizumab	Placebo	Risankizumab	Secukinumab	Tildrakizumab	Ustekinumab
Etanercept 100 mg per ge	0,72 (0,40; 1,29)	**1,90 (1,03; 3,49) (*)**	**0,39 (0,20; 0,76) (*)**	0,71 (0,36; 1,40)	0,83 (0,39; 1,76)	0,73 (0,35; 1,51)	1,07 (0,49; 2,33)	2,56 (0,68; 9,67)	Etanercept 100 mg per uge	1,64 (0,77; 3,47)	**0,47 (0,24; 0,89) (*)**	**0,17 (0,06; 0,49) (*)**	**0,30 (0,17; 0,52) (*)**	**10,27 (7,03; 15,01) (*)**	**0,44 (0,25; 0,77) (*)**	**0,44 (0,27; 0,72) (*)**	0,59 (0,27; 1,26)	0,75 (0,48; 1,18)
Etanercept 50 mg per uge	0,44 (0,17; 1,12)	1,16 (0,45; 3,02)	**0,24 (0,09; 0,64) (*)**	0,43 (0,16; 1,18)	0,51 (0,18; 1,46)	0,44 (0,16; 1,26)	0,66 (0,23; 1,91)	1,57 (0,34; 7,14)	0,61 (0,29; 1,30)	Etanercept 50 mg per uge	**0,28 (0,11; 0,76) (*)**	**0,10 (0,03; 0,37) (*)**	**0,18 (0,07; 0,46) (*)**	**6,28 (2,76; 14,32) (*)**	**0,27 (0,11; 0,68) (*)**	**0,27 (0,11; 0,65) (*)**	0,36 (0,12; 1,04)	0,46 (0,19; 1,09)
Guselkumab	1,54 (0,93; 2,57)	**4,07 (1,92; 8,65) (*)**	0,83 (0,40; 1,72)	1,52 (0,68; 3,36)	1,78 (0,71; 4,51)	1,56 (0,63; 3,88)	2,31 (0,95; 5,58)	**5,50 (1,37; 22,03) (*)**	**2,15 (1,12; 4,12) (*)**	**3,51 (1,32; 9,36) (*)**	Guselkumab	0,36 (0,11; 1,14)	0,64 (0,29; 1,39)	**22,06 (12,70; 38,33) (*)**	0,95 (0,49; 1,82)	0,95 (0,53; 1,70)	1,26 (0,50; 3,22)	1,61 (0,87; 2,98)
Infliximab	**4,34 (1,41; 13,38) (*)**	**11,47 (3,62; 36,36) (*)**	2,35 (0,72; 7,66)	**4,27 (1,31; 13,98) (*)**	**5,03 (1,42; 17,83) (*)**	**4,40 (1,26; 15,40) (*)**	**6,50 (1,88; 22,46) (*)**	**15,49 (3,02; 79,47) (*)**	**6,05 (2,06; 17,78) (*)**	**9,89 (2,68; 36,45) (*)**	2,82 (0,88; 9,02)	Infliximab	1,79 (0,56; 5,76)	**62,12 (22,26; 173,37) (*)**	2,66 (0,87; 8,18)	2,66 (0,89; 7,96)	3,55 (1,00; 12,68)	**4,54 (1,54; 13,41) (*)**
Ixekizumab	**2,42 (1,18; 4,98) (*)**	**6,40 (3,00; 13,66) (*)**	1,31 (0,60; 2,89)	**2,39 (1,08; 5,28) (*)**	**2,80 (1,14; 6,91) (*)**	**2,46 (1,02; 5,93) (*)**	**3,63 (1,49; 8,84) (*)**	**8,64 (2,14; 34,89) (*)**	**3,37 (1,93; 5,90) (*)**	**5,52 (2,18; 13,98) (*)**	1,57 (0,72; 3,42)	0,56 (0,17; 1,79)	Ixekizumab	**34,66 (19,57; 61,40) (*)**	1,49 (0,74; 2,99)	1,49 (0,77; 2,85)	1,98 (0,80; 4,93)	**2,53 (1,40; 4,58) (*)**

RR	Adalimumab	Apremilast	Bimekizumab	Brodalumab	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Deucravacitinib	Dimethylfumarat	Etanercept 100 mg per uge	Etanercept 50 mg per uge	Guselkumab	Infliximab	Ixekizumab	Placebo	Risankizumab	Secukinumab	Tildrakizumab	Ustekinumab
Placebo	**0,07 (0,04; 0,11) (*)**	**0,18 (0,11; 0,31) (*)**	**0,04 (0,02; 0,07) (*)**	**0,07 (0,04; 0,12) (*)**	**0,08 (0,04; 0,17) (*)**	**0,07 (0,03; 0,15) (*)**	**0,10 (0,05; 0,21) (*)**	**0,25 (0,07; 0,89) (*)**	**0,10 (0,07; 0,14) (*)**	**0,16 (0,07; 0,36) (*)**	**0,05 (0,03; 0,08) (*)**	**0,02 (0,01; 0,04) (*)**	**0,03 (0,02; 0,05) (*)**	Placebo	**0,04 (0,03; 0,07) (*)**	**0,04 (0,03; 0,06) (*)**	**0,06 (0,03; 0,12) (*)**	**0,07 (0,05; 0,10) (*)**
Risankizumab	1,63 (0,93; 2,86)	**4,31 (2,29; 8,09) (*)**	0,88 (0,45; 1,75)	1,60 (0,78; 3,28)	1,89 (0,79; 4,50)	1,65 (0,71; 3,86)	**2,44 (1,09; 5,43) (*)**	**5,81 (1,50; 22,48) (*)**	**2,27 (1,30; 3,97) (*)**	**3,71 (1,47; 9,34) (*)**	1,06 (0,55; 2,04)	0,38 (0,12; 1,15)	0,67 (0,33; 1,35)	**23,32 (14,76; 36,84) (*)**	Risankizumab	1,00 (0,60; 1,67)	1,33 (0,55; 3,21)	**1,70 (1,05; 2,75) (*)**
Secukinumab	1,63 (0,95; 2,79)	**4,31 (2,28; 8,15) (*)**	0,88 (0,49; 1,61)	1,60 (0,82; 3,16)	1,89 (0,82; 4,34)	1,65 (0,73; 3,72)	**2,44 (1,11; 5,38) (*)**	**5,82 (1,54; 22,03) (*)**	**2,27 (1,39; 3,71) (*)**	**3,71 (1,53; 8,99) (*)**	1,06 (0,59; 1,90)	0,38 (0,13; 1,12)	0,67 (0,35; 1,29)	**23,33 (15,77; 34,50) (*)**	1,00 (0,60; 1,67)	Secukinumab	1,33 (0,58; 3,09)	**1,70 (1,12; 2,60) (*)**
Tildrakizumab	1,22 (0,50; 2,97)	**3,23 (1,29; 8,06) (*)**	0,66 (0,25; 1,72)	1,20 (0,46; 3,14)	1,41 (0,50; 3,99)	1,24 (0,45; 3,44)	1,83 (0,65; 5,11)	4,36 (0,99; 19,22)	1,70 (0,79; 3,65)	2,78 (0,96; 8,07)	0,79 (0,31; 2,02)	0,28 (0,08; 1,00)	0,50 (0,20; 1,25)	**17,48 (8,15; 37,47) (*)**	0,75 (0,31; 1,80)	0,75 (0,32; 1,74)	Tildrakizumab	1,28 (0,56; 2,91)
Ustekinumab	0,96 (0,56; 1,64)	**2,53 (1,37; 4,67) (*)**	**0,52 (0,28; 0,95) (*)**	0,94 (0,52; 1,71)	1,11 (0,49; 2,50)	0,97 (0,44; 2,14)	1,43 (0,66; 3,10)	3,41 (0,91; 12,79)	1,33 (0,85; 2,10)	2,18 (0,92; 5,17)	0,62 (0,34; 1,15)	**0,22 (0,07; 0,65) (*)**	**0,39 (0,22; 0,71) (*)**	**13,68 (9,59; 19,52) (*)**	**0,59 (0,36; 0,95) (*)**	**0,59 (0,38; 0,90) (*)**	0,78 (0,34; 1,78)	Ustekinumab

Tabel 9-2. PASI90 (uge 24-52) – Relative forskelle for alle sammenligninger (signifikante resultater markeret med fed skrift)

RR	Adalimumab	Bimekizumab	Brodalumab	Dimethylfumarat	Guselkumab	Ixekizumab	Risankizumab	Secukinumab	Ustekinumab
Adalimumab	Adalimumab	**0,60 (0,51; 0,71) (*)**	**0,56 (0,44; 0,70) (*)**	**4,37 (2,70; 7,08) (*)**	**0,62 (0,51; 0,75) (*)**	**0,61 (0,50; 0,75) (*)**	**0,49 (0,40; 0,60) (*)**	**0,72 (0,60; 0,86) (*)**	0,86 (0,72; 1,03)
Bimekizumab	**1,66 (1,41; 1,95) (*)**	Bimekizumab	0,92 (0,78; 1,09)	**7,25 (4,61; 11,42) (*)**	1,02 (0,92; 1,13)	1,02 (0,91; 1,14)	**0,81 (0,71; 0,92) (*)**	**1,20 (1,11; 1,29) (*)**	**1,43 (1,31; 1,56) (*)**
Brodalumab	**1,80 (1,43; 2,27) (*)**	1,08 (0,92; 1,28)	Brodalumab	**7,87 (4,91; 12,60) (*)**	1,11 (0,94; 1,31)	1,10 (0,93; 1,31)	0,88 (0,73; 1,05)	**1,30 (1,11; 1,52) (*)**	**1,55 (1,34; 1,79) (*)**
Dimethylfumarat	**0,23 (0,14; 0,37) (*)**	**0,14 (0,09; 0,22) (*)**	**0,13 (0,08; 0,20) (*)**	Dimethylfumarat	**0,14 (0,09; 0,22) (*)**	**0,14 (0,09; 0,22) (*)**	**0,11 (0,07; 0,18) (*)**	**0,16 (0,11; 0,26) (*)**	**0,20 (0,13; 0,31) (*)**
Guselkumab	**1,62 (1,34; 1,96) (*)**	0,98 (0,88; 1,08)	0,90 (0,77; 1,06)	**7,09 (4,54; 11,07) (*)**	Guselkumab	1,00 (0,94; 1,05)	**0,79 (0,70; 0,90) (*)**	**1,17 (1,09; 1,25) (*)**	**1,40 (1,28; 1,52) (*)**
Ixekizumab	**1,63 (1,34; 1,98) (*)**	0,98 (0,88; 1,10)	0,91 (0,77; 1,07)	**7,12 (4,55; 11,14) (*)**	1,00 (0,95; 1,06)	Ixekizumab	**0,80 (0,69; 0,91) (*)**	**1,17 (1,08; 1,28) (*)**	**1,40 (1,28; 1,54) (*)**
Risankizumab	**2,05 (1,66; 2,52) (*)**	**1,24 (1,08; 1,41) (*)**	**1,14 (0,95; 1,37)**	**8,96 (5,70; 14,07) (*)**	**1,26 (1,11; 1,44) (*)**	**1,26 (1,10; 1,44) (*)**	Risankizumab	**1,48 (1,32; 1,65) (*)**	**1,77 (1,58; 1,97) (*)**

RR	Adalimumab	Bimekizumab	Brodalumab	Dimethylfumarat	Guselkumab	Ixekizumab	Risankizumab	Secukinumab	Ustekinumab
Secukinumab	**1,39 (1,16; 1,66) (*)**	**0,84 (0,77; 0,90) (*)**	**0,77 (0,66; 0,90) (*)**	**6,06 (3,87; 9,49) (*)**	**0,86 (0,80; 0,92) (*)**	**0,85 (0,78; 0,93) (*)**	**0,68 (0,61; 0,76) (*)**	Secukinumab	**1,19 (1,13; 1,27) (*)**
Ustekinumab	1,16 (0,97; 1,39)	**0,70 (0,64; 0,76) (*)**	**0,65 (0,56; 0,75) (*)**	**5,07 (3,24; 7,95) (*)**	**0,72 (0,66; 0,78) (*)**	**0,71 (0,65; 0,78) (*)**	**0,57 (0,51; 0,63) (*)**	**0,84 (0,79; 0,89) (*)**	Ustekinumab

Tabel 9-3. Alvorlige uønskede hændelser (uge 10-16) – Relative forskelle for alle sammenligninger (signifikante resultater markeret med fed skrift)

RR	Adalimumab	Apremilast	Bimekizumab	Brodalumab	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Deucravacitinib	Etanercept 100 mg per uge	Guselkumab	Infliximab	Ixekizumab	Placebo	Risankizumab	Secukinumab	Tildrakizumab	Ustekinumab
Adalimumab	Adalimumab	1,10 (0,53; 2,29)	0,99 (0,40; 2,42)	0,93 (0,41; 2,12)	2,24 (0,62; 8,14)	0,90 (0,32; 2,56)	1,22 (0,50; 2,95)	1,05 (0,53; 2,07)	1,11 (0,49; 2,53)	0,63 (0,26; 1,56)	0,98 (0,40; 2,42)	0,86 (0,51; 1,45)	1,78 (0,97; 3,27)	0,83 (0,40; 1,72)	1,15 (0,38; 3,47)	0,87 (0,46; 1,65)
Apremilast	0,91 (0,44; 1,90)	Apremilast	0,90 (0,36; 2,22)	0,85 (0,37; 1,94)	2,04 (0,56; 7,40)	0,82 (0,29; 2,33)	1,11 (0,50; 2,47)	0,96 (0,50; 1,84)	1,01 (0,37; 2,76)	0,57 (0,23; 1,42)	0,90 (0,37; 2,17)	0,78 (0,46; 1,32)	1,62 (0,80; 3,29)	0,75 (0,36; 1,58)	1,04 (0,35; 3,14)	0,79 (0,41; 1,52)

RR	Adalimumab	Apremilast	Bimekizumab	Brodalumab	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Deucravacitinib	Etanercept 100 mg per uge	Guselkumab	Infliximab	Ixekizumab	Placebo	Risankizumab	Secukinumab	Tildrakizumab	Ustekinumab
Bimekizumab	1,01 (0,41; 2,48)	1,11 (0,45; 2,75)	Bimekizumab	0,94 (0,36; 2,45)	2,27 (0,56; 9,12)	0,92 (0,29; 2,93)	1,23 (0,44; 3,45)	1,07 (0,46; 2,46)	1,13 (0,37; 3,48)	0,64 (0,23; 1,82)	1,00 (0,36; 2,79)	0,87 (0,41; 1,82)	1,80 (0,76; 4,28)	0,84 (0,41; 1,72)	1,16 (0,34; 3,93)	0,88 (0,43; 1,83)
Brodalumab	1,07 (0,47; 2,45)	1,18 (0,52; 2,70)	1,06 (0,41; 2,75)	Brodalumab	2,40 (0,63; 9,21)	0,97 (0,32; 2,93)	1,31 (0,50; 3,42)	1,13 (0,52; 2,44)	1,20 (0,41; 3,48)	0,68 (0,25; 1,80)	1,06 (0,40; 2,79)	0,92 (0,48; 1,75)	1,91 (0,85; 4,27)	0,89 (0,40; 1,98)	1,23 (0,38; 3,95)	0,94 (0,47; 1,88)
Certolizumab pegol 200 mg	0,45 (0,12; 1,62)	0,49 (0,14; 1,78)	0,44 (0,11; 1,77)	0,42 (0,11; 1,59)	Certolizumab pegol 200 mg	0,40 (0,15; 1,08)	0,54 (0,14; 2,16)	0,47 (0,14; 1,63)	0,50 (0,12; 2,14)	0,28 (0,07; 1,13)	0,44 (0,11; 1,75)	0,38 (0,12; 1,25)	0,79 (0,22; 2,87)	0,37 (0,10; 1,35)	0,51 (0,11; 2,36)	0,39 (0,11; 1,35)
Certolizumab pegol 400 mg	1,11 (0,39; 3,13)	1,22 (0,43; 3,43)	1,09 (0,34; 3,49)	1,03 (0,34; 3,11)	2,47 (0,93; 6,60)	Certolizumab pegol 400 mg	1,35 (0,43; 4,25)	1,16 (0,44; 3,11)	1,23 (0,36; 4,26)	0,70 (0,22; 2,23)	1,09 (0,35; 3,43)	0,95 (0,39; 2,33)	1,97 (0,70; 5,53)	0,92 (0,32; 2,60)	1,27 (0,34; 4,75)	0,96 (0,36; 2,58)
Deucravacitinib	0,82 (0,34; 1,99)	0,90 (0,41; 2,01)	0,81 (0,29; 2,27)	0,77 (0,29; 2,00)	1,84 (0,46; 7,31)	0,74 (0,24; 2,35)	Deucravacitinib	0,86 (0,38; 1,99)	0,92 (0,30; 2,79)	0,52 (0,19; 1,45)	0,81 (0,29; 2,24)	0,70 (0,34; 1,44)	1,46 (0,61; 3,51)	0,68 (0,28; 1,66)	0,94 (0,28; 3,16)	0,72 (0,32; 1,63)

RR	Adalimumab	Apremilast	Bimekizumab	Brodalumab	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Deucravacitinib	Etanercept 100 mg per uge	Guselkumab	Inflximab	Ixekizumab	Placebo	Risankizumab	Secukinumab	Tildrakizumab	Ustekinumab
Etanercept 100 mg per uge	0,95 (0,48; 1,87)	1,05 (0,54; 2,01)	0,94 (0,41; 2,17)	0,89 (0,41; 1,91)	2,13 (0,61; 7,39)	0,86 (0,32; 2,30)	1,16 (0,50; 2,67)	Etanercept 100 mg per uge	1,06 (0,41; 2,77)	0,60 (0,25; 1,42)	0,94 (0,47; 1,86)	0,82 (0,53; 1,27)	1,69 (0,87; 3,27)	0,79 (0,41; 1,51)	1,09 (0,41; 2,92)	0,83 (0,48; 1,44)
Guselkumab	0,90 (0,40; 2,04)	0,99 (0,36; 2,68)	0,89 (0,29; 2,73)	0,84 (0,29; 2,43)	2,01 (0,47; 8,62)	0,81 (0,23; 2,81)	1,09 (0,36; 3,33)	0,94 (0,36; 2,46)	Guselkumab	0,57 (0,18; 1,75)	0,88 (0,29; 2,72)	0,77 (0,33; 1,81)	1,60 (0,62; 4,11)	0,74 (0,27; 2,02)	1,03 (0,28; 3,77)	0,78 (0,31; 1,99)
Infliximab	1,58 (0,64; 3,91)	1,74 (0,70; 4,30)	1,56 (0,55; 4,44)	1,48 (0,55; 3,92)	3,54 (0,88; 14,24)	1,43 (0,45; 4,58)	1,93 (0,69; 5,39)	1,67 (0,71; 3,93)	1,76 (0,57; 5,46)	Inflximab	1,56 (0,55; 4,40)	1,36 (0,65; 2,84)	**2,82 (1,15; 6,91) (*)**	1,31 (0,53; 3,26)	1,82 (0,53; 6,17)	1,38 (0,60; 3,20)
Ixekizumab	1,02 (0,41; 2,49)	1,12 (0,46; 2,71)	1,00 (0,36; 2,80)	0,95 (0,36; 2,49)	2,27 (0,57; 9,03)	0,92 (0,29; 2,90)	1,24 (0,45; 3,43)	1,07 (0,54; 2,12)	1,13 (0,37; 3,48)	0,64 (0,23; 1,81)	Ixekizumab	0,87 (0,42; 1,81)	1,81 (0,75; 4,38)	0,84 (0,35; 2,04)	1,16 (0,36; 3,76)	0,89 (0,39; 2,00)
Placebo	1,16 (0,69; 1,97)	1,28 (0,76; 2,17)	1,15 (0,55; 2,41)	1,09 (0,57; 2,07)	2,61 (0,80; 8,49)	1,05 (0,43; 2,59)	1,42 (0,69; 2,91)	1,23 (0,79; 1,90)	1,30 (0,55; 3,06)	0,74 (0,35; 1,54)	1,15 (0,55; 2,38)	Placebo	**2,07 (1,24; 3,46) (*)**	0,97 (0,57; 1,64)	1,34 (0,50; 3,55)	1,02 (0,68; 1,52)

RR	Adalimumab	Apremilast	Bimekizumab	Brodalumab	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Deucravacitinib	Etanercept 100 mg per uge	Guselkumab	Inflximab	Ixekizumab	Placebo	Risankizumab	Secukinumab	Tildrakizumab	Ustekinumab
Risankizumab	0,56 (0,31; 1,03)	0,62 (0,30; 1,26)	0,56 (0,23; 1,32)	0,52 (0,23; 1,17)	1,26 (0,35; 4,55)	0,51 (0,18; 1,43)	0,68 (0,29; 1,64)	0,59 (0,31; 1,14)	0,63 (0,24; 1,61)	**0,36 (0,14; 0,87) (*)**	0,55 (0,23; 1,34)	**0,48 (0,29; 0,80) (*)**	Risankizumab	**0,47 (0,23; 0,93) (*)**	0,64 (0,21; 1,93)	**0,49 (0,28; 0,86) (*)**
Secukinumab	1,21 (0,58; 2,51)	1,33 (0,63; 2,78)	1,19 (0,58; 2,43)	1,12 (0,51; 2,50)	2,70 (0,74; 9,83)	1,09 (0,38; 3,09)	1,47 (0,60; 3,58)	1,27 (0,66; 2,43)	1,34 (0,49; 3,66)	0,76 (0,31; 1,89)	1,19 (0,49; 2,87)	1,04 (0,61; 1,76)	**2,15 (1,08; 4,27) (*)**	Secukinumab	1,38 (0,46; 4,16)	1,05 (0,65; 1,70)
Tildrakizumab	0,87 (0,29; 2,64)	0,96 (0,32; 2,88)	0,86 (0,25; 2,91)	0,81 (0,25; 2,61)	1,95 (0,42; 8,98)	0,79 (0,21; 2,96)	1,06 (0,32; 3,56)	0,92 (0,34; 2,46)	0,97 (0,27; 3,56)	0,55 (0,16; 1,87)	0,86 (0,27; 2,77)	0,75 (0,28; 1,99)	1,55 (0,52; 4,65)	0,72 (0,24; 2,17)	Tildrakizumab	0,76 (0,27; 2,16)
Ustekinumab	1,15 (0,61; 2,16)	1,26 (0,66; 2,42)	1,13 (0,55; 2,34)	1,07 (0,53; 2,15)	2,57 (0,74; 8,91)	1,04 (0,39; 2,77)	1,40 (0,61; 3,17)	1,21 (0,70; 2,09)	1,28 (0,50; 3,25)	0,72 (0,31; 1,68)	1,13 (0,50; 2,55)	0,98 (0,66; 1,47)	**2,04 (1,16; 3,58) (*)**	0,95 (0,59; 1,54)	1,31 (0,46; 3,74)	Ustekinumab

Tabel 9-4. Alvorlige uønskede hændelser (uge 24-56) – Relative forskelle for alle sammenligninger (signifikante resultater markeret med fed skrift)

RR	Adalimumab	Apremilast	Bimekizumab	Brodalumab	Certolizumab pegol 200	Certolizumab pegol 400	Deucravacitinib	Dimethylfumarat	Etanercept 100	Guselkumab	Infliximab	Ixekizumab	Placebo	Risankizumab	Secukinumab	Tildrakizumab	Ustekinumab
Adalimumab	Adalimumab	1,22 (0,61; 2,45)	1,36 (0,68; 2,73)	1,06 (0,52; 2,18)	2,51 (0,70; 8,94)	1,01 (0,37; 2,80)	1,36 (0,58; 3,21)	1,82 (0,66; 5,04)	1,17 (0,63; 2,16)	1,17 (0,67; 2,03)	0,71 (0,29; 1,70)	0,98 (0,51; 1,86)	0,96 (0,60; 1,55)	1,70 (0,98; 2,95)	1,05 (0,61; 1,79)	1,28 (0,44; 3,77)	1,13 (0,66; 1,94)
Apremilast	0,82 (0,41; 1,65)	Apremilast	1,12 (0,49; 2,54)	0,87 (0,40; 1,89)	2,06 (0,57; 7,48)	0,83 (0,29; 2,35)	1,12 (0,50; 2,49)	1,49 (0,50; 4,42)	0,96 (0,50; 1,83)	0,96 (0,49; 1,88)	0,58 (0,24; 1,44)	0,80 (0,39; 1,64)	0,79 (0,47; 1,33)	1,39 (0,71; 2,74)	0,86 (0,45; 1,63)	1,05 (0,35; 3,16)	0,93 (0,50; 1,74)
Bimekizumab	0,73 (0,37; 1,47)	0,89 (0,39; 2,03)	Bimekizumab	0,78 (0,34; 1,78)	1,84 (0,48; 7,02)	0,74 (0,25; 2,23)	1,00 (0,38; 2,60)	1,33 (0,44; 4,05)	0,86 (0,41; 1,79)	0,86 (0,43; 1,70)	0,52 (0,20; 1,37)	0,72 (0,34; 1,53)	0,71 (0,37; 1,33)	1,24 (0,60; 2,56)	0,77 (0,41; 1,43)	0,94 (0,30; 2,99)	0,83 (0,44; 1,57)
Brodalumab	0,94 (0,46; 1,93)	1,15 (0,53; 2,48)	1,28 (0,56; 2,93)	Brodalumab	2,36 (0,63; 8,75)	0,95 (0,33; 2,76)	1,28 (0,51; 3,20)	1,71 (0,60; 4,85)	1,10 (0,55; 2,20)	1,10 (0,58; 2,09)	0,67 (0,26; 1,69)	0,92 (0,45; 1,88)	0,90 (0,51; 1,61)	1,59 (0,79; 3,20)	0,98 (0,52; 1,85)	1,20 (0,39; 3,71)	1,07 (0,58; 1,97)

RR	Adalimumab	Apremilast	Bimekizumab	Brodalumab	Certolizumab pegol 200	Certolizumab pegol 400	Deucravacitinib	Dimethylfumarat	Etanercept 100	Guselkumab	Inflixima b	Ixekizumab	Placebo	Risankizumab	Secukinumab	Tildrakizumab	Ustekinumab
Certolizumab pegol 200	0,40 (0,11; 1,42)	0,49 (0,13; 1,77)	0,54 (0,14; 2,08)	0,42 (0,11; 1,58)	Certolizumab pegol 200	0,40 (0,15; 1,08)	0,54 (0,14; 2,16)	0,72 (0,16; 3,32)	0,47 (0,13; 1,61)	0,47 (0,13; 1,64)	0,28 (0,07; 1,13)	0,39 (0,11; 1,40)	0,38 (0,12; 1,25)	0,68 (0,19; 2,40)	0,42 (0,12; 1,44)	0,51 (0,11; 2,35)	0,45 (0,13; 1,55)
Certolizumab pegol 400	0,99 (0,36; 2,72)	1,20 (0,43; 3,40)	1,35 (0,45; 4,04)	1,05 (0,36; 3,05)	2,47 (0,93; 6,60)	Certolizumab pegol 400	1,34 (0,43; 4,24)	1,79 (0,48; 6,68)	1,15 (0,43; 3,07)	1,15 (0,43; 3,12)	0,70 (0,22; 2,23)	0,96 (0,35; 2,68)	0,95 (0,39; 2,33)	1,67 (0,61; 4,59)	1,03 (0,39; 2,74)	1,26 (0,34; 4,73)	1,12 (0,43; 2,94)
Deucravacitinib	0,73 (0,31; 1,73)	0,90 (0,40; 2,00)	1,00 (0,38; 2,61)	0,78 (0,31; 1,96)	1,84 (0,46; 7,33)	0,74 (0,24; 2,35)	Deucravacitinib	1,34 (0,40; 4,43)	0,86 (0,38; 1,96)	0,86 (0,37; 1,98)	0,52 (0,19; 1,45)	0,72 (0,30; 1,72)	0,71 (0,35; 1,45)	1,25 (0,53; 2,91)	0,77 (0,34; 1,73)	0,94 (0,28; 3,15)	0,83 (0,37; 1,86)
Dimethylfumarat	0,55 (0,20; 1,53)	0,67 (0,23; 1,99)	0,75 (0,25; 2,28)	0,59 (0,21; 1,66)	1,38 (0,30; 6,32)	0,56 (0,15; 2,08)	0,75 (0,23; 2,48)	Dimethylfumarat	0,64 (0,23; 1,81)	0,64 (0,24; 1,70)	0,39 (0,12; 1,31)	0,54 (0,19; 1,52)	0,53 (0,20; 1,39)	0,93 (0,37; 2,36)	0,58 (0,22; 1,52)	0,70 (0,18; 2,76)	0,62 (0,24; 1,65)

RR	Adalimumab	Apremilast	Bimekizumab	Brodalumab	Certolizumab pegol 200	Certolizumab pegol 400	Deucravacitinib	Dimethylfumarat	Etanercept 100	Guselkumab	Infliximab	Ixekizumab	Placebo	Risankizumab	Secukinumab	Tildrakizumab	Ustekinumab
Etanercept 100	0,85 (0,46; 1,58)	1,04 (0,55; 1,99)	1,17 (0,56; 2,44)	0,91 (0,45; 1,82)	2,14 (0,62; 7,42)	0,87 (0,33; 2,30)	1,16 (0,51; 2,66)	1,55 (0,55; 4,36)	Etanercept 100	1,00 (0,58; 1,73)	0,61 (0,26; 1,42)	0,84 (0,49; 1,44)	0,82 (0,54; 1,26)	1,45 (0,80; 2,64)	0,89 (0,54; 1,50)	1,10 (0,41; 2,93)	0,97 (0,59; 1,59)
Guselkumab	0,85 (0,49; 1,48)	1,04 (0,53; 2,04)	1,17 (0,59; 2,32)	0,91 (0,48; 1,73)	2,14 (0,61; 7,52)	0,87 (0,32; 2,34)	1,16 (0,50; 2,69)	1,55 (0,59; 4,10)	1,00 (0,58; 1,73)	Guselkumab	0,61 (0,26; 1,42)	0,84 (0,51; 1,37)	0,82 (0,53; 1,27)	1,45 (0,84; 2,51)	0,89 (0,62; 1,30)	1,09 (0,38; 3,14)	0,97 (0,63; 1,49)
Infliximab	1,41 (0,59; 3,39)	1,72 (0,70; 4,25)	1,93 (0,73; 5,10)	1,50 (0,59; 3,83)	3,54 (0,88; 14,23)	1,43 (0,45; 4,57)	1,92 (0,69; 5,37)	2,57 (0,76; 8,63)	1,65 (0,71; 3,86)	1,65 (0,70; 3,89)	Infliximab	1,38 (0,57; 3,37)	1,36 (0,65; 2,84)	**2,40 (1,00; 5,72) (*)**	1,48 (0,64; 3,39)	1,81 (0,53; 6,14)	1,60 (0,71; 3,64)
Ixekizumab	1,02 (0,54; 1,95)	1,25 (0,61; 2,55)	1,40 (0,66; 2,97)	1,09 (0,53; 2,24)	2,57 (0,72; 9,21)	1,04 (0,37; 2,89)	1,39 (0,58; 3,34)	1,86 (0,66; 5,25)	1,20 (0,70; 2,06)	1,20 (0,73; 1,96)	0,72 (0,30; 1,77)	Ixekizumab	0,98 (0,60; 1,63)	1,74 (0,93; 3,25)	1,07 (0,64; 1,80)	1,31 (0,45; 3,82)	1,16 (0,70; 1,94)

RR	Adalimumab	Apremilast	Bimekizumab	Brodalumab	Certolizumab pegol 200	Certolizumab pegol 400	Deucravacitinib	Dimethylfumarat	Etanercept 100	Guselkumab	Infliximab	Ixekizumab	Placebo	Risankizumab	Secukinumab	Tildrakizumab	Ustekinumab
Placebo	1,04 (0,65; 1,67)	1,27 (0,75; 2,14)	1,42 (0,75; 2,68)	1,11 (0,62; 1,97)	2,61 (0,80; 8,48)	1,05 (0,43; 2,59)	1,41 (0,69; 2,90)	1,89 (0,72; 4,95)	1,22 (0,80; 1,86)	1,22 (0,79; 1,88)	0,74 (0,35; 1,54)	1,02 (0,61; 1,68)	Placebo	**1,76 (1,11; 2,80) (*)**	1,09 (0,74; 1,60)	1,33 (0,50; 3,53)	1,18 (0,82; 1,69)
Risankizumab	0,59 (0,34; 1,02)	0,72 (0,37; 1,41)	0,80 (0,39; 1,66)	0,63 (0,31; 1,26)	1,48 (0,42; 5,24)	0,60 (0,22; 1,64)	0,80 (0,34; 1,87)	1,07 (0,42; 2,71)	0,69 (0,38; 1,25)	0,69 (0,40; 1,19)	**0,42 (0,17; 1,00) (*)**	0,58 (0,31; 1,08)	**0,57 (0,36; 0,90) (*)**	Risankizumab	0,62 (0,38; 1,01)	0,75 (0,26; 2,20)	0,67 (0,41; 1,08)
Secukinumab	0,96 (0,56; 1,63)	1,16 (0,61; 2,21)	1,30 (0,70; 2,44)	1,02 (0,54; 1,91)	2,40 (0,69; 8,27)	0,97 (0,37; 2,57)	1,30 (0,58; 2,93)	1,74 (0,66; 4,58)	1,12 (0,67; 1,87)	1,12 (0,77; 1,62)	0,68 (0,29; 1,55)	0,93 (0,56; 1,57)	0,92 (0,63; 1,35)	1,62 (0,99; 2,65)	Secukinumab	1,22 (0,43; 3,44)	1,08 (0,79; 1,48)
Tildrakizumab	0,78 (0,27; 2,30)	0,95 (0,32; 2,86)	1,06 (0,34; 3,39)	0,83 (0,27; 2,56)	1,96 (0,43; 9,01)	0,79 (0,21; 2,96)	1,06 (0,32; 3,56)	1,42 (0,36; 5,55)	0,91 (0,34; 2,44)	0,91 (0,32; 2,62)	0,55 (0,16; 1,88)	0,76 (0,26; 2,22)	0,75 (0,28; 1,99)	1,32 (0,45; 3,87)	0,82 (0,29; 2,30)	Tildrakizumab	0,89 (0,32; 2,47)

RR	Adalimumab	Apremilast	Bimekizumab	Brodalumab	Certolizumab pegol 200	Certolizumab pegol 400	Deucravacitinib	Dimethylfumarat	Etanercept 100	Guselkumab	Infliximab	Ixekizumab	Placebo	Risankizumab	Secukinumab	Tildrakizumab	Ustekinumab
Ustekinumab	0,88 (0,52; 1,50)	1,07 (0,57; 2,01)	1,20 (0,64; 2,27)	0,94 (0,51; 1,73)	2,21 (0,65; 7,57)	0,89 (0,34; 2,34)	1,20 (0,54; 2,67)	1,60 (0,61; 4,23)	1,03 (0,63; 1,69)	1,03 (0,67; 1,58)	0,62 (0,27; 1,42)	0,86 (0,52; 1,44)	0,85 (0,59; 1,22)	1,50 (0,92; 2,42)	0,92 (0,68; 1,26)	1,13 (0,40; 3,15)	Ustekinumab

Bilag 5: Langtidsdata for PASI90, SAE, PASI75 og DLQI0-1

Resultater for langtidsdata som ikke indgår i NMA pga. manglende komparator.

Tabel 9-5. Overblik over langtidsdata for PASI90

Studie	Intervention	Tidshorisont, uger	Antal patienter	PASI90, %
BE RADIANT	Bimekizumab	96	306	93
BE BRIGHT (BE VIVID, BE READY og BE SURE)	Bimekizumab	196/200	197	88
AMAGINE-2	Brodalumab	120	90	76
CIMPACT	Certolizumab pegol 200 el 400 mg	144	48	67
CIMPASI- 1 og CIMPASI-2	Certolizumab pegol 200 el 400 mg	144	172	42
PSO-1 og PSO-2	Deucravacitinib	148	339	53
VOYAGE-1	Guselkumab	252	391	84
VOYAGE-2	Guselkumab	252	560	82
UNCOVER-1 og UNCOVER-2	Ixekizumab	264	206	71
UNCOVER-3	Ixekizumab	264	194	90
LIMMitless (UltIMMa-1, UltIMMa-2, SustaIMM, NCT03255382, IMMvent)	Risankizumab	172	675	63
ERASURE og FIXTURE	Secukinumab	260	285	81
CLEAR	Secukinumab	104	154	75
reSURFACE-1 og resurface-2	Tildrakizumab	244	235	66

Tabel 9-6. Overblik over langtidsdata for alvorlige uønskede hændelser (SAE)

Studie	Intervention	Tidshorisont, uger	Antal patienter	Alvorlige uønskede hændelser, IR %
AMAGINE-2 og 3	Brodalumab	120	339	9,4
CIMPACT, CIMPASI-1, CIMPASI-2	Certolizumab pegol	144	995	7,5
POETYK PSO-1, PSO-2	Deucravacitinib	148	1.519	5,5
UNCOVER-1 og UNCOVER-2	Ixekizumab	264	206	6,8
UNCOVER-3	Ixekizumab	264	194	3,7
LIMMitless (UltIMMa-1, UltIMMa-2, SustaIMM, NCT03255382, IMMvent)	Risankizumab	208	897	6,9
CLEAR	Secukinumab	104	307	4,2
reSURFACE-1 og resurface-2	Tildrakizumab	256	872	9,3

Tabel 9-7. Overblik over langtidsdata for PASI75

Studie	Intervention	Tidshorisont, uger	Antal patienter	PASI75, %
AMAGINE-2	Brodalumab	120	90	84
CIMPACT	Certolizumab pegol	144	48	85
CIMPASI- 1 og CIMPASI-2	Certolizumab pegol	144	175	73
PSO-1 og PSO-2	Deucravacitinib	148	339	79
UNCOVER-1 og UNCOVER-2	Ixekizumab	264	206	90

Studie	Intervention	Tidshorisont, uger	Antal patienter	PASI75, %
UNCOVER-3	Ixekizumab	264	194	97
ERASURE og FIXTURE	Secukinumab	260	285	63
CLEAR	Secukinumab	104	154	90
reSURFACE-1 og resurface-2	Tildrakizumab	244	235	89

Tabel 9-8. Overblik over langtidsdata for DLQI 0-1

Studie	Intervention	Tidshorisont, uger	Antal patienter	DLQI 0-1, %
BE RADIANT	Bimekizumab	144	336	90
BE BRIGHT (BE VIVID, BE READY og BE SURE)	Bimekizumab	196/200	197	83
CIMPASI- 1 og CIMPASI-2	Certolizumab pegol	144	113	62
VOYAGE-1	Guselkumab	252	374	74
VOYAGE-2	Guselkumab	252	550	71
UNCOVER-1 og UNCOVER-2	Ixekizumab	264	206	75
LIMMitless (UltIMMa-1, UltIMMa-2, SustaIMM, NCT03255382, IMMvent)	Risankizumab	172	674	78
ERASURE og FIXTURE	Secukinumab	260	-	61
CLEAR	Secukinumab	104	159	66

Bilag 6: Risiko for bias for de inkluderede studier

Vurderet af RoB foretaget vha. Cochrane Risk of bias tool 2.0

Vurdering af risiko for bias (CLARITY, [33])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Forbehold**	Processen ikke nærmere beskrevet
Effekt af tildeling til intervention	**Lav**	Dobbelt-blindet; ITT Få drop-outs og balanceret mellem armene
Manglende data for effektmål	**Lav**	Multiple imputation
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Forbehold**	Assessor ikke-blindet
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ok, jf. clinicaltrials.gov
Overordnet risiko for bias	**Forbehold**	Pga. forbehold ved to domæner

Vurdering af risiko for bias (IMMhance, [29])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav**	Interaktiv allokering; random sequence Baseline karakteristika ens på tværs af arme
Effekt af tildeling til intervention	**Forbehold**	Ca. 10 pct. protokolafvigelser; ujævnt fordelt
Manglende data for effektmål	**Lav**	Få dropouts i begge arme
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav**	Investigator blindet

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ok, jf. protokol
Overordnet risiko for bias	**Forbehold**	Pga. forbehold på ét domæne

Vurdering af risiko for bias (IXORA-R, [28])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav**	Interaktiv allokering; random sequence Baseline karakteristika ens på tværs af arme
Effekt af tildeling til intervention	**Lav**	Dobbelt blindet ITT
Manglende data for effektmål	**Lav**	Ca. 10 pct. med missing data i begge arme
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav**	Investigator blindet
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ok, jf. clinical trials
Overordnet risiko for bias	**Lav**	Vurderet som lav på alle frem domæner

Vurdering af risiko for bias (ObePso-S study, [36])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav**	Interaktiv allokering; random sequence Lidt skæv kønsfordeling
Effekt af tildeling til intervention	**Forbehold**	Dobbelt blindet Uvist hvor mange der afveg fra protokol

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Manglende data for effektmål	**Forbehold**	Omfang af missing data uklart
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Forbehold**	Assessor blinding ikke beskrevet
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Low**	Ok, jf. clinicaltrials.gov
Overordnet risiko for bias	**Forbehold**	Pga. forbehold ved tre domæner

Vurdering af risiko for bias (VIP-U, [38])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Forbehold**	Interaktiv allokering; random sequence Skæve baseline karakteristika (alder og morbiditet)
Effekt af tildeling til intervention	**Lav**	Dobbelt blindet
Manglende data for effektmål	**Forbehold**	Flere med missing data i placebo
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav**	Assessor blindet
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ok, jf. clinicaltrials.gov
Overordnet risiko for bias	**Forbehold**	Pga. forbehold ved to domæner

Vurdering af risiko for bias (VIP-S, [37])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav**	Interaktiv allokering; random sequence Baseline karakteristika ens på tværs af arme

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Effekt af tildeling til intervention	**Lav**	Dobbelt blindet ITT
Manglende data for effektmål	**Lav**	Få drop-outs; ens på tværs af behandlingsarme
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav**	Assessor blindet Imputation af missing data (last-observation-carried- forward)
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ok, jf. clinicaltrials.gov
Overordnet risiko for bias	**Lav**	Vurderet lav på alle domæner

Vurdering af risiko for bias (X-PLORE, [13])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Forbehold**	Proces ikke nærmere beskrevet Nogen variation ved baseline (alder og tidligere behandling)
Effekt af tildeling til intervention	**Høj**	Ikke blindet (adalimumab) ITT
Manglende data for effektmål	**Forbehold**	Forskelle i drop-outs på tværs af armene
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav**	Blindet assessor
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ok, jf. protokol
Overordnet risiko for bias	**Høj**	Pga. høj risiko for bias ved ét domæne og forbehold ved to domæner

Vurdering af risiko for bias (BE READY, [18])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav**	Interaktiv allokering; random sequence Baseline karakteristika ens på tværs af arme
Effekt af tildeling til intervention	**Lav**	Dobbelt blindet ITT
Manglende data for effektmål	**Lav**	Få drop-out og ens på tværs af grupper
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav**	Blindet assessor
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ok, jf. protokol
Overordnet risiko for bias	**Lav**	Vurderet lav på alle domæner

Vurdering af risiko for bias (IMMpress, [30])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Forbehold**	Processen ikke beskrevet nærmere Få deltagere, baseline nogenlunde ens
Effekt af tildeling til intervention	**Lav**	Dobbelt-blindet
Manglende data for effektmål	**Lav**	Få drop-outs
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Forbehold**	Assessor blinding er ikke beskrevet
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ikke beskrevet nærmere, men der er en protokol
Overordnet risiko for bias	**Forbehold**	Forbehold på to domæner

Vurdering af risiko for bias (NCT02931838, Papp 2018, [23])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav**	Interaktiv allokering; random sequence Baseline karakteristika ens på tværs af arme
Effekt af tildeling til intervention	**Lav**	Dobbelt-blindet
Manglende data for effektmål	**Forbehold**	Flere i placebo stoppede behandlingen, men tolket som non-responders
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav**	Assessor blinded
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ok, jf. protokol
Overordnet risiko for bias	**Forbehold**	Forbehold på ét domæne

Vurdering af risiko for bias (OASIS-2, [35])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav**	Interaktiv allokering; random sequence Baseline karakteristika ens på tværs af arme
Effekt af tildeling til intervention	**Lav**	Dobbelt-blindet ITT
Manglende data for effektmål	**Lav**	Få drop-outs
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav**	Assessor blindet
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ok, jf. protokol
Overordnet risiko for bias	**Lav**	Risiko for bias vurderet lav på alle domæner

Vurdering af risiko for bias (COMFORT-1, [14])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Forbehold**	Processen ikke beskrevet nærmere Baseline er ens på tværs af grupper
Effekt af tildeling til intervention	**Forbehold**	Dobbelt blindet Modificeret ITT
Manglende data for effektmål	**Forbehold**	Høj andel drop-outs pga. COVID Missing data pga. drop-out blev vurderet som non-response post-discontinuation
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav**	Assessor blindet
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Forbehold**	Ok, jf. protokol
Overordnet risiko for bias	**Forbehold**	Forbehold på fire domæner

Vurdering af risiko for bias (CHANGE, [21])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav**	Interaktiv allokering; random sequence Baseline karakteristika ens på tværs af arme
Effekt af tildeling til intervention	**Høj**	Open label ITT
Manglende data for effektmål	**Høj**	Høj andel af drop-outs i den ene gruppe
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Forbehold**	Assessor-blindet Open label kan have påvirket rapportering
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ok, jf. protokol

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Overordnet risiko for bias	**Høj**	Risiko for bias vurderet som høj på to domæner og forbehold på et domæne

Vurdering af risiko for bias (NCT02634801, Reich 2020, [25])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav**	Interaktiv allokering; random sequence Baseline karakteristika ens på tværs af arme
Effekt af tildeling til intervention	**Høj**	Open-label Ulige drop-outs på tværs af grupper
Manglende data for effektmål	**Høj**	Mange non-responsers i den ene gruppe kan give bias
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav**	Assessor blindet Open-label kan have påvirket rapportering
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ok, jf. clinicaltrials.gov
Overordnet risiko for bias	**Høj**	Risiko for bias vurderet høj på to domæner

Vurdering af risiko for bias (BE VIVID, [20])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav**	Interaktiv allokering; random sequence Baseline karakteristika ens på tværs af arme
Effekt af tildeling til intervention	**Lav**	Patienter blindet, men personale unmasked ITT;
Manglende data for effektmål	**Lav**	Få drop-outs Non-responders imputation
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav**	Asessor blindet

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ok, jf. protokol
Overordnet risiko for bias	**Lav**	Vurderet som lav risiko for bias på alle domæner

Vurdering af risiko for bias (COBRA, [22])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Forbehold**	Interaktiv allokering; random sequence Færre patienter inkluderet end beregnet; forskel i baseline ift. morbiditet
Effekt af tildeling til intervention	**Forbehold**	Patienter ikke blindet, men ikke behandlere ITT
Manglende data for effektmål	**Forbehold**	10 % behandlingsophør Missing data håndteret vha. missing at random assumption
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav**	Assessor blindet
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ok, jf. protokol
Overordnet risiko for bias	**Forbehold**	Pga. forbehold ved tre domæner

Vurdering af risiko for bias (MATURE, [34])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav**	Processen ikke beskrevet, men baseline karakteristika er jævnt fordelt.
Effekt af tildeling til intervention	**Lav**	Dobbelt-blindet

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Manglende data for effektmål	**Lav**	Få drop-outs
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Forbehold**	Blinding af assessor ikke beskrevet
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Protokol ikke beskrevet, men outcome med undtagelse af bivirkninger beskrevet på Clinical.trial.gov
Overordnet risiko for bias	**Forbehold**	Pga. forbehold på et domæne

Vurdering af risiko for bias (ALLURE, [32])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav**	Interaktiv allokering; random sequence Baseline karakteristika ens på tværs af arme
Effekt af tildeling til intervention	**Lav**	Dobbelt-blindet ITT
Manglende data for effektmål	**Lav**	Få drop-outs Håndtering af missing data vha. multiple imputation
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav**	Assessor blindet
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ok, jf. protokol
Overordnet risiko for bias	**Lav**	Vurderet som lav risiko for bias på alle domæner

Vurdering af risiko for bias (IMMpulse, [15])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Forbehold**	Proces ikke detaljeret beskrevet, men baseline karakteristika er sammenlignelige

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Effekt af tildeling til intervention	**Høj**	Open-label; outcomes kan være påvirket af kendskab til behandling
Manglende data for effektmål	**Høj**	Høj andel af drop-outs i den ene gruppe
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav**	Assessor-blindet
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Outcomes var præ-specificeret
Overordnet risiko for bias	**Høj**	Vurderet som høj risiko for bias på to domæner og forbehold på ét domæne

Vurdering af risiko for bias (POLARIS, [24])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	Forbehold	Interaktiv allokering; random sequence Patienter i FAE gruppen var ældre, større co-morbiditet og længere sygdomsvarighed
Effekt af tildeling til intervention	Høj	Open-label Mange protokolafvigelser i FAE-gruppen
Manglende data for effektmål	Forbehold	Mange drop-outs i den ene gruppe
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Assessor blindet
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Ok, jf. clinicaltrials.gov
Overordnet risiko for bias	**Høj**	Vurderet som høj risiko for bias på et domæne og forbehold på to domæner

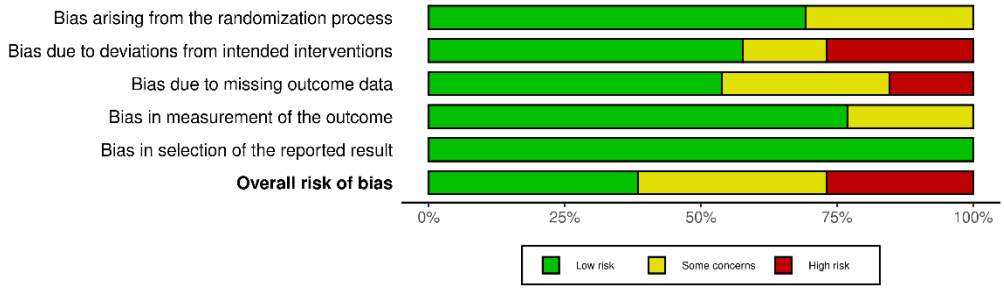
Vurdering af risiko for bias (NCT03255382, Thaçi 2022, [26])

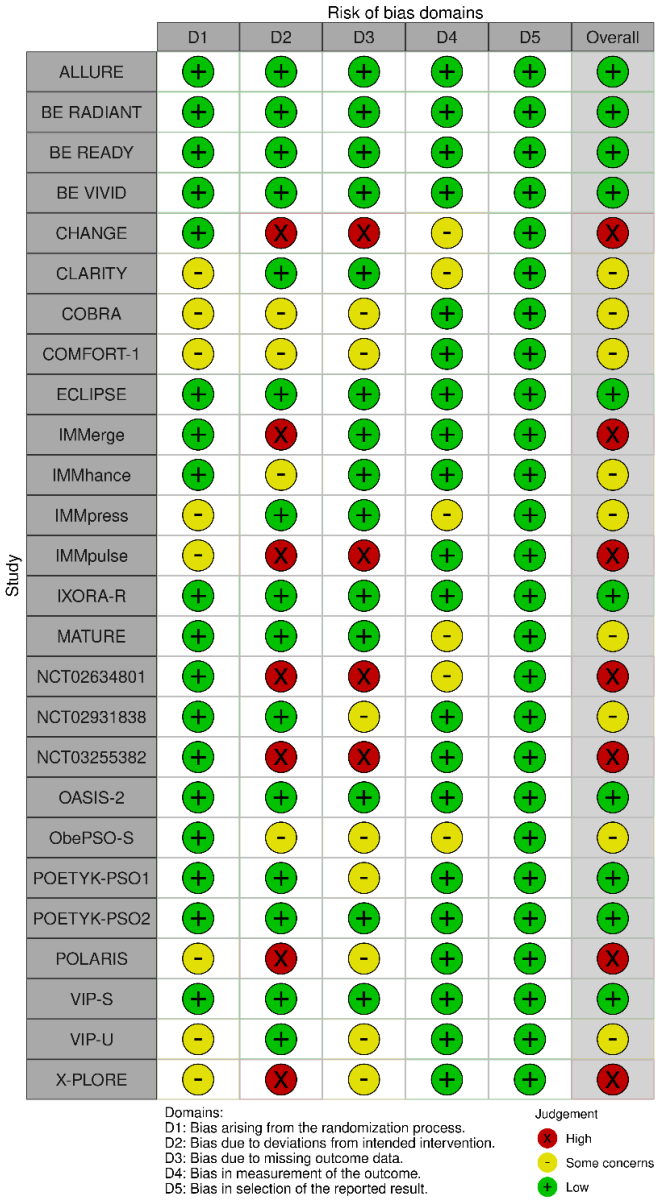
Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav**	Interaktiv allokering; random sequence Baseline karakteristika ens på tværs af arme
Effekt af tildeling til intervention	**Høj**	Open-label; outcomes kan være påvirket af kendskab til behandling
Manglende data for effektmål	**Høj**	Drop-outs forskelligt i de to grupper; højt frafald i den ene gruppe
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav**	Assessor blindet
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ok, jf. protokol
Overordnet risiko for bias	**Høj**	Vurderet som høj risiko på to domæner

Vurdering af risiko for bias (IMMerge, [31])

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav**	Interaktiv allokering; random sequence Ingen væsentlig forskelle i baseline
Effekt af tildeling til intervention	**Høj**	Open-label Behandlingsophør ikke jævnt fordelt
Manglende data for effektmål	**Lav**	Missing data blev tolket som non-responders
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav**	Assessor blindet Vurdering af bivirkninger og manglende effekt kan være påvirket af open-label
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav**	Ok, jf. clinicaltrials.gov
Overordnet risiko for bias	**Høj**	Pga. høj risiko for bias på ét domæne

Bilag 7: Samlet oversigt over Risk of bias





Medicinrådet

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk